

БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ
ИНСТИТУТ ПО ОРГАНИЧНА ХИМИЯ С ЦЕНТЪР ПО ФИТОХИМИЯ

***Разширена хабилитационна справка на
научните приноси***

на д-р Ивалина Огнянова Трендафилова
лаб. „Органични реакции върху микропорести материали“,
Институт по органична химия с Център по фитохимия
Българска академия на науките

За участие в конкурс за академичната длъжност „доцент“ по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Органична химия“, за нуждите на лаб. „Органични реакции върху микропорести материали“, обявен в Държавен вестник: брой 13 от 03.02.2026 год.

София, 2026 г.

I. Въведение

Необходимостта от преодоляване на редица съществени ограничения, съпътстващи ефективното приложение на биологично активни вещества (БАВ) от природен произход - като ниска разтворимост в биологична среда, бърз метаболизъм, химична нестабилност, потенциални нежелани странични ефекти и необходимост от чести приеми - обуславя засиления интерес както на академичната общност, така и на фармацевтичната индустрия към разработването на иновативни носители и системи за тяхното доставяне.

Сред разнообразието от изследвани материали, мезопорестите силикати се открояват като особено перспективни платформи за разработване на съвременни терапевтични и диагностични системи, позволяващи подобряване на разтворимостта и бионаличността, осигуряване на контролирано освобождаване и целево доставяне на БАВ, както и имобилизация на биомолекули като гени, протеини и ензими, включително и с приложения в регенеративната медицина. Те се характеризират с изключително висока специфична повърхност, голям поров обем и добре организирана порова структура, което позволява ефективно натоварване с широк спектър от биологично активни молекули. Съществено предимство на тези материали представлява възможността за прецизен контрол върху размера на порите и морфологията на частиците, което създава предпоставки за регулиране на скоростта и механизма на освобождаване на нанесените в тях вещества. Наличието на реактивни силанолни групи на повърхността на силикатните частици позволява тяхната целенасочена функционализация с различни органични групи и/или метални наночастици, което води до повишен афинитет между носителя и адсорбата и до разработването на таргетирани и стимули-чувствителни системи за доставка.

В сравнение с конвенционалните полимерни и липидни носители, мезопорестите силикати демонстрират по-висока структурна стабилност, по-голям капацитет за натоварване и способност за подобряване на разтворимостта и бионаличността на слабо разтворими БАВ. Те осигуряват по-хомогенно разпределение на активните вещества в обема на матрицата и позволяват по-добър контрол върху кинетиката на тяхното освобождаване. Освен това силикатните материали се отличават с добра биосъвместимост и висока химична и термична стабилност, което позволява тяхното приложение в широк диапазон от температури и рН, включително и в присъствие на органични разтворители. Поради съвкупността от тези уникални свойства

мезопорестите силикатни материали се разглеждат като изключително обещаваща платформа за разработването на съвременни лекарство-доставящи системи.

Първите сведения в световната научна литература относно приложението на мезопорести силикатни материали като носители на лекарствени вещества датират от 2001 година, докато в България изследванията в тази област започват през 2011 година в Института по органична химия с Център по фитохимия при Българската академия на науките под ръководството на проф. дн Маргарита Попова. Към този изследователски екип се присъединих през 2014 година, като научната ми дейност се фокусира върху динамично развиващото се интердисциплинарно направление наномедицина. Основната цел на провежданите изследвания беше насочена към разработването на иновативни системи за тераностика (съчетаващи терапевтични и диагностични функции) на социално-значими заболявания чрез натоварване на противовъзпалителни и антимикробни вещества и потенциални химиотерапевтици с природен и синтетичен произход в наноразмерни композитни носители на базата на мезопорести силикати. Понастоящем научният колектив продължава активно да развива изследванията си в областта на синтеза, модификацията и приложението на мезопорести силикатни материали, както и на магнитно-силикатни и органично-неорганични нанокompозити, с фокус върху тяхното приложение като ефективни платформи в съвременни лекарство-доставящи системи.

В този контекст разработването на нови подходи за синтез, модификация и функционализация на мезопорести силикатни носители се очертава като значима научна задача с потенциал за съществени фундаментални и приложни приноси. Научните изследвания, представени в настоящия хабилитационен труд, са насочени към разработването на иновативни стратегии за синтез, структурно и химично модифициране на мезопорести силикатни материали, както и към системно изследване на тяхното приложение като носители на биологично активни съединения. Получените резултати допринасят за задълбочаване на разбирането относно взаимосвързката между условията на синтез, структурно-текстурните характеристики на материалите и техните функционални свойства, което е от съществено значение за разработването на ново поколение ефективни материали с потенциал за приложение в биомедицината и фармацевтичната практика.

Настоящата хабилитационна справка обхваща най-същественото от научно-изследователската ми работа след придобиването на докторска ми степен в ИОХЦФ-

БАН през 2018 г. Тя е направена върху 16 броя научни публикации, посветени на разработването на иновативни системи за доставка на биологично активни вещества от природен произход на базата на мезопорести силикатни материали и техни композити. Пет от научните трудове са приравнени на хабилитационен труд (показател „В“) [публ. № 1-5], а останалите 11 броя научни публикации са причислени към показател „Г“ [публ. № 6-16]. Проведените изследвания попадат в областта на материалознанието, медицината и фармацията, а приносите са с фундаментален и научно-приложен характер. Основните научни и научно-приложни приноси от тези трудове могат да се обобщят в следните основни направления:

- разработване на иновативни и високоефективни системи, позволяващи целево доставяне и контролирано освобождаване на биологично активни вещества, на базата на композитни силикатни носители. Изследванията в това направление са насочени към разработването на процедури за получаване на хибридни носители на базата на мезопорести силикати, техното ефективно натоварване с биологично активни вещества и потенциалното им приложение в диагностиката, фармацията и медицината;
- установяване на взаимовръзката условия на синтез – физико-химични свойства на получените материали, което беше постигнато чрез комплексно характеризиране на структурните, текстурните и повърхностните свойства на материалите чрез използване на подходящи съвременни физикохимични техники (нискотемпературна азотна физисорбция, рентгенова дифракция, електронна микроскопия, УВ-, ИЧ- и ЯМР спектроскопия, термогравиметрия);
- изследване на взаимодействието на биологично активни молекули и полимерни покрития с повърхността на модифицирани и чисти силикатни носители (ИЧ- и ЯМР спектроскопия, термогравиметрия, квантово-химични изчисления);
- изследване на фармакокинетиката, биологичната активност върху избрани клетъчни линии и антиоксидантната активност на получените доставящи системи.

II. Основни приноси

Получените резултати са в областта на разработването на иновативни методи за получаване на нови наноразмерни композити на основата на модифицирани силикатни частици с контролирана порова структура с цел приложението им като носители в доставящи системи на природни биологично активни вещества.

