

СТАНОВИЩЕ

от проф. Пламен Загорчев, дбн

Катедра по медицинска физика и биофизика, МУ-Пловдив

Член на Научно жури съгласно Заповед № РД-21-1447/12.07.2024 г.

на Ректора на Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“

Относно: Процедура по защита на дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор“ по докторска програма „Физика на кондензираната материя“ на докторантката **София Боянова Миленкова** на тема „Биополимерни микро- и наночастици като система за доставка на бензидамин“

Научни ръководители: проф. д-р Мария Георгиева Марудова – Живанович и доц. д-р Бисера Асенова Пиличева

Информация за докторанта

София Миленкова придобива магистърска степен по инженерна физика в Пловдивски университет „Паисий Хилендарски“ през 2019 г. През 2021 г. е зачислена като редовен докторант в професионално направление 4.1 Физически науки по докторска програма „Физика на кондензираната материя“ към катедра „Физика“ на Физико-технологичен факултет. От м. април 2021 г. е назначена като изследовател в ПУ „П. Хилендарски“, а от м. февруари 2024 г. заема АД „асистент“ в Катедра „Физика“ на Физико-технологичен факултет, където участва в обучението на студенти по дисциплините „Обща физика“ и „Полимери в електрониката и телекомуникациите“. София Миленкова е участвала в дългосрочни изследователски мобилности в Унгария, Турция и Литва, както и в 5 национални и международни научни форуми, в проекти и програми. Владее писмено и говоримо английски и немски език.

Актуалност на проблема

Дисертационният труд разглежда приложението на биополимерите във фармацията и по-конкретно тяхната роля в изграждането на системи за доставка на лекарства с микро- и

наномащабни размери. Поради мултифункционалност и свойства като биосъвместимост, биоразградимост и липса на токсичност, биополимерите са в основата на иновативни стратегии.

Изследване на взаимното влияние на параметри на процеса (състав, метод, производствени условия и др.) дава възможност за прилагане на оптимални подходи за разрешаване на технологични проблеми, свързани с получаването на структури с желани характеристики.

Обща характеристика и структура на представения дисертационен труд

Дисертационният труд е структуриран съгласно установените стандарти. Съдържа 159 страници и е онагледен с 46 фигури и 13 таблици. Библиографската справка включва 162 литературни източника, всички на чужди автори.

Въведението добре обосновава актуалността на проблема. Представеният **литературен обзор** към дисертационния труд е извършен подробно и дава представа за познанията на докторантката по проблема, както и за възможностите ѝ за интерпретация на публикувани в литературните източници данни. Засегнати са различни аспекти: детайлно са описани механизмите на полиелектролитно комплексообразуване, разгледани са полиелектролитните структури и техните комплекси като лекарстводоставящи системи, като е направен анализ на факторите, оказващи влияние върху свойствата на получените структури. Описани са основните механизми на лекарствено освобождаване от съдържащите ги носители. Извършен е подробен анализ на научната литература по отношение на използваните в дисертацията биополимери – хитозан и казеин. Разгледани са подробно техниките за получаване на микро- и наночастици на базата на тези биополимери, като са изтъкнати предизвикателствата, съпътстващи производствените процеси. Отделна част е посветена на комплексообразуването между двата полимера.

Целта на труда е ясно формулирана: да се разработят модели на лекарстводоставяща система за контролирано освобождаване на активното вещество бензидамин хидрохлорид, чиято матрица е базирана на биополимерите хитозан и казеин.

За реализирането на тази цел са формулирани шест **задачи**. За изпълнение на поставените задачи са използвани съвременни научно-изследователски **методи** за анализ, които са предпоставка за достоверност на получените резултати.

