

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. Пламен Димитров Кацаров, дф
Катедра по фармацевтични науки,
Фармацевтичен факултет,
Медицински Университет - Пловдив

Относно процедура по защита на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, в област на висше образование
4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление
4.1. Физически науки, по докторска програма „Физика на кондензираната материя“.

Автор: София Боянова Миленкова

Форма на докторантурата: редовна

Катедра: Физика, Физико-технологичен факултет,
Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“.

Тема: Биополимерни микро- и наночастици като система за доставка на бензидамин

Научни ръководители:

проф д-р Мария Марудова-Живанович,
Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“

доц. Бисера Пиличева, дф,
Медицински университет - Пловдив

Рецензията е изготвена в изпълнение на Заповед № РД-21-1447/12.07.2024 г. на Ректора на Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“ и съгласно протокол от I-во заседание на Научното жури от 15.07.2024 г.

Общо представяне на процедурата и на докторанта

Представеният комплект материали е в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за

придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“, и включва всички необходими документи:

- Молба до ректора за откриване на процедура;
- Автобиография по европейски формат;
- Протокол от предварително обсъждане;
- Становище от научните ръководители;
- Автореферат на Английски и на Български език;
- Декларация за оригиналност и достоверност;
- Справка за съответствие с минималните национални изисквания;
- Списък на публикациите и техни копия;
- Дисертационен труд.

София Боянова Миленкова се дипломира като бакалавър инженер-физик през 2018 г. в Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски“, а през 2019 г. придобива магистърска степен по Физика на кондензираната материя. От 2021 г. тя е редовен докторант във Физико-технологичен факултет на ПУ „П. Хилендарски“ по докторска програма „Физика на кондензираната материя“. От 2021 г. до 2023 г. извършва научно-изследователска дейност в областта на Биополимери и нови материали, а от 2024 г. е назначена като асистент в катедра „Физика“ на ПУ „П. Хилендарски“, като участва активно в обучението на студенти по дисциплини “Обща физика и Полимери в електрониката и телекомуникациите”. Докторантката е осъществила няколко мобилности и специализации в Унгария, Турция и Литва, владее английски и немски език. В резултат от научно-изследователската си дейност, до този момент, София Миленкова участва в 15 публикации, в голяма част от тях тя е първи автор, като 3 от тях са по тематиката на дисертационния труд и са приложени към комплекта документи.

Актуалност на тематиката

Дисертационният труд има за цел разработване на микро- и наноразмерни структури на базата на природни полимери (хитозан, казеин) като лекарство-

доставящи системи с контролирано лекарствено освобождаване. Изследванията в областта на лекарствените нано- и микро-технологии са изключително важни и актуални както в научно отношение, така и поради потенциалното им практическо приложение в медицината и фармацията. Непрекъснато се развиват нови технологии и материали, които позволяват създаването на все по-сложни и по-ефективни лекарствени системи. Съвременната медицина се насочва все повече към персонализиран подход, където лечението се адаптира спрямо индивидуалните характеристики на пациента. Нано- и микро-лекарствените системи позволяват персонализиране на дозировката и доставянето на лекарствата според специфичните нужди на пациента. Наночастиците и микрочастиците могат да доставят лекарства с определена скорост директно до целевите тъкани или клетки, като намаляват страничните ефекти и повишават терапевтичната ефикасност. Това позволява по-прецизна и контролирана терапия. Разработването на подобни лекарствени системи е голямо предизвикателство и изисква детайлно охарактеризиране и разбиране на потенциалното им взаимодействие с биологичните структури, което налага обединяване на знания и методи от различни научни области като физика, химия и фармация.

Познаване на проблема

Докторантката познава детайлно състоянието на проблема и оценява критично литературния материал. Свидетелство за това е обширният и задълбочен литературен обзор и обстояният преглед на съвременните лекарство-доставящи системи на базата на полиелектролитни структури. Логично акцент е поставен върху двата природни полимера – хитозан и казеин, както и на техни потенциални комплекси, което е обект на последващите проучвания. Проведеният подробен анализ на структурата и свойствата на избраните носители, както и очертаването на предизвикателствата и възможните методи за проектиране на микро- и нано-размерни лекарство-доставящи системи, позволява правилно поставяне на целта и

задачите на настоящата дисертация. Изложението е написано на добър научен език и е базирано на съвременни литературни източници.

Методика на изследването

Докторантката е избрала подходящи съвременни методи, които позволяват постигане на дефинираната цел и получаване на адекватни резултати на задачите, поставени в дисертационния труд. Етапите на изследване са логически свързани и включват получаване и физико-химично охарактеризиране на микро- и наносистеми от хитозан, казеин и двата полимера в комбинация – свързани в полиелектролитен комплекс. Използвани са два от най-ефективните методи за проектиране на подобен тип структури – техника на йонотропно желиране с помощта на омрежващ агент натриев триполифосфат и разпрашително сушене, използвайки нано- и мини-разпръсквателна сушилна. Като лекарство-доставящи системи натоварени с бензидамин хидрохлорид, получените формулировки са анализирани по отношение на техния добив, размери, разпределение по големина, морфология, натоварване с лекарствено вещество и *in vitro* освобождаване. Използван е голям набор от прецизни методи за анализ, включващ сканираща електронна микроскопия, атомно-силова микроскопия, инфрачервена спектроскопия, динамично светлоразсейване, диференциално сканираща калориметрия. Усвоени и правилно приложени са различни кинетични модели, чрез които могат да се определят основните механизми, по които лекарството се освобождава от проектираните лекарствени носители - модел от първи порядък, модел на Хигучи, модел на Корсмейер-Пепас и модел на Вайбул. Това е важно за оптимизирането на дизайна на лекарствените системи и за гарантиране на ефективност и безопасност при приложението им.

Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Структурата на представения дисертационен труд напълно отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“, като съдържа всички основни раздели, както следва: увод – 2 стр.; литературен обзор – 47 стр.; цел и задачи – 1

стр.; материали и методи – 12 стр.; резултати и обсъждане – 58 стр.; изводи – 2 стр.; приноси – 1 стр.; използвана литература – 15 стр.; приложения – 2 стр. Написан е на общо 159 страници, онагледен е с 46 фигури и 13 таблици.

Литературният обзор показва отлично познаване на литературата, добра теоретична основа на докторанта по проблематиката на дисертацията и способност умело да анализира научна информация.

Целта на дисертационния труд е логично изведена и напълно съответства на съдържанието на работата - да се разработят микро- и нано-размерни структури на базата на биоразградими и биосъвместими полимери, които да послужат като лекарство-доставяща матрица за контролирано освобождаване на лекарственото вещество бензидамин хидрохлорид. За реализирането ѝ са определени 6 конкретни и правилно дефинирани задачи.

Използваните *материали и методи* са детайлно и коректно описани, което гарантира получаването на точни и възпроизводими резултати.

Резултатите са илюстрирани с 36 фигури и 12 таблици и представляват оригинални данни. Впечатление прави големият брой лекарствени системи, разработени от докторантката, произлизащ от използването на различни носители (хитозан, казеин, полиелектролитен комплекс от хитозан и казеин), прилагането на две техники за частичково проектиране (йонотропно желиране и разпраштелно сушене), вариране на производствени параметри (концентрация на полимера, съотношение хитозан:казеин, използване на омрежващ агент или ексципиент и др.). Детайлният анализ на факторите, повлияващи ключовите характеристики на нано- и микро-частиците (добив, размер, форма, морфология, натоварване с лекарство), позволява да бъде оценена ролята на изграждащия полимер и производствения метод, за да бъдат изведени оптимални условия за създаване на перспективна лекарство-доставяща платформа за бензидамин хидрохлорид с контролирано освобождаване. Представените резултати са дискутирани компетентно и задълбочено, с умело аргументирани заключения и представляват новост за научната литература.

Докторантът представя 7 *извода*, които са изчерпателни и са изведени на база на получените резултати.

Приносите на дисертационния труд са правилно формулирани и са предимно с научен и научно-приложен характер. Оригинални приноси са разработването на натоварени с бензидамин хидрохлорид казеинови частици по метода на йонотропното желиране и чрез разпрашително сушене в киселинни условия в присъствието на калциеви йони. За първи път е оценено влиянието на стехиометричното отношение на полиелектролитен комплекс на база казеин-хитозан върху включването и освобождаването на бензидамин хидрохлорид, както и влиянието на отношението полимер:лекарство върху основните физико-химични показатели на казеиновите нано-структури, получени чрез разпрашително сушене.

Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

По темата на дисертационния труд София Миленкова е приложила 3 научни статии в индексирани в *Scopus* списания и 5 участия в научни конференции. Докторантката е първи автор в 2 от статиите, които са в списания с висок импакт фактор – съответно *Materials* (ISSN: 1996-1944) с IF 3.4 (Q2) и *Gels* (ISSN: 2310-2861) с IF 5.0 (Q1). Резултатите от представената разработка са реализирани и благодарение на участието на София Миленкова в 2 научно-изследователски/инфраструктурни проекта и 2 мобилности.

От текста на дисертационния труд, автореферата и представените публикации е видно личното участие на докторантката.

Автореферат

Представеният автореферат е в обем от 32 страници, с включени 7 таблици и 29 фигури. В него са отразени кратко, но без пропуски, постигнатите резултати и дава ясна представа за целите, задачите, изпълнението на дисертационния труд, изводите и приносите. Авторефератът е изготвен съгласно изискванията, залегнали в релевантните нормативни документи, и е напълно в съответствие с представения ми за рецензиране дисертационен труд.

Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки и препоръки към проведеното изследване и приложения комплект материали.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на София Боянова Миленкова на тема „Биополимерни микро- и наночастици като система за доставка на бензидамин“ отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на ПУ „Паисий Хилендарски“.

Представеният дисертационен труд представлява професионално и компетентно написано интердисциплинарно проучване, което съдържа научни и научно-приложни резултати. Докторантката София Миленкова притежава задълбочени теоретични знания и умения, като демонстрира качества за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на София Боянова Миленкова по докторска програма „Физика на кондензираната материя“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.1. Физически науки.

03.09.2024 г.

Изготвил рецензията:

(доц. Пламен Кацаров, дф)