

## **РЕЦЕНЗИЯ**

на дисертационен труд на тема:

**„Нови подходи при получаването на нанопорести материали с приложение като катализатори и носители на лекарствени вещества”,**

за получаване на научна степен „доктор на науките“  
в професионално направление 4.2 „Химически науки” (Органична химия),  
от проф. д-р Маргарита Димитрова Попова

Рецензент: доц. дн Георги Георгиев Йорданов – Факултет по химия и фармация – СУ „Св. Климент Охридски”

### **Биографични данни**

Маргарита Димитрова Попова е завършила висшето си образование през 1989 год., ВХТИ – София като магистър по органичен синтез и горива (инженер-химик). През 1998 год. получава образователна и научна степен „доктор”. През 1998 год. е назначена като химик в Института по органична химия с Център по фитохимия към Българска академия на науките (ИОХЦФ-БАН), където последователно заема длъжностите асистент (2000-2004), главен асистент (2004-2011), доцент (2011-2017) и професор (2017-2021). От 2012 год. е научен секретар на ИОХЦФ-БАН, а от 2021 год. е научен секретар на БАН в направление „Нанонауки, нови материали и технологии“. Автор е над 100 научни публикации с над 1400 цитирания (Scopus). Участвала е в над 20 научни проекта на ФНИ, като на 5 от тях е била ръководител.

### **Цел на дисертацията и актуалност на научната тематика**

Представените изследвания в дисертационния труд са посветени на получаването на нанопорести материали с приложение в две основни области: като катализатори и като носители на лекарствени вещества. От една страна, хетерогенният катализ е класическа и същевременно вечно актуална изследователска област, която е обект

на голямо внимание поради разнообразните възможности за приложение в индустрията, както и за елиминиране на летливи органични съединения при опазването на околната среда. В това отношение някои нанопорести материали в качеството им на катализатори с висока активност и селективност, както и с възможност за многократна употреба, предлагат множество нови възможности. От друга страна, нанопорестите материали имат място и в една нова, но изключително бързоразвиваща се и актуална през последните години научна област – наномедицината, обединяваща химия, медицина, фармация и нанотехнологии. Използването на нанопорести материали като носители на различни лекарствени вещества би могло да доведе до повишаване на лекарствената бионаличност, да осигури целево лекарствено доставяне и контролирано освобождаване. Дисертационният труд разглежда получаването и приложението на някои модифицирани нанопорести материали именно в тези две актуални и перспективни области. След направен литературен обзор и анализ на състоянието на изследванията в съответните направления ясно са дефинирани целта и задачите на дисертационния труд. Представените резултати са от научно-изследователска работа на кандидата за 12 годишен период (2008-2020 год.).

### **Преглед на дисертационния труд и резултатите**

Дисертационният труд е написан на английски език и съдържа 215 страници, в които са включени 173 фигури, 18 схеми и 53 таблици. Цитирани са 273 литературни източника. Авторефератът е представен на български и английски език, на 107 страници и обобщава основните резултати и приноси на дисертацията. Дисертационният труд е основан на изследвания, отразени в 28 научни публикации (всички в Q1, Scopus/WoS), които са получили повече от 670 независими цитата в научната литература. В 24 от представените общо 28 научни публикации кандидатът е на първо или второ място сред авторския колектив, като в 18 от статиите е и автор за кореспонденция, което свидетелства за водеща и отговорна роля в представените научни изследвания. Постигнатите научни резултати са представени на 37 доклади на научни форуми у нас и в чужбина.

Дисертационният труд е структуриран в следните основни раздели: начални страници с благодарности и съдържание (5 стр.), въведение (12 стр.), цел и задачи (1 стр.), материали и методи (14 стр.), основни резултати (164 стр.), цитирани литературни източници (6 стр.), изводи и приноси (5 стр.), приложение със списъци на публикации, участия на конференции и проекти (6 стр.).