През последните години природните флавоноиди привличат значителен интерес сред научните среди поради техния широк терапевтичен потенциал. Кверцетинът (2-(3,4-

дихидроксифенил)-3,5,7-трихидрокси-4Н-хромен-4-он, Схема 1) е един от най-разпространените флавоноли в природата, силен антиоксидант и основен хранителен флавоноид. Известно е, че кверцетинът проявява противотуморни, антивирусни, антимуtagenни свойства и инхибира липидната пероксидация. Въпреки това клиничната реализация на терапевтичния потенциал на кверцетина е силно ограничена поради неблагоприятните му физикохимични и фармакокинетични свойства. Кверцетинът се характеризира с много ниска разтворимост във вода и химична нестабилност, което води до ниска бионаличност. За преодоляване на тези недостатъци възможен подход е разработването на носители за оптимизирано перорално, парентерално, локално или таргетирано доставяне на кверцетин. Вземайки предвид, че като силен антиоксидант, кверцетинът действа основно чрез хелиране на метални йони (Fe^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+}), а от друга страна, цинкът като хелиращ агент може да образува комплекси с голям брой БАВ и в допълнение играе ключова роля при заздравяването на раните и участва в синтеза на колаген, комбинацията кверцетин-цинк е обещаваща за включване в лекарствени форми за дермално приложение. На базата на тези данни беше разработен нов подход за оптимизирано дермално доставяне на кверцетин чрез натоварването му в мезопорести силикатни материали, модифицирани с цинк. Основните резултати могат да се обобщят както следва:

- Синтезиран беше мезопорест силикат тип SBA-15, който беше избран като материал с подходяща порова структура (подредена 2D хексагонална мезоструктура), размер на порите (6 нм) и частиците (1–2 μm) и висока специфична повърхност (870 m^2/g).
- Бяха установени оптималните условия за следсинтезно модифициране на получените материали с различни количества Zn (2 или 4 тегл.%). Доказано беше, че цинкът се вгражда в стените на силиката под формата на йони и като наночастици цинков оксид (<5 нм) при пробата модифицирана с 2 тегл.%, докато при пробата модифицирана с 4 тегл.% се наблюдава и образуването на по-големи цинкоксидни наночастици (~20 нм). Тези наночастици са капсулирани в каналите или разположени върху външната повърхност на силикатните частици.
- Кверцетинът беше успешно натоварен в изходните и модифицираните с Zn силикатни носители (над 40 тегл.%) чрез метод на импрегниране чрез омокряне. Беше доказано, че при този метод в силиката се натоварва безводна форма на кверцетина, което се дължи на процеса на прекристализация на БАВ в етанол при

процедурата на нанасянето му в силиката. Това беше доказано и чрез прекристализация на изходния кверцетин дихидрат в етанол. Установено беше, че хидратните форми на кверцетина могат да бъдат разграничени чрез рентгенова дифракция (XRD) и FT-IR спектроскопия.

- За първи път, чрез FT-IR спектроскопия, беше наблюдавано образуването на комплекс Zn–кверцетин върху повърхността на силикати.
- Изследването на *in vitro* освобождаването на нанесения кверцетин при pH = 5.5 (характерно за дермални доставящи системи) показва забавено освобождаване на кверцетина от модифицираните с Zn образци в сравнение с изходния SBA-15, което е следствие на взаимодействието на молекулите на кверцетина с металните/металоксидните частици.
- Сравнителните цитотоксични изследвания показаха, че кверцетинът, натоварен в модифициран с Zn силикатен носител (2 тегл.%), проявява по-висок антинеопластичен потенциал срещу HUT-29 (кожен Т-клетъчен лимфом) клетки в сравнение с натовареното (чисто) биологично активно вещество.

Високият капацитет на натоварване и контролираното освобождаване на кверцетин показват, че получените системи от модифицираните с Zn SBA-15 материали представляват обещаващи носители за дермално доставяне на кверцетин [1].

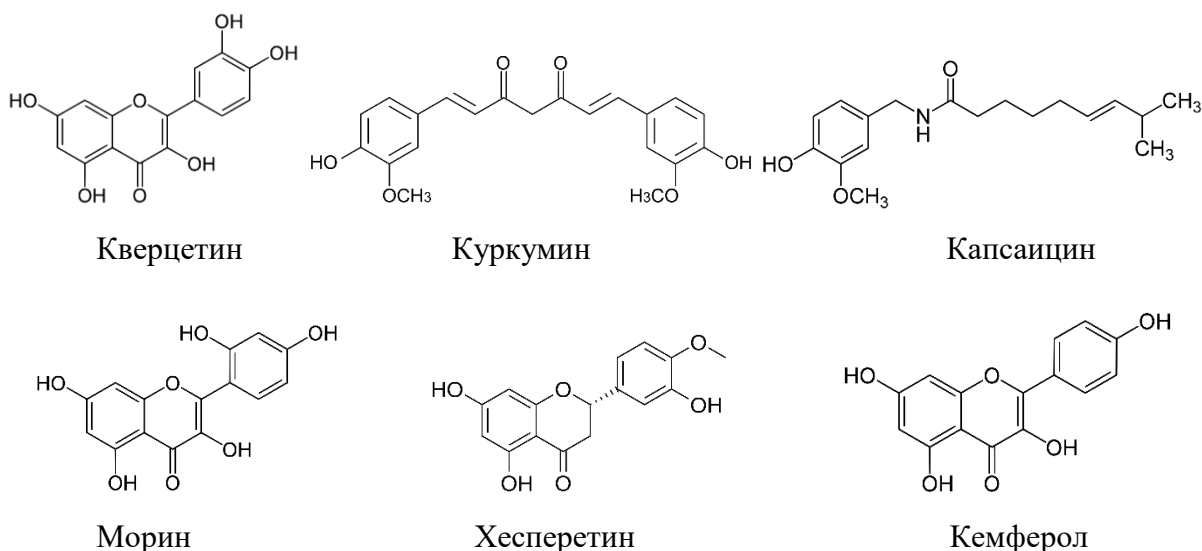


Схема 1. Химична структура на биологично активните вещества

Освен разработването на системи за дермално доставяне на флавоноиди като кверцетин, значителен интерес представлява и получаването на подобни платформи за други класове природни съединения с доказано благоприятни свойства върху здравето. Следващите изследвания бяха фокусирани върху получаването на дермална система за доставка на комбинация от две БАВ и изследване на потенциалната им синергия при приложение. За получаването на иновативна система с две активни вещества от природен произход като подходяща комбинация бяха избрани куркумин ((1E,6E)-1,7-бис(4-хидрокси-3-метоксифенил)хепта-1,6-диен-3,5-дион, Схема 1) и капсаицин (trans-8-метил-N-ванилил-6-ноненамид, Схема 1).

Куркуминът и капсаицинът се използват широко като традиционно лечебно средство в продължение на векове. Поради ниската си токсичност и фармакологична активност куркуминът намира приложение при лечението на различни заболявания, като рак, възпалителни заболявания и диабет и е обект на многобройни изследвания. От друга страна, капсаицинът - основната активна съставка на лютата чушка, се използва в медицината поради способността си да понижава нивата на холестерол, липиди и захар в кръвта, както и поради своите антиоксидантни, противовъзпалителни и аналгетични свойства. Изследвания доказват потенциала на капсаицина като противотуморно средство при различни видове рак, включително рак на гърдата, белия дроб, простатата, стомаха, черния дроб и пикочния мехур. Пикантният алкалоид е способен да подобрява пропускливостта на хранителни вещества и действа като коадювант за повишаване на резорбцията на куркумин.

