

РЕЦЕНЗИЯ

от д-р Деница Янчева Панталеева, проф., Институт по органична химия с Център по фитохимия, БАН, член на научното жури съгласно Заповед на Директора на ИОХЦФ-БАН № РД-09-159/16.07.2021 г.

на дисертационен труд за присъждане на научна степен **'доктор на науките** в област на висше образование 4. *Природни науки, математика и информатика*, професионално направление 4.2. *Химически науки*, научна специалност *„Органична химия“*

Автор: проф. д-р *Маргарита Димитрова Попова*, Институт по органична химия с Център по фитохимия, БАН

Тема: *„Нови подходи при получаването на нанопорести материали с приложение като катализатори и носители на лекарствени вещества“*

1. Предмет на рецензиране

Представеният от проф. д-р Маргарита Попова комплект материали на хартиен носител е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на **ИОХЦФ**, и **отговаря** на критериите на ИОХЦФ-БАН за придобиване на научната степен „доктор на науките“. Проф. д-р Попова е приложила автобиография по европейски образец, дисертация, автореферати (на български и на английски), справка за съответствие с минималните критериите за придобиване на научната степен „доктор на науките“, копие от дипломата за ОНС „доктор“, списък с публикации в научни списания и копие от 28 публикации, списък с участие в конференции и копие от 37 резюмета от представените материали, списък с цитати и информация за участие в проекти, свързани с тематиката на дисертацията.

Представените материали не само удовлетворяват минималните изискванията за придобиване на научната степен „доктор на науките“, посочени в Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответно Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ, но и силно ги надвишават: с 550 точки в категория Г (публикации) и с 1286 точки в категория Д (цитати). Научните резултати по дисертацията са подкрепени с 28 научни публикации в списания от категорията Q1, цитирани повече от 600 пъти в изследвания на други автори.

2. Кратки биографични данни

Проф. д-р Маргарита Попова е завършила Химикотехнологичния и металургичен университет – София през 1989 г. като инженер-химик, Магистър по органичен синтез и горива. След каратък период на работа в индустриална среда, тя продължава образованието си като докторант в Института по органична химия с Център по фитохимия, БАН (ИОХЦФ-БАН) от 1991 до 1998 г. Тя защитава дисертацията си за придобиване на ОНС „доктор“ през 1908 г. и продължава да развива научната си дейност в ИОХЦФ-БАН досега,

последователно заемайки академичните позиции химик (1998-2000), асистент (2000-2004), главен асистент (2004 г. – 2011), доцент (2011-2017) и професор (2017 – досега).

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Дисертацията на проф. д-р Попова е насочена към разработването на нови подходи при получаването на нанопорести материали, охарактеризиране на новополучените материали и „настройване“ на свойствата им за приложение като катализатори и носители на лекарствени вещества. Изследването обединява актуални насоки в няколко научни области като нанотехнологиите, зелената химия и медицинската химия. Още повече, изследването е базирано на обстойно охарактеризиране на материалите чрез широк спектър от аналитични техники, осигурявайки по този начин задълбочено разбиране на свойствата и функцията им. Това прави тематиката на изследването от съществено значение за научната общност и методологията, подбрана за постигане на целите му, е много подходяща и надеждна. Добро свидетелство за актуалността на изследването е огромният брой цитати на публикациите по дисертационния труд.

4. Познаване на проблема

Представеният литературен обзор към дисертационния труд демонстрира отличното познаване на автора на текущото състояние на изследванията в областта на получаването на наноматериали и по-специално – нанопорестите материали, пълното окисление на летливи органични съединения и стратегиите за разработване на нови лекарство-доставящи системи (ЛДС). Проф. д-р Попова е анализирала и обобщила най-съществените изследвания в областта, включително най-съвременните публикации и важни Европейски регламенти с точен и рафиниран стил. Обобщението в края на Литературния обзор е много полезно според мен и помага значително за ясното формулиране на целта на изследването и научните задачи за постигането ѝ.