Първоначално са представени резултатите от разработките на катализатори за пълно окисление на летливи органични съединения. Като основа в повечето случаи са използвани мезопорести силикатни носители (MCM-41, SBA-15 и др.), които са получени в чист вид (немодифицирани) по известни от литературата методи, основаващи се най-общо на зол-гелен синтез в мицеларни разтвори на амфифилни вещества с последващо пречистване и калциниране. Новите резултати и приносите на дисертацията са основно при получаването и приложението на модифицирани силикатни носители. Използваните методи за модификация са два основни вида – постсинтетични (модифициране на предварително получен мезопорест материал) и методи, при които се прибавя модификатор в хода на получаването на мезопорестия материал. Методите позволяват изменение в известни граници на някои условия (съотношение на реагентите, концентрация на модификаторите и др.), чрез което може да се получи материал с оптимални целеви (каталитични) свойства. При изследването на каталитичната активност в повечето случаи е използван толуен като моделно летливо съединение, подлежащо на пълно окисление. Като по-съществени в това направление следва да се отбележат следните резултати:

1) При модифицирането на мезопорести силикати (KIL-2, MCM-41 и SBA-15) с различни кобалтови соли чрез импрегниране с омокряне са получени кобалтови оксидни частици с различна редуцируемост ( $\text{Co}_3\text{O}_4$ ,  $\text{Co}^{2+}$  и Co-силикат) и каталитична активност. Образуването на лесно редуцируеми  $\text{Co}_3\text{O}_4$  наночастици води до повишена каталитична активност.

2) Получени са Fe-съдържащи KIL-2, MCM-41 и SBA-15 и е намерено оптималното съотношение Fe/Si за най-висока каталитична активност.

3) При модификация на MCM-41 чрез директен синтез с включване на титанови йони в силиката е получен материал с по-висока каталитична активност в сравнение с аналогични катализатори получени чрез импрегниране.

- 4) За първи път са получени хомогенно диспергирани сребърни наночастици в SBA-15 чрез импулсна лазерна аблация.
- 5) При модификация с хром и мед чрез импрегниране на SBA-15 са получени по-активни катализатори в сравнение с техните SiO<sub>2</sub> аналози. Установено е оптималното съдържание на съответните метални оксиди.
- 6) Установено е, че SBA-15 и SBA-16 са подходящи носители за приготвяне на високо активни катализатори, съдържащи мед и желязо, при което в порите на SBA-15 се формират фино дисперсни частици от CuO и меден ферит. Установено е, че добавянето на желязо води до по-стабилна каталитична активност поради образуването на биметални оксидни фази (меден ферит).
- 7) Установено е, че каталитичната активност на CuFe-KIL-2 катализаторите зависи от натоварването на Fe в силикатната матрица – при ниски концентрации на желязо се образуват нанокристали от CuO и Cu-охо-Fe клъстери и значително се повишава каталитичната активност в сравнение с Cu-KIL-2.
- 8) Установено е, че MCM-41 и SBA-15 са подходящи носители за получаване на високо активни катализатори, съдържащи кобалтов ферит.
- 9) Получен е активен катализатор чрез въвеждане на титан в Fe-модифициран MCM-41 чрез импрегниране, при което се образуват наночастици от TiO<sub>2</sub>.
- 10) Получени и охарактеризирани са високо активни катализатори чрез нанасяне на кобалт и желязо върху Ti-MCM-41.
- 11) Получени са зеолити чрез преработка от въглищна пепел и са модифицирани с кобалт или мед за получаване на евтина адсорбционно/каталитична система.

В направлението по получаване и изследване на мезопорести материали за лекарствено доставяне се открояват следните по-важни резултати:

1. Синтезирани са сферични аминоксид-модифицирани MCM-41 частици с размер 100 nm и SBA-15 частици с размер 5 μm, които са показани като носители на ибупрофен с висока степен на натоварване и модифицирана скорост на освобождаване. Установена е корелация между съдържанието на аминоксидни групи в модифицираните материали и тяхната способност да адсорбират ибупрофен.
2. Разработена е нова процедура за модифициране на MCM-41 и SBA-15 с карбоксилни групи, която се реализира при меки условия и с по-малко токсични реагенти.