Механизмът на действие, отговорен за благоприятната биологична активност на тези две добре познати природни съединения, е широко изследван и описан. Въпреки това, използването им в клиничната практика е силно ограничено поради тяхната ниска водоразтворимост, затруднено доставяне до всички засегнати тъкани, ниска бионаличност и кратък полуживот вследствие на интензивен метаболизъм, като и силно дразнещото действие на капсаицина. В по-горе описаните изследвания с кверцетин установихме, че тези проблеми могат лесно да бъдат преодоленни чрез включването на БАВ в мезопорест силикатен носител модифициран с метални йони/частици. В настоящото изследване избрахме да модифицираме носителите със сребро, не само поради неговите антибактериални (антимикробни) свойства и възможни благоприятни ефекти върху увредена кожа, но и поради способността му да образува комплекси с куркумин и капсаицин. Образуването на тези комплекси е предпоставка за по-ефективно

натоварване на тези съединения в порите на силикатния материал и достигане на контролираното им освобождаване. Най-важните получени резултати са:

- Сферични мезопорести силикатни частици с размер 5–8 μm , висока специфична повърхност (904 m^2/g) и поров обем (над 0.6 cm^3/g) бяха синтезирани в присъствието на два структурно-определящи агента (темплейти) — СТАВ и Pluronic 123.
- Получените материали бяха успешно модифицирани със сребро чрез метода на йонообмен с темплейта. Резултатите показаха, че модифицирането на изходния мезопорест силикат със сребро чрез йонообмен и последващото отстраняване на темплейта води до получаване на материали с пори с по-големи размери и обем в сравнение с материалите получени по конвенционално използвания метод за отстраняване на темплейта - калциниране. Беше установено, че приложеният метод за модификация води до получаването на материали, съдържащи сребърно оксидни и метални сребърни наночастици.
- Сребро-съдържащите и чисти силикатни носители бяха успешно натоварени с куркумин, капсаицин или смес от двата чрез метод на импрегниране чрез омокряне от етанолен разтвор. Резултатите показаха ефективно нанасяне на БАВ във всички проби (до 33 тегл.%). Изключение прави пробата с нанесена смес от двете вещества, базирана на немодифициран мезопорест силикат (22 тегл.%), като по-ниската степен на натоварване може да се обясни с по-тесните пори (стеснени в следствие стъпката на калциниране за отстраняване на темплейта) и тяхното лесно блокиране и затруднена дифузия. Интересно е да се отбележи, че при термогравиметричните (ТГ) изследвания натоварените със смес от куркумин и капсаицин немодифицирани и сребро-съдържащи мезопорести силикати показват значителна загуба на тегло (около 15 тегл.%) до 100 $^{\circ}\text{C}$, най-вероятно поради загубата на разтворител, който може да служи като свързваща молекула за образуването на мрежа от молекулите на двете БАВ. Такъв ефект не се наблюдава при еднокомпонентни формулировки. Предполагаме, че образуването на мрежа от молекули капсаицин и куркумин, свързани чрез мостове на разтворителя (етанол), ограничава проникването им в мезопорестите канали, което би могло да обясни ниското натоварване на веществата и в немодифицирания носител, който се характеризира с по-тесни пори.

- Спектроскопските данни показаха слабо взаимодействие на куркумина и капсаицина с повърхността на немодифицираните и Ag-модифицираните носители. Наблюдавани са и разлики между спектрите на физическа смес куркумин-капсаицин и такава получена от етанолния разтвор. При последната се наблюдават сигнали дължащи се на остатъчен етанол, свързан с двете БАВ чрез водородни връзки, което е в съответствие с резултатите от ТГ анализа.
- Резултатите от *in vitro* изследванията на профилите на освобождаване на куркумин и капсаицин показват, че тяхното натоварване в мезопорести силикатни носители води до съществено повишаване на разтворимостта им при 35 °С в буферен разтвор с рН = 5.5, характерен за дермални формулировки. Най-силно изразен ефект се наблюдава при системата на основата на сребро модифициран силикатен носител, при която се отчита практически пълно освобождаване на натовареното количество (около 100%) още през първите 15 минути. В случаите на едновременно натоварване на двете БАВ се наблюдава по-бавен процес на освобождаване, като приблизително 80% от количеството на натоварените вещества се освобождават до 120-тата минута. Това поведение вероятно се дължи на формирането на супрамолекуларна мрежа от молекулите на куркумина и капсаицина, което може да затрудни дифузията на буферния разтвор в порите, както и последващата дифузия на БАВ извън порите на носителя.
- Наред с изследването на профилите на освобождаване, съществено значение има и оценката на запазването на биологичната активност на веществата след нанасянето им в силикатите, поради което беше изследвана и тяхната антиоксидантна и антибактериална активност и техният цитотоксичен потенциал. Беше установено, че при системите за доставка на капсаицин и куркумин на основата на немодифициран силикат способността за улавяне на свободни DPPH-радикали (RSA) и антиоксидантната активност, определена чрез редукция на желязни йони (FRAP), на натоварените БАВ се запазва. Докато при системите за доставка на основата на сребро-модифицирани носители, съдържащи куркумин или смес куркумин–капсаицин, стойностите на RSA и FRAP намаляват, което може да се дължи на допълнително взаимодействия при образуването на комплекси сребро–куркумин или между молекулите на куркумина и капсаицина.

- Резултатите от анализа на антибактериалната активност на получените системи натоварени с куркумин и капсаицин, показаха, че наличието на сребро в носителя води до увеличаване на антибактериалната активност на формулировките в сравнение с чистите БАВ срещу три патогенни микроорганизма: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.
- Сравнително изследване на цитотоксичния потенциал на свободните и натоварени БАВ, показа, че системата за едновременно доставяне на куркумин и капсаицин има най-малко 1.5 пъти по-ниски стойности на IC50 в сравнение със свободните вещества срещу клетъчна линия HUT-78 (кожен Т-клетъчен лимфом). Тези резултати водят до заключението, че комбинацията от куркумин и капсаицин притежава синергичен ефект срещу изследваните линии ракови клетки.

Като се вземат предвид отличните резултати от тестовете за антинеопластична, антиоксидантна и антибактериална активност на получените системи за доставка на основата на сребро-модифицирани силикатни частици, натоварени с куркумин и капсаицин, може да се заключи, че тези системи са обещаващи за потенциално дермално приложение при лечението на различни кожни заболявания [2].

Наред с възможностите за дермално приложение, разработването на лекарстводоставящи системи за перорална администрация остава едно от основните направления в съвременните фармацевтични изследвания. При разработването на система за доставяне на кверцетин, предназначена за перорално приложение, е необходимо да се приложи специфичен подход, съобразен с особеностите и изискванията на този начин на администриране на лекарствената форма. При формите с перорално приложение е необходимо да се осигури предпазването на биологично активното вещество от разпадане при ниското рН в стомаха и да му се осигури контролирано освобождаване. Това може да се постигне чрез използването на полимерни материали с рН-зависима разтворимост. В разработените от нас системи беше комбинирано предимството на порестите силикати да подобряват разтворимостта на кверцетина в биологична среда с възможността за предпазване от агресивната стомашна среда осигурена от подходящи полимери. Основните резултати включват:

- Синтезиран беше сферичен мезопорест силикат тип К1Т-6 с размер на частиците ~45 нм, с висока специфична повърхност (770 м²/г) и подходящ размер на порите (6 нм).