5. Методика на изследването

Подбраната методология на изследването е осигурила успешното постигане на заложената цел. Накратко тя се състои в следните стъпки:

1. Получаването на нанопорести материали

1.1. Разработени и приложени са различни подходи за получаването на широк набор от разнообразни нанопорести материали са, включващи: модифициране на мезопорести силикати и зеолити чрез метода на получаване (директен синтез, импрегниране, реакция в твърда фаза), чрез вариране на количеството на металните оксиди, вида на модифициращата метална сол, среда за модификация, металоксидни частици на един или два метала (Cu, Co, Ti, Fe, Cu-Cr, Ti-Fe, Cu-Fe, Co-Fe и др.). Различните използвани подходи са позволили получаването на две групи каталитични системи: монокомпонентни и бикомпонентни.

1.2. Разработени и приложени са различни подходи за получаването на ЛДС на основата на мезопорести силикати с различна структура и повърностна функционалност, по-

специално функционализиране с amino групи на сферичен MCM-41 и SBA-15, функционализиране с карбоксилни групи на материали MCM-41 и SBA-15, чисти мезопорести силикати (сферични MCM-41 и KIL-2) и наноразмерен зеолит BEA, функционализиране на мезопорести силикати MCM-41, SBA-15 и SBA-16 с Zn, внедряване на Ag в мезопорести силикатни носители SBA-15 и MCM-41, зеолити, обвиване на SBA-15, SBA-16 и MCM-41 с полимерни слоеве, функционализиране на KIT-6 и KIL-2 силикат/полимерни композити с amino групи, функционализиране на ZSM-5/KIT-6 и ZSM-5/SBA15 полимерни нанокompозити със сулфонова и карбоксилна група, и модифициране на двукompонентна лекарствена система на базата на нови нанокompозити, изградени от магнитни и силикатни наночастици.

2. Методи за охарактеризиране

Получените нови материали са детайлно охарактеризирани с допълващи се експериментални спектрални и аналитични техники. Атомно абсорбционна спектроскопия (AAS) е използвана за определяне на химичния състав, докато праховата ретгенова дифракция и ЯМР спектроскопия в твърдо състояние – за изследване на кристалната структура на материалите, а ТЕМ и АФМ – за определяне съответно на морфологията на материалите. Локалното обкръжение на вградените метални атоми е уточнено с помощта на ИЧ, УВ, Мосбауерова, ЕПР спектроскопия и експерименти на температурно-програмирана редукция. За определяне на размера на порите е прилаган метода на азотна физисорбция. Активните центрове по повърхността са изследвани с ИЧ спектроскопия.

3. Каталитични и адсорбционни експерименти

Каталитичната активност на новополучените материали е проследена чрез моделна реакция на окисление на толуен (окисление на ЛОС), адсорбция на CO₂ в статични и динамични условия. Проведените изследвания на каталитичната активност са демонстрирали висока активност и стабилност на получените моно- и бикompонентни катализатори, водещи до по-висока степен на окисление на толуена. Изследванията на каталитичната активност са позволили също така да се направят важни изводи относно връзката между структурата на материалите и каталитичната им активност, механизма на окисление в зависимост от присъствието на различни активни центрове в катализатора. Въз основа на резултатите от каталитичните експерименти са уточнени синтетичните подходи и модификации, осигуряващи най-значително подобряване на каталитичните свойства.

4. Натоварване и in-vitro изследване на технологичните, биофармацевтичните и фармакологични свойства на получените лекарство-доставящи системи

Адсорбционният капацитет и скоростта на освобождаване от новополучените ЛДС на основата на мезопорести силикати с различна структура и повърхностна функционализация, е изследвана чрез натоварване с различни лекарствените средства ибупрофен, сулфадиазин, ресвиратрол, месалазин, кверцетин, прополис, верапамил, митоксантрон и преднизолон. Като важна стъпка към практическото приложение на новоразработените системи, е изследвана и цитотоксичността на материалите.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертацията е обхваща 215 страници, 204 от които са текст, придружен с 53 таблици, 173 фигури и 18 схеми, литературни източници, заключение и приноси. Дисертацията е разделена на следните глави: Въведение, Цел и задачи на дисертационния труд, Материали и методи, Резултати, Литература, Изводи и приноси на дисертационния труд, Приложения. В дисертацията са цитирани повече от 250 литературни източника (подредени по автори).