3. MCM-41, KIL-2 силикати и наноразмерен BEA зеолит са натоварени с ресвератрол по два различни метода (реакция в твърда фаза и от етанолов разтвор), при което натоварването чрез взаимодействие в твърда фаза е по-ефективно.
4. Разработени са системи за доставяне на месалазин чрез модифицирани с аминокиселини или карбоксилни групи SBA-16 и MCM-41 носители, при което се намалява цитотоксичността на месалазина върху епителни клетки.
5. За първи път е доказано образуването на стабилни Zn-кверцетинови комплекси, натоварени върху MCM-41, SBA-15 и SBA-16, при което кверцетин натоварен в Zn модифициран SBA-15 носител е показал по-висок антинеопластичен потенциал срещу HUT-29 клетки, в сравнение със свободното лекарствено вещество.
6. За първи път е показано, че модифицираните със сребро MCM-41 и SBA-15 са подходящи носители на прополис. Изследванията на антибактериалната и противогъбичната активност са показали синергичен ефект на среброто и прополиса.
7. За първи път е показано, че Ag-сулфадиазин може да бъде заменен с натоварени със сулфадиазин Ag-MCM-41, Ag-SBA-15 и AgY.
8. Предлекарството сулфасалазин е натоварено в каналите на сферичен MCM-41 (100 nm) и модифициран с аминокиселини SBA-15 (400 nm). Върху частиците е изградено многослойно покритие от полиелектролитен комплекс от Eudragit S и Eudragit RL за постигане на контролирано освобождаване в зависимост от pH.
8. Кверцетин е натоварен чрез реакция в твърда фаза и от разтвор върху модифицирани с аминокиселини групи наночастици от KIL-2 и KIT-6 с размери около 40 и 60 nm, съответно. Постигнато е контролирано освобождаване чрез отлагане на покритие от полиелектролити.
9. Разработени са системи за доставяне на верапамил на базата на модифицирани с  $-SO_3H$  и  $-COOH$  групи мезопорести нанокомпозити ZSM-5/SBA-15 и ZSM-5/KIT-6, които са допълнително обвити с полиелектролитни слоеве за контролирано освобождаване на верапамил.
10. Цитостатикът митоксантрон и противовъзпалителното вещество преднизолон са съвместно натоварени в силикатни наночастици (100 nm), съдържащи магнитни наночастици, при което е запазена цитотоксичността на натоварения митоксантрон.

## Приноси на дисертационния труд

Приносите са свързани с модификацията и приложението на нанопорести силикати в две основни области: I) като катализатори за пълно окисление на летливи органични съединения и II) като лекарство доставящи системи. Накратко, приносите могат да се обобщят в съответните области както следва:

1. Изяснена е ролята на синтезната процедура и модификацията с метални (Co-, Fe-, Ti-, Ag-, Cr-, Cu-, Cr/Cu-, Cu/Fe-, Co/Fe-, Co/Ti-) оксиди на мезопорести силикати (KIL-2, MCM-41, SBA-16 и SBA-15) и зеолити от въглищна пепел върху каталитичната им активност, селективност и стабилност в процеса на пълно окисление на летливи органични съединения. Намерени са оптималните съотношения за модификация с метални оксиди за каталитично окисление на толуен. Разработена е двукомпонентна адсорбционно-каталитична система за окисляване на летливи органични съединения и адсорбция на CO<sub>2</sub> на основата на евтини зеолити получени чрез преработка от въглищна пепел.