- Повърхността на силикатните частици беше успешно модифицирана с аминок- групи чрез следсинтезен метод. Беше изследвано влиянието на повърхностните групи върху степента на натоварване и скоростта на освобождаване на кверцетина, както и ролята им при изграждане на полимерни слоеве около натоварените силикатни частици.
- С цел оптимизирането на натоварването на кверцетин върху аминок- модифицираните образци бяха приложени два метода - импрегниране чрез омокряне и твърдофазна реакция. И при двата метода беше постигнат висок капацитет на натоварване, като при процедурата импрегниране чрез омокряне доведе до по-висок процент на натоварване (33 тегл.%) в сравнение с твърдофазна реакция (29 тегл.%). Доказано беше, че процедурата на импрегниране води до по-голяма степен на аморфизация на БАВ и преобладаващото му нанасяне в порите на носителя, докато при пробата получена с твърдофазна реакция се наблюдава образуването на по-големи кристали на кверцетина върху повърхността на силиката.
- *In vitro* изследванията на освобождаването на натоварен кверцетин в аминок- модифицираните силикати показаха по-бързо освобождаване на кверцетина от образца получен чрез импрегниране, в сравнение с този, приготвен чрез твърдофазна реакция. Този ефект може да се обясни с подобряването на разтворимостта на кверцетина в следствие на аморфизацията му и предотвратяването на образуване на по-големи трудноразтворими кристали при процедурата на импрегниране чрез омокряне. Установено беше слабо взаимодействие между кверцетина и NH₂-групите от силикатната повърхност, включващо фенолната част на молекулата на кверцетина.
- Направеното квантово-химичното моделиране позволи да се изяснят някои аспекти на взаимодействието между молекулата на кверцетина и функционализирания носител. Установено беше, че адсорбцията на кверцетиновите молекули е значително (повече от два пъти) по-силна към аминок-групата на неутралния носител, отколкото към амониевата група на протонирания КИТ-6 силициев материал. При неутралния носител КИТ-6NH₂, когато аминок-групите са достъпни, най-стабилните комплекси се образуват при една от фенолните ОН-групи в пръстен В на кверцетиновата молекула, която действа като донор на протон и осигурява висок капацитет на натоварване. При

протонирания носител KIT-6NH₂ свързването на кверцетина е по-слабо, тъй като водородната връзка се формира чрез водородния атом на NH₃⁺ групата и карбонилния кислород на кверцетиновата молекула. Тази зависимост позволява на лекарствените молекули да се свържат с неутралния носител и по-късно, в кисела среда, когато носителът е протониран, да се освободят.

- Установено беше също, че освобождаването на кверцетина, натоварен върху силикатен носител, може допълнително да се контролира чрез обвиване с подходящи полимерни слоеве. За целта около натоварените силикатни частици беше изграден полиелектролитен полимерен комплекс от редуващи се слоеве к-карагенан/хитозан/к-карагенан. Показано беше, че след изграждането на полиелектролитния слой размерите на частиците нарастват от ~45 нм (изходния силикат) до 50-70 нм, което е доказателство за успешното обвиване на сферичните силикатни наночастици. *In vitro* изследванията на освобождаването на натоварен кверцетин, в аминок-модифицирани и обвити с полимери силикати показаха значително удължаване на времето за освобождаване на кверцетина от 4 на над 24 часа.
- Направените тестове върху избрани клетъчни линии показаха, че дори при висока доза ненатоварените изходни и аминок-модифицирани силикатни наночастици не предизвикват значително намаляване на клетъчната жизнеспособност при изследваните доброкачествени НЕК-293 (човешки ембрионални бъбречни клетки), злокачествени HL-60 (острата миелоидна левкемия) и злокачествени HUT-78 (кожен Т-клетъчен лимфом) линии. Сравнително изследване на цитотоксичния потенциал на чист/свободен и натоварен кверцетин показва, показва дозозависима цитотоксичност и че капсулирането му в обвити с полиелектролитен слой модифицирани силикати, не води до намаляване на цитотоксичен потенциал спрямо клетъчната линия HUT-78, което доказва, че получените наноразмерни доставящи системи са обещаващи за изготвянето на формулировки с удължено освобождаване на потенциалния антинеопластичен агент кверцетин [3].

В друга система с перорално приложение сребро и магнезий бяха изследвани като потенциални модифициращи агенти на силикат тип SBA-16 в системи за доставка на полифенолите морин и хесперетин (Схема 1). Морин (3,5,7,2',4'-пентахидроксифлавонол) и хесперетин (3',5,7-трихидрокси-4'-метоксифлаванон) са също от групата на

флавоноидите и както кверцетина проявяват множество благоприятни ефекти върху човешкото здраве като противовъзпалителни, противотуморни, антиоксидантни, антидиабетни, антиалергични, протективни сърдечно-съдови свойства. Като модифициращи агенти в това изследване бяха избрани сребро (Ag) и магнезий (Mg), които биха повлияли степента на натоварване и скоростта на освобождаване, както и могат да допринесат за благоприятното въздействие на получените системи върху здравето. Среброто има дълга история в медицината, като средство за лечение на рани, реконструктивна ортопедична хирургия, сърдечни устройства, катетри и хирургически инструменти, докато магнезият е един от основните микронутриенти с доказан благоприятен ефект върху човешкото здраве, който действа като кофактор за повече от 300 ензима, регулирайки мускулната контракция, невромускулната проводимост, гликемичния контрол, миокардната контракция и кръвното налягане.

Основните научни резултати от това изследване могат да се обобщят в следните точки:

- Силикатни частици тип SBA-16 с подредена кубична мезоструктура и размер 1.5 μm с тясно разпределение на частиците по размер бяха успешно синтезирани. Полученият материал се характеризира с висока специфична повърхност (886 m^2/g) и среден размер на порите от 4.5 нм.
- Силикатът беше модифициран чрез следсинтезен метод с Ag и Mg (4 тегл.%) като беше показано, че Mg се включва в структурата на силиката под формата на йони, докато среброто се стабилизира и като наночастици (<5 нм) в каналите и върху външната повърхност на носителя.
- Висок капацитет на натоварване на морин и хесперетин върху изходните и модифицирани мезопорести силикати беше постигнат чрез метода на импрегнация чрез омокряне. Беше забелязана тенденция за повишаване ефективността на натоварване на БАВ при модифицираните със сребро или магнезий силикати, като единствено изключение прави пробата съдържаща магнезий – хесперетин. При изследване на взаимодействието на молекулите на хесперетина и морина с повърхностните групи на изходния и модифицираните носители беше установено, че 1) взаимодействието между металните частици и хесперетина се осъществява при ОН-групата от пръстен А или карбоксилната група на пръстен С на молекулата, докато взаимодействието на флавоноида с повърхностните силанолни групи на изходния силикат не води до взаимодействия с пренос на заряд; 2) карбонилната група участва във

взаимодействието на морина с мезопорестия носител, при което се отслабва вътрешномолекулната водородната връзката между ароматния и пироновия пръстен в молекулата на морин.