Във *Въведението* е представен обзор на изследванията в областта на наноматериалите с акцент върху нанопорестите материали, катализаторите за пълно окисление на ЛОС и стратегиите за получаване на нови лекарство-доставящи системи.

Цел и задачи на дисертационния труд представя поставената изследователска цел – представяне на съвременните подходи за разработване на нови наноразмерни материали с предварително зададени свойства за приложение като катализатори за процеси, свързани с опазване чистотата на въздуха и като носители на лекарствени вещества, осигуряващи тяхното контролирано доставяне в орални, дермални или парентерални системи. Наред с това са очертани две групи от задачи: (i) разработване на катализатори за пълно окисление на ЛОС на основата на моно- и бикомпонентни модифицирани с метални оксиди мезопорести силикати и зеолити като екологична насока за опазване на чистотата на въздуха; и (ii) разработван на нови процедури за синтез и модификация на мезопорести силикати и зеолити с предварително зададени структурни и повърхностни свойства, хибридни мезопорест силикат-полимерни носители и наноразмерни магнитни композити от железен оксид/силикат и изследване на тяхното приложение като ЛДС.

Главата *Материали и методи* представя всички по-горе изложени методи за получаването и модификацията на нанопорестите материали, методите използвани за охарактеризиране на структурата, свойствата, каталитичната им активност, натоварване и освобождаване на лекарствените средства.

В Резултати (обхващаща 164 страници) са рзгледани в детайли получаването и изследването на Со-съдържащи МСМ-41, SBA-15 и KIL-2 катализатори, Fe-функционализирани силикатни наночастици с текстурална мезопористост, Ti-модифицирани МСМ-41 катализатори, Ag-наночастици включени в нанопорести силикатни катализатори като монокомпонентни системи; Cr- и Cu-модифицирани SiO и SBA-15 катализатори, Cu- и Fe-съдържащи SBA-15 и SBA-16 материали, CuO нанокристали и Cu-охо-Fe клъстери върху силикатен носител, ферит-съдържащи МСМ-41 и SBA-15 катализатори, Ti- и Fe-модифицирани МСМ-41 катализатори, Со- и Fe-съдържащи Ti-МСМ-41 катализатори, Cu- и Со-модифицирани еолити, получени от въглищни пепели като бикомпонентни системи. Природата и дисперсността на формираните металоксидни частици при групата на монокомпонентните катализатори е контролирана чрез взаимодействията между металните оксидни наночастици и мезопорестите силикати или зеолити. При групата на бикомпонентните катализатори чрез внедряване на допълнителни металоксидни частици са формирани смесени метални оксиди с нови физикохимични свойства, повлияващи каталитичната им активност. Изследванията на каталитичната активност на новите материали са показали значително подобряване на каталитичните им свойства.

Тази глава представя също така разработването на ЛДС на основата на мезопорести силикати с различна структура и повърхностна функционализация. Изследванията в тази част са фокусирани върху ефекта от функционализирането на сферични MCM-41 и SBA-15 върху контролираното освобождаване на ибупрофен; получаването на сферични мезопорести силикати, функционализирани с карбоксилни групи като ЛДС; нанопорести силикатни материали, натоварени с ресвиратрол; ефективни ЛДС на кверцетин на базата на Zn-модифицирани MCM41, SBA-16 и SBA-15 силикатни носители, наноструктурирани Ag-силикатни материали като потенциални носители на прополис, Ag и сулфадиазин натоварени наноструктурирани силикатни материали като потенциални заместители на сулфадиазин сребро и твърдофазно енкапсулиране на Ag и сулфадиазин върху зеолитни носители.

Като втори подход за разработване на ЛДС е приложена хибридизацията на мезопорести силикатни носители с полимери. В рамките на този подход е разработен нов метод за получаване на лекарство-доставящи системи за слабо разтворими лекарства. Натоварването с лекарство и освобождаването на новите материали (SBA-16 системи, мезопорести силикати, обвити с полимер, amino-модифицирани KIT-6 и KIL-2 силикат/полимер композити и мезопорести ZSM-5/KIT-6 и ZSM5/SBA-15 полимерни нанокompозити) е изучено в детайли и е позволило провеждането на рН-контролирано освобождаване на месалазин, контролирано и насочено освобождаване на месалазин, сулфасалазин и кверцетин. Освен това са разработени и наноразмерни магнитни композити от железен оксид/силикат, които са доказали ефективността си като носители на двукомпонентна лекарствена система от противотуморно и противовъзпалително лекарства. Всяка подглава завършва с кратко обобщение и заключение относно най-важните постижения за конкретната група от научни резултати.