Резултатите са проследени в три основни аспекта: формиране на частици от хитозан, съответно от казеин, самостоятелно, и получаване на полиелектролитен комплекс от хитозан и казеин в различни съотношения. Чрез йонотропно желиране са разработени 5 типа частици от хитозан, натоварени с бензидамин хидрохлорид при вариране на концентрацията на полимера и на отношението полимер : омрежващ агент. Получените структури са охарактеризирани по отношение на добив, размер, лекарствено натоварване и ефективност на включване. Със атомно-силова микроскопия е изследвана повърхностната морфология. Физичното омрежване и успешното включване на лекарството в полимерната матрица са потвърдени чрез инфрачервена спектроскопия, а чрез диференциална сканираща калориметрия е доказана термичната стабилност на активното вещество след включването му в хитозанови частици. Проведени са изследвания върху биофармацевтичното поведение на частиците, които демонстрират бързо начално освобождаване на активното вещество вероятно поради приоритетното му депониране в периферната част на системите. Аналогичен експериментален подход е приложен за разработването на структури, базирани на полимера казеин. Предложени са 12 модела на казеинови частици, получени на базата на разтвори с различна концентрация на полимера, различни отношения с омрежителя и наличие или отсъствие на етилов алкохол по време на омрежването в разтвора. Те са охарактеризирани по отношение на размери, добив и ефективност на включване на бензидамин хидрохлорид, повърхностна морфология и фазово състояние. Техниката на йонотропно желиране е апробирана и за получаването на полиелектролитни комплекси на базата на двата биполимера, които в условия на слабо кисело рН са противоположно заредени и взаимодействат помежду си, формирайки структури без прилагане на омрежващ агент. И в този случай е извършен подробен анализ на променливите и тяхното влияние върху свойствата на получените комплекси. Изведени са добре обосновани заключения.

В своя научен труд докторантката е изследвала влиянието на технологичния процес като е използвала метода разпръсквателно сушене за получаването на трите типа системи – на база хитозан, съотв. казеин самостоятелно, и в комбинация. Разработени са 9 модела на частици от хитозан, чиито размери попадат в микро обхвата поради свойствата на полимера и специфичните особености на използваната техника. Разработените модели са задълбочено охарактеризирани аналогично на структурите, получени чрез йонотропно желиране. Значим принос има направеният сравнителен анализ на частици от хитозан, формирани с различни

техники при еднакви други работни условия. Установена е драстична разлика в размерите (в някои случаи над 10 пъти), което оказва сериозно влияние върху биофармацевтичното поведение на системите. Аналогично, чрез наноразпръсквателно сушене е получен модел на казеинови наночастици, които, за разлика от същите, получени чрез йонотропно желиране се характеризират с бързо освобождаване на включеното активно вещество и не са удачна система за постигане на продължителен терапевтичен ефект.

Въз основа на получените резултати докторантката е направила седем **извода**, които са изчерпателни, обосновани и следват логически целта и формулираните задачи.

Приносите на дисертационния труд са правилно формулирани и са предимно с научно-приложен характер. Считам, че логическата свързаност, съдържанието, синхронът между теоретични постановки и експериментални данни, направеният анализ и изведени заключения и приноси са изцяло дело на автора.

Оценка на публикациите по дисертацията

Във връзка с дисертацията докторантката е представила 3 публикации и 5 участия в научни форуми. Всички публикации са в научни списания, реферирани в световната база данни Scopus. Две от публикациите са в списания, които попадат в първи и втори квантил (Q1 и Q2) на изданията в областта с общ импакт фактор 8. В две от публикациите София Миленкова е първи автор, което свидетелства, че представеният от докторантката труд е нейна лична заслуга.

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията, с високо качество на илюстративния материал и достатъчен обем, и отразява адекватно основните резултати от дисертационния труд.

Заключение

Дисертационният труд представлява завършена научна работа, съдържа научни и научно-приложни резултати с оригинален принос в науката и отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане. Изследването е много добре структурирано, с видима ясна концепция, корелираща с темата на дисертацията. Използваният изследователски инструментариум напълно отговаря на целта и поставените задачи. Дисертационният труд

показва, че докторантката притежава задълбочени знания, усвоила е разнообразни методи и техники и демонстрира умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Предвид гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** на дисертационния труд, автореферата, постигнатите резултати и оригиналните приноси и предлагам на Научното жури да присъди на София Миленкова образователна и научна степен „доктор“ по научна специалност „Физика на кондензираната материя“.

04.09.2024 г.

гр. Пловдив

Изготвил:

(проф. Пламен Загорчев, дбн)