- Експериментите за *in vitro* освобождаване на нанесените БАВ при рН = 1.2 (характерни за стомашната кухина) и рН = 6.8 (характерно за тънките черва) показаха подобрени профили на освобождаване на натоварените флавоноиди в сравнение с чистите съединения. Профилите на освобождаване на хесперетин, натоварен в изходен или модифициран силикат, показват два различни етапа на освобождаване. Първоначално бързо освобождаване на веществото (приблизително 20%) се наблюдава в рамките на първите 30 минути от инкубационния период, последвано от бавно и продължително освобождаване на хесперетин през следващите 6 часа от експеримента. Наблюдаваният резултат може да се обясни с натоварването на аморфизиран флавоноид в порите и върху външната повърхност на носителя. Модифицирането със Ag или Mg на силициевия носител не влияе съществено на профила му на освобождаване в среда с различна киселинност. При всички тествани формулировки не е постигнато пълно освобождаване на лекарството през тествания период от време (6 часа). Възможно обяснение за наблюдаваният ефект е наличието на кристални фракции на хесперетина, които са по-малко разтворими. Другата причина може да бъде взаимодействието между молекулите на хесперетина с повърхностните функционални групи в бимодалната порова структура на SBA-16, състояща се от по-тесни входове на порите и по-големи кухини, което възпрепятства дифузията. За разлика от хесперетина, поведението на освобождаване на морин показва рН-зависимост – свободният/чист морин е по-малко разтворим в кисела среда (само 20% са разтворени за тествания период от време 6 часа при рН 1.2) в сравнение с рН 6.8, където 100% от чистото вещество е разтворено за по-малко от 10 минути. По-бавното освобождаване на морин от нанопорестите силикати може да се обясни с бимодална порова структура на SBA-16 носителя. Натоварването на морин в изходни или модифицирани силикатни носители е свързано с подобрена разтворимост на БАВ в кисела среда. Въпреки това, освобождаването на морин от изходния и модифицираните с Ag или Mg нанопорести носители при рН 1.2 е непълно през изследвания период от 6 часа. Обратно, при рН 6.8 моринът е напълно освободен след 2, 4 и 6 часа съответно от изходния, Ag- или Mg-модифициран носители, което показва, че подходящата модификацията на

носителите може да се позволи контролиране поведението на освобождаване на натовареното вещество.

- Цитотоксичността на морин и хесперетин, натоварени в изходните или модифицирани носители, беше изследвана в сравнение със свободните вещества срещу три различни човешки клетъчни линии, а именно НЕК-293, HL-60 и U-266. Клетъчните линии бяха избрани, за да се изследва потенциал за инхибиране на растежа на тестваните системи и свободното вещество срещу доброкачествени и злокачествени клетъчни линии - НЕК-293 (човешки ембрионални бъбречни клетки), HL-60 (остра промиелоцитна левкемия) и U-266 (множествен миелом). Свободните морин и хесперетин проявяват концентрационно-зависими цитотоксични ефекти срещу тестваната доброкачествена клетъчна линия, докато натоварването на избраните флавоноиди в мезопорести силикати води до намаляване на токсичността срещу незлокачествени клетки. Цитотоксичният ефект на системите натоварени с флавоноиди, срещу туморогенните клетъчни линии HL-60 и U-266 е по-силно изразен. Въпреки това, в сравнение със свободните лекарства, инхибиторният ефект върху клетъчната пролиферация на натоварени флавоноиди е по-нисък. Наблюдаваната по-ниска цитотоксичност на формулираните БАВ вероятно се дължи на по-бавното освобождаване на лекарството. Освен наблюдаваната по-ниска антипролиферативна активност на натоварените вещества, разработените нанопорести формулировки се характеризират с изразена селективност към туморните клетки, което ги прави по-малко вредни за здравите клетки.
- Оценката на антиоксидантния капацитет показва, че натоварването на флавоноидите в изходни и модифицирани силикатни носители не компрометираща тяхната активност, дори в случая на системи, съдържащи хесперетин и морин, се наблюдава повишаване на антиоксидантната активност.

Следователно, може да се заключи, че Mg и Ag-модифицираните SBA-16 силикатни частици са обещаващи носители за контролирано доставяне на биофлавоноиди, есенциални микроелементи и антимикробни средства [4].

Резултатите от представените по-горе изследвания еднозначно показват, че модифицирането на повърхността на силикатните носители играе ключова роля за получаването на ефективни системи за доставка на БАВ, която позволява подобряване на разтворимостта на трудноразтворими вещества, контролираното им освобождаване и

дори повишаване ефективността на системата при третиране на различни заболявания, чрез прибавяне на есенциални микроелементи или антимикуробни агенти. Тези резултати са предпоставка за следващото ни изследване, в което бяха съпоставени три различни подхода за модифициране на силикатната повърхност: *in situ* (директен синтез), следсинтезно импрегниране чрез омокряне и йонообмен с темплейта. В това изследване един от основните фокуси беше установяване на влиянието на тези процедури за модифициране на мезопорест силикат МСМ-41 с Mg и последващото използване на тези материали като носители на полифенола кемферол. Кемферолът (3,5,7,4'-тетрахидроксилафавон, Схема 1), подобно на другите флавоноиди, е силен антиоксидант притежаващ множество благоприятни ефекти върху човешкото здраве. Най-значимите резултати от това изследване могат да се обобщят в следните изводи:

- Успешно беше синтезиран мезопорест силикат тип МСМ-41, характеризиращ се с хаксагонално разположени пори с висока степен на подреденост. Полученият материал е с висока специфична повърхност (952 м²/г) и частици с подковообразна форма и размер от 1.2 μm в комбинация със сферични частици с размер 100 nm. За изходния материал и Mg-съдържащия образец получен чрез импрегниране с омокряне е установено, че средният размер на порите е 2.2 nm, докато при полученият чрез йонообмен образец те са 2.7 nm, а при директния синтез – 2.6 nm. По-големият размер на порите при силиката получен чрез йонообмен с темплейта може да се обясни с „по-меките“ условия на отстраняване на темплейта (освобождаването на порите) чрез екстракцията му по време на процедурата на нанасяне на магнезия, докато за чистия силикат и пробата получена чрез импрегниране с омокряне е приложена процедура на високотемпературно калциниране. Високите температури на третиране на пробата за отстраняване на темплейта може да доведе до свиване на порите. Докато при Mg-съдържащия силикат получен при директен синтез по-големият размер на порите е следствие от вграждането на магнезиеви частици (йони, оксидни наночастици) в силикатната мрежа, което води до частични деформации в структурата и образуването на по-големи кухини.
- След модифицирането на получения силикат с магнезий по трите избрани техники беше установено, че процедурата на директен синтез води до нанасянето на по-голямо количество модифициращ агент (1.7 тегл.%) в сравнение с пост-синтезните процедури - импрегниране чрез омокряне (0.6 тегл.%) и йонообмен с

темплейта (1 тегл.%). За пробата получена чрез йонообмен с темплейта се наблюдава по-високо съдържание на Mg на външната повърхност на силиката отколкото при другите 2 проби. Това може да се обясни с отлагането на модифицирания агент главно върху повърхността на силициевите частици, тъй като порите не са достъпни поради наличието на темплейт в тях. За пробата получена чрез директен синтез се наблюдава най-голямо количество магнезий вграден в стените на силиката, което е следствие на присъствието на модифициращия агент по време на образуване на силикатната мезофаза.