Експерименталните данни и оригиналните научни резултати са систематично представени в дисертационния труд и са придружени от обстойна дискусия на високо научно ниво.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Дисертационния труд на проф. д-р Попова представлява обширно изследване, обхващащо всички стъпки от получаването на нанопорести материали до възможностите за приложението им в областта на опазването на околната среда и медицинската химия. Поради това резултатите, получени при изследването, имат интердисциплинарен характер и висок потенциал за практическо приложение. Най-съществените приноси от изследването могат да се групират като:

- Изясняване на ролята на модифициращата процедура, характеристиките на носителя, оптималното съотношение за модифицирането с различни метални оксиди при двукомпонентните системи, процедурата за предварителната обработка при получаването на различни монокомпонентни и бикомпонентни катализатори с висока каталитична активност, селективност и стабилност при процеса на окисление на ЛОС.

- Разработване на двукомпонентна адсорбционна/каталитична система за окисляване на летливи органични съединения и CO₂ адсорбция на базата на евтини зеолити от въглищна пепел, получена при изгаряне на лигнитни въглища за максимален екологичен ефект.
- Предлагане на реакция с нинхидрин за количествено определяне на първични амини в хетерогенна фаза, което позволява да се оптимизира степента на модификация на мезопорести силикати с аминокислотни групи.
- Разработване на нова процедура за модифициране на мезопорестите MCM-41 материали и SBA-15 с карбоксилни групи, като се използват „меки“ условия, съчетани с по-малко токсични реагенти.
- Демонстриране на ефективността на процедурата за натоварване на слабо разтворими лекарствени вещества чрез реакция в твърда фаза като много ефективен метод за натоварване и за стабилизиране на тяхната биоактивна форма.
- Разработване на различни ЛДС на основата на мезопорести силикати с различни структури и повърхностна функционализация, способни да пренасят лекарствени средства от различни химични класове.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Общият брой публикации, представени по материалите в дисертационния труд, е 28. Всички публикации са научни списания, индексирани в световните бази данни Scopus и Web of Science, с високи импакт фактори и класирани в най-висшата категория – Q1 на съответните научни области. Според представената справка на цитатите, публикациите са цитирани 678 пъти от други автори.

9. Лично участие на автора

Водещата роля на автора за дизайна на изследването, събирането на експерименталните данни, анализа и интерпретирането им е несъмнен. Свидетелство за това е и позицията на автора като водещ и кореспондиращ в болшентвото от публикациите.

10. Автореферат

Авторефератите (на български и английски) отразяват правилно съдържанието на дисертационния труд, основните изводи и приноси на изследването. Двата автореферата са изготвени в съответствие с изискванията на ИОХЦФ-БАН.

11. Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки и препоръки към проведеното изследване и комплекта материали.

12. Лични впечатления

Като колега на проф. д-р Попова, споделям отличните си впечатления за качествата й на задълбочен учен, със силно развити умения за обучение и организация на млади колеги и на общоинститутско ниво.

13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Искрено препоръчвам работата в актуалната и важна за науката тематика за получаването и приложението на напорести материали да бъде продължена и в бъдеще, както и пожелавам на проф. Попова успешно привлече и още нови млади колеги към тази важна за България и световната научна общност област.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в органичната химия, материалознанието, опазването на околната среда и медицинската химия* и отговарят на всички на изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН. Представените материали и дисертационни резултати **напълно съответстват и дори значително надвишават** специфичните изисквания на Правилника на ИОХЦФ-БАН за приложение на ЗРАСРБ.

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 научната степен ‘доктор на науките** на проф, д-р Маргарита Попова в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Органична химия“.

20.09.2021 г.

Рецензент:

.....

(проф. д-р Деница Панталеева)