- Биоактивното вещество кемферол беше успешно натоварен във всички изследвани образци, като модифицирането с Mg при всички проби води до по-високо натоварване (~30 тегл.%) в сравнение с натоварването в чистия силикатен носител (25 тегл.%). Резултатите за взаимодействието на молекулата на кемферол с носителите показаха най-силно изразен ефект за системата на базата на Mg-силикат получен чрез директен синтез. Този ефект може да се обясни с наличието на най-голямото количество на модифициращ агент в този образец. Беше установено, че взаимодействието с носителя се осъществява предимно при хидроксилните групи в пръстени В и А от молекулата на флавоноида.
- Профилите на освобождаване на кемферол бяха изследвани в буфери, физиологично релевантни за условия на перорално приложение (pH 1.2 и 6.8) при 37 °C. Експериментите и в двете среди за освобождаване показват, че чистият кемферол не е разтворим при тези условия, докато профилите на освобождаване на кемферол, нанесен в изходен или Mg-модифициран МСМ-41 носител, показват първоначално рязко освобождаване на лекарството (от 20 до 40% при pH = 1.2 и от 17 до 22% при pH = 6.8) в рамките на първите 30 минути от инкубационния период, последвано от плато през следващите 6 часа от експеримента. Наблюдаваният ефект на повишена разтворимост на лекарството може да се обясни с неговата аморфизация по време на зареждането в порите на силикатния носител. Най-ниска степен на освобождаване на кемферол (около 20% при pH = 1.2 и 5% при pH = 6.8) беше наблюдавана при проби, Mg-съдържащата проба получена импрегниране с омокряне, което може да се обясни с блокиране на тесните порите с наночастици на модифициращия агент по време на процедурата на нанасянето му. Най-висока степен на освобождаване на кемферол беше наблюдавана за пробата получена чрез йонообмен (около 40%

при рН = 1.2 и 25% при рН = 6.8), което се дължи на получаването на пори с по-голям размер и образуването на по-fino дисперсни частици от модифициращия агент.

- Радикал-улавящата способност на кемферол-съдържащите чист силикат и 3 проби модифицирани с магнезий беше срещу DPPH свободни радикали, като изследванията показаха, че е сравнение с чистия флавоноид, Mg-съдържащата проба получена чрез йонообмен и натоварена с кемферол, демонстрира най-висока активност, съпоставима с тази на чистото вещество. Системата на базата на Mg-силикат получен чрез директен синтез показва значително намаление на активността, с почти два пъти по-ниска от тази на чистото вещество, което може да бъдат резултат от образуването на Mg-кемферол комплекс, за което свидетелстват и резултатите показващи най-силно взаимодействие на флавоноида с този носител.

На база на тези резултати може да се заключи, че различните подходи за модифициране на силикати могат да доведат до материали с различни физико-химични свойства, които пряко да повлияят тяхното поведение и ефективност при изграждането на доставящи системи за БАВ. В изследвания случай, процедурите за следсинтезна модификация на повърхността на силикати показаха по-добри резултати за получаване на подходящи носители за системи за перорално доставяне на флавоноиди [5].

В изследванията през дадения период бяха разработени различни хибридни материали тип неорганично-неорганични и органично-неорганични композити на базата на порести силикати с цел приложението им при изготвяне на ефективни доставящи системи на природни и синтетични БАВ. На основата на наноразмерен зеолит Бета беше получена двукомпонентна лекарство-доставяща система за едновременно освобождаване на сребро и Сулфадиазин като беше проследена степента и скоростта на освобождаване на лекарственото вещество и среброто в симулирана физиологична среда, както и антибактериалните свойства на получената система [6]. Получени бяха композитни материали тип зеолит-мезопорест силикат ZSM-5/KIT-6 и ZSM-5/SBA-15, който бяха модифицирани със сулфонови и карбоксилни групи, натоварени с Верапамил и последващо обвити с полиелектролитен слой от хитозан/к-карагенан/хитозан-полисулфобетаин. Беше изследвано потенциалното приложение на получените системи за преодоляване на множествена лекарствена резистентност (MDR) на раковите клетки [7]. Успешно бяха синтезирани композити тип ядро-обвивка от магнитни частици в

мезопорест силикат и беше изследван техният потенциал като носители на Преднизолон чрез *in vivo* оценка на противовъзпалителна активност на получените системи [8]. Друг тип наноразмерен композитен материал тип магнитни частици-мезопорест силикат (МСМ-41) беше получен като при него бяха изследвани оптималните условия за ефективното му модифициране с amino или каброксилни групи и последващото прикачване на PEG-вериги. След натоварване, на противораковият терапевтик Тамоксифен в модифицираните и PEG-илирани наночастици, беше установено, че ефективността на натоварване както и профилът на освобождаване на лекарственото вещество силно зависи от процедурата, по която е получен модифицирания носител [9]. В системи, за доставка на куркумин, на базата на amino-модифицирани мезопорести силициеви наночастици, обвити с полимерен комплекс (κ-карагенан/хитозан) беше изследвано влиянието на порвата структура на различни носители (KIT-6 и KIL-2) върху свойствата на получените системи [10].

Обобщени приноси:

Разработени бяха методи за получаване на мезопорести силикатни материали с предварително зададени свойства (форма и размер на частиците и геометрия на порите) и хибридни композити (силикат-метални частици, силикат-органични групи, силикат-полимери); бяха установени оптималните условия за успешно модифициране на повърхността им с различни функционални групи и успешното им натоварване с БАВ от природен произход. Доказано беше, че включването на противовъзпалителни, антимикробни и химиотерапевтични вещества в модифицирани мезопорести силикатни материали може да повиши разтворимостта им, а изграждането на полиелектролитен полимерен слой около натоварените частици позволява целево доставяне и продължено освобождаване на нанесените БАВ, което позволява редуциране на броя приеми, при запазване на ефективна терапевтична концентрация в организма. За първи път беше изследвано образуването на комплекси на флавоноиди с метал-функционализирани мезопорести силикати, като резултатите показаха, че разработените материали притежават превъзходни свойства, като носители на природни вещества (кверцетин, куркумин, капсаицин, морин, хесперетин, кемферол), позволяващи повишаване на тяхната разтворимост във физиологична среда характерна за дермални и перорални лекарствени форми, което е предпоставка за постигане на по-висока терапевтична ефективност. Лекарствените системи показаха подобрен цитотоксичен профил в сравнение с чистите вещества и запазване на антиоксидантните им свойства, което е доказателство за потенциала

на разработените носители в получаването на високоефективни доставящи системи на биологично активни вещества с природен произход.

Насоки и перспективи за научно-изследователска работа през следващите 3 години:

- Разработване на процедури за получаване на силикатни материали с използването на „зелени“ и икономически съобразни подходи с оглед минимизирането на ефектите върху околната среда и получаването на устойчиви материали. За осъществяването на тази задача като структуроопределящи агенти/темплейти ще бъдат тествани разнообразни нетоксични, възобновяеми и икономически ефективни вещества. Ще бъдат изследвани повърхностноактивни молекули на основата на захари, липиди и биоразградими полимери в реакции с конвенционални алкоксисилани с цел оценка на потенциала им като подходящи заместители на широко използваните токсични структуронасочващи агенти (квартернерни амониеви соли и блок-съполимери на основата на ПЕО). В рамките на тези проучвания ще бъдат изследвани и различни подходи за освобождаване на порите от темплейтите - като алтернатива на конвенционалното високотемпературно калциниране ще бъдат приложени методи като екстракция с нетоксични разтворители и нискотемпературно калциниране. Ще бъде проучена и възможността за регенериране, повторната употреба и рециклирането на използваните повърхностноактивни вещества и разтворители. Процедурите ще бъдат оптимизирани по отношение на ефективност, екологична и икономическа целесъобразност.

- Подходящо повърхностно модифициране на получените материали с оглед използването им като адсорбенти за улавяне и съхранение на CO₂. За получаването на ефективни адсорбенти на CO₂ ще бъдат приложени различни подходи (следсинтезни и по време на синтез) за модифициране на повърхността на силикатни носители с органични групи съдържащи първични, вторични и циклични amino-групи. Условиата на модифициране (температура, време, концентрация на модифициращият агент и др.) на силикатната повърхност ще бъдат оптимизирани с цел получаване на максимално ефективни материали.

- Получаване на високоефективни адсорбенти за пречистване и изолиране на биологично активни съставки от природен произход. Ефективността на различни подходи за функционализиране на повърхността на порести силикати със селективни групи ще бъде оценена. В зависимост от химичната природа на веществата от интерес за изолиране силикатите ще бъдат модифицирани с метални частици или органични

групи и ефективността на получените адсорбенти ще бъде оценена в процеси на изолиране или разделяне на съединения с природен произход (флавоноиди, протеини, ензими и др.) от сложни матрици (екстракти, ферментационни продукти и др.)

- Разработване на устойчиви материали като платформи на биологично активни вещества в различни фармацевтични форми. За изпълнението на тази задача ще бъдат разработени методи за получаване на композитни материали тип мезопорест силикат-биоразградими полимери и мезопорест силикат-липиди, като за получаването им ще бъдат използвани порести силикати получени от отпадъчна биомаса или синтезирани чрез използването екологично съобразни темплейти и процедури. В рамките на тази задача ще бъде извършена оптимизация на процедурите за получаване на композитните материали с цел минимизиране на енергийните разходи и количеството отпадъци и ще бъдат изследвани нетоксични разтворители при меки условия (неутрално рН, стайна температура и др.).

- Кандидатстване по национални и международни програми за финансиране на научните изследвания.

- Сътрудничества с учени от научни и висши учебни заведения в страната (Фармацевтичен факултет, Медицинска академия, София; Институт по катализ, БАН; Институт по неорганична химия, БАН; Факултет по химия и фармация, СУ) и чужбина (Национален институт по химия, Словения; Университета в Намюр, Белгия).

- Разпространение на получените резултати чрез представянето им на международни научни форуми и публикуването им в реферирани международни издания.

Исползвана литература:

1. Trendafilova, I.; Szegedi, A.; Mihály, J.; Momekov, G.; Lihareva, N.; Popova, M. Preparation of Efficient Quercetin Delivery System on Zn-Modified Mesoporous SBA-15 Silica Carrier. *Mater. Sci. Eng. C* **2017**, *73*, doi:10.1016/j.msec.2016.12.063.
2. Trendafilova, I.; Chimshirova, R.; Momekova, D.; Petkov, H.; Koseva, N.; Petrova, P.; Popova, M. Curcumin and Capsaicin-Loaded Ag-Modified Mesoporous Silica Carriers: A New Alternative in Skin Treatment. *Nanomaterials* **2022**, *12*, doi:10.3390/nano12173075.
3. Popova, M.; Trendafilova, I.; Tsacheva, I.; Mitova, V.; Kyulavska, M.; Koseva, N.; Mihály, J.; Momekova, D.; Momekov, G.; Aleksandrov, H.A.; et al. Amino-Modified KIT-6 Mesoporous Silica/Polymer Composites for Quercetin Delivery: Experimental and Theoretical Approaches. *Microporous Mesoporous Mater.* **2018**, *270*, doi:10.1016/j.micromeso.2018.05.002.
4. Trendafilova, I.; Mihály, J.; Momekova, D.; Chimshirova, R.; Lazarova, H.; Momekov, G.; Popova, M. Antioxidant Activity and Modified Release Profiles of Morin and Hesperetin Flavonoids Loaded in Mg- or Ag-Modified SBA-16 Carriers. *Mater. Today Commun.* **2020**, *24*, 101198, doi:https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2020.101198.
5. Trendafilova, I.; Lazarova, H.; Chimshirova, R.; Trusheva, B.; Koseva, N.; Popova, M. Novel Kaempferol Delivery Systems Based on Mg-Containing MCM-41 Mesoporous Silicas. *J. Solid State Chem.* **2021**, *301*, 122323, doi:https://doi.org/10.1016/j.jssc.2021.122323.
6. Szegedi, Á.; Popova, M.; Trendafilova, I.; Trif, L.; Mihály, J.; Makk, J.; Mavrodinova, V. Bicomponent Drug Formulation for Simultaneous Release of Ag and Sulfadiazine Supported on Nanosized Zeolite Beta. *Nano-Structures & Nano-Objects* **2020**, *24*, 100562, doi:https://doi.org/10.1016/j.nanoso.2020.100562.
7. Popova, M.; Mihaylova, R.; Momekov, G.; Momekova, D.; Lazarova, H.; Trendafilova, I.; Mitova, V.; Koseva, N.; Mihály, J.; Shestakova, P.; et al. Verapamil Delivery Systems on the Basis of Mesoporous ZSM-5/KIT-6 and ZSM-5/SBA-15 Polymer Nanocomposites as a Potential Tool to Overcome MDR in Cancer Cells. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2019**, *142*, doi:10.1016/j.ejpb.2019.07.021.
8. Szegedi, Á.; Trendafilova, I.; Mihály, J.; Lázár, K.; Németh, P.; Momekov, G.; Momekova, D.; Marinov, L.; Nikolova, I.; Popova, M. New Insight on Prednisolone Polymorphs in Mesoporous Silica/Maghemite Nanocomposites. *J. Drug Deliv. Sci.*

Technol. **2020**, *60*, doi:10.1016/j.jddst.2020.102092.

9. Popova, M.; Koseva, N.; Trendafilova, I.; Lazarova, H.; Mitova, V.; Mihály, J.; Momekova, D.; Momekov, G.; Koleva, I.Z.; Aleksandrov, H.A.; et al. Tamoxifen Delivery System Based on PEGylated Magnetic MCM-41 Silica. *Molecules* **2020**, *25*, doi:10.3390/molecules25215129.
10. Szegedi, Á.; Shestakova, P.; Trendafilova, I.; Mihayi, J.; Tsacheva, I.; Mitova, V.; Kyulavska, M.; Koseva, N.; Momekova, D.; Konstantinov, S.; et al. Modified Mesoporous Silica Nanoparticles Coated by Polymer Complex as Novel Curcumin Delivery Carriers. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **2019**, *49*, doi:10.1016/j.jddst.2018.12.016.

СПИСЪК С НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ,

участващи в конкурса като еквивалентен брой статии за хабилитационен труд (Показател „В“), които не повтарят представените по други конкурси за заемане на академични длъжности и придобиване на научни степени

Публикации в издания О1:

- 1) Trendafilova, I., Szegedi, A., Mihály, J., Momekov, G., Lihareva, N., Popova, M.. *Preparation of efficient quercetin delivery system on Zn-modified mesoporous SBA-15 silica carrier*. Materials Science and Engineering C, 73, Elsevier, **2017**, 285-292, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.12.063>
- 2) Popova, M., Trendafilova, I., Tsacheva, I., Mitova, V., Kyulavska, M., Koseva, N., Mihály, J., Momekova, D., Momekov, G., Aleksandrov, H.A., Marinova, S.G., Petkov, P.S., Vayssilov, G.N., Szegedi, A.. *Amino-modified KIT-6 mesoporous silica/polymer composites for quercetin delivery: Experimental and theoretical approaches*. Microporous and Mesoporous Materials, 270, **2018**, 40-47, <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2018.05.002>
- 3) Trendafilova, I., Chimshirova, R., Momekova, D., Petkov, H., Koseva, N., Petrova, P., Popova, M. *Curcumin and Capsaicin-Loaded Ag-Modified Mesoporous Silica Carriers: A New Alternative in Skin Treatment*. Nanomaterials, 12, 17, **2022**, 2079-4991, <https://doi.org/10.3390/nano12173075>

Публикации в издания О2:

- 4) Trendafilova, I., Mihaly, J., Momekova, D., Chimshirova, R., Lazarova, H., Momekov, G., Popova, M.. *Antioxidant activity and modified release profiles of morin and hesperetin flavonoids loaded in Mg- or Ag-modified SBA-16 carriers*. Materials Today Communications, 24, **2020**, 10119, <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2020.101198>
- 5) Trendafilova, I., Lazarova, H., Chimshirova, R., Trusheva, B., Koseva, N., Popova, M.. *Novel kaempferol delivery systems based on Mg-containing MCM-41 mesoporous silicas*. Journal of Solid State Chemistry, 301, **2021**, 122323, <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2021.122323>

СПИСЪК С НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ,

участващи в конкурса по група от показатели „Г“ (съгласно Прил. 1), които не повтарят представените по други конкурси за заемане на акад. длъжности и придобиване на научни степени

Публикации в издания О1:

- 6) Szegedi, A., Popova, M., Trendafilova, I., Trif, L., Mihály, J., Makk, J., Mavrodinova, V.. *Bicomponent drug formulation for simultaneous release of Ag and sulfadiazine supported on nanosized zeolite Beta*. Nano-Structures & Nano-Objects, 24, **2020**, 100562, <https://doi.org/10.1016/j.nanoso.2020.100562>
- 7) Popova, M., Mihaylova, R., Momekov, G., Momekova, D., Lazarova, H., Trendafilova, I., Mitova, V., Koseva, N., Mihály, J., Shestakova, P., St. Petkov, P., Aleksandrov, H. A., Vayssilov, Georgi N., Konstantinov, S., Szegedi, Á.. *Verapamil delivery systems on the basis of mesoporous ZSM-5/KIT-6 and ZSM-5/SBA-15 polymer nanocomposites as a potential tool to overcome MDR in cancer cells*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 142, **2019**, 460-472, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.07.021>
- 8) Szegedi, A., Trendafilova, I., Mihály, J., Lázár, K., Németh, P., Momekov, G., Momekova, D., Marinov, L., Nikolova, I., Popova, M.. *New insight on prednisolone polymorphs in mesoporous silica/maghemite nanocomposites*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 60, **2020**, 102092, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102092>
- 9) Popova, M., Koseva, N., Trendafilova, I., Lazarova, H., Mitova, V., Mihály, J., Momekova, D., Momekov, G., Koleva, I., Aleksandrov, H., Vayssilov, G., Szegedi, A.. *Tamoxifen Delivery System Based on PEGylated Magnetic MCM-41 Silica*. Molecules, 25, 21, **2020**, 5129, <https://doi.org/10.3390/molecules25215129>
- 10) Popova, M., Koseva, N., Trendafilova, I., Lazarova, H., Mitova, V., Mihály, J., Momekova, D., Konstantinov, S., Koleva, I., Petkov, P., Vayssilov, G., Aleksandrov, H., Szegedi, A.. *Design of PEG-modified magnetic nanoporous silica based miltefosine delivery system: Experimental and theoretical approaches*. Microporous and Mesoporous Materials, 310, **2021**, 110664, <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2020.110664>
- 11) Grozdanova, S., Trendafilova, I., Szegedi, A., Shestakova, P., Mitrev, Y., Slavchev, I., Simeonov, S., Popova, M.. *Mesoporous Silica Xerogels Prepared by p-toluenesulfonic*

AcidAssisted Synthesis: Piperazine-Modification and CO₂ Adsorption. *Nanomaterials*, 15, 19, **2025**, 20794991, <https://doi.org/10.3390/nano15191459>

12) Trendafilova, I., Popova, M.. *Porous Silica Nanomaterials as Carriers of Biologically Active Natural Polyphenols: Effect of Structure and Surface Modification*. *Pharmaceutics*, 16, 8, **2024**, 1004, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16081004>

Публикации в издания O2:

13) Szegedi, A., Shestakova, P., Trendafilova, I., Mihayi, J., Tsacheva, I., Mitova, V., Kyulavska, M., Koseva, N., Momekova, D., Konstantinov, S., Aleksandrov, H. A., Petkov, P. St., Koleva, I. Z., Vayssilov, G. N., Popova, M.. *Modified mesoporous silica nanoparticles coated by polymer complex as novel curcumin delivery carriers*. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 49, Elsevier, **2019**, 700-712, <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.12.016>

Публикации в издания O3:

14) Trendafilova, I., Momekova, D., Koseva, N., Popova, M.. *Magnetic porous silica-lipid bilayer hybrid carriers for target delivery of curcumin*. *Comptes rendus de l'Acad'emie bulgare des Sciences*, 75, 10, **2022**, 1437, <https://doi.org/10.7546/CRABS.2022.10.05>

Публикации в издания O4:

15) Trendafilova, I., Popova, M., Momekova, D., Szegedi, A., Momekov, G., Zgureva, D., Boycheva, S.. *Silver and quercetin loaded nanostructured silica materials as potential dermal formulations*. *Bulgarian Chemical Communications*, 49, **2017**, 51-58, https://www.bcc.bas.bg/BCC_Volumes/Volume_49_Special_F_2017/BCC-F-IT-51-58.pdf

16) Popova, M., Trendafilova, I., Tsacheva, I., Georgieva, N., Koseva, N., Szegedi, A., Mihály, J., Novak-Tusar, N.. *Preparation of quercetin delivery systems on the basis of amino-modified KIL-2 mesoporous silica*. *Bulgarian Chemical Communications*, 50, Special Issue C, **2018**, 190-194, https://bcc.bas.bg/BCC_Volumes/Volume_50_Special_C_2018/pdf/BCC-50-C2018-190-194-Popova-54.pdf