2. Разработена е процедура за получаване на аминок-модифицирани сферични частици от MCM-41 с размер 100 nm и сферични частици от SBA-15 с размер около 5 µm с високо натоварване и модифицирано освобождаване на ибупрофен. Разработена е нова процедура за модифициране на материалите MCM-41 и SBA-15 с карбоксилни групи при „меки“ условия и с по-малко токсични реагенти. Разработени са системи за доставяне на месалазин, сулфасалазин и кварцетин, на основата на мезопорести силикати и полимери. За първи път е показано, че Ag сулфадиазин може ефективно да бъде заменен с натоварени със сулфадиазин и модифицирани със сребро материали (Ag-MCM-41, Ag-SBA-15 и AgY). Разработена е система за доставяне на верапамил на основата на нанокomпозити (ZSM-5/SBA-15 и ZSM-5/KIT-6) модифицирани с -SO<sub>3</sub>H и -COOH групи. Разработена е процедура за получаване на сферични силикатни наночастици (100 nm) с вградени в тях магнитни наночастици.

Основните постижения представени в дисертацията са публикувани в престижни научни списания с висок импакт фактор като Applied Catalysis B, Journal of Hazardous Materials, Catalysis Today, International Journal of Pharmaceutics, Journal of Materials Chemistry B, ChemCatChem, и др., като в повечето от тях ясно се вижда

водещата роля на кандидата (първи или втори автор и/или автор за кореспонденция). Постигнатите резултати са получени чрез финансиране, получено при изпълнение на научно-изследователски проекти към Фонд „Научни Изследвания”, национални програми и програми за междуакадемичен обмен. Високото ниво на проведените проучвания и разработки се дължи и на правилното подбиране и използване на разнообразни инструментални методи като рентгенова дифракция, ТЕМ, инфрачервена спектроскопия, Мьосбауерова спектроскопия, твърдофазна ЯМР спектроскопия, динамично светоразсейване и др. За успешното развитие на интердисциплинарната тематика представена в дисертацията са допринесли и сътрудничествата на проф. д-р М. Попова с наши и чуждестранни учени.

### **Забележки и препоръки**

Прави добро впечатление почти пълната липса на правописни грешки в текста. Могат да се отбележат някои технически пропуски в текстовете под някои от фигурите (т.нар. „заглавия” на фигурите). Например, в описанието на Фиг. 5 на стр. 37 от дисертацията е дадено пояснение само за Фиг. 5а и Фиг. 5б, но липсва пояснение за останалите две графики – 5с и 5d (които са описани само в текста). Тези пропуски касаят техническото оформление и нямат отношение към научната стойност на изследванията. Относно използването на нинхидрин за количествено определяне на първични amino групи от модифицирани повърхности (в хетерогенни системи) могат да се споменат някои подобни методи, описани преди това от други автори в: Taylor & Howard, *Analytica Chimica Acta*, 271 (1993) 77; Pryce & Hench, *J. Mater. Chem.*, 14 (2004) 2303; Chen et al., *Am. Ceram. Soc.*, 92 (2009) 2074.

### **Заклучение**

Дисертационният труд представя проф. д-р Маргарита Попова като изграден учен със собствен и задълбочен подход към формулиране на научно-изследователските задачи и подходите при решаването им. Приносът на кандидата в извършените изследвания и публикуваните резултати е безспорен. Личните ми впечатления от проф. д-р Маргарита Попова са отлични. Не на последно място, трябва да се отбележат и отличните ѝ организаторски и административни умения за ръководство на

много научни проекти и програми, както и отговорната позиция на научен секретар на БАН. Чудесно впечатление прави интердисциплинарната ориентация на изследванията, обхващащи струкурен анализ на неорганични и органични материали, катализ, полимерна и лекарствена химия.

**Представеният дисертационен труд, авторефератът, научните публикации в престижни международни издания, както и броят на цитиранията, напълно удовлетворяват изискванията на ЗРАСРБ и препоръките на ИОХ-ЦФ към БАН за научната степен „доктор на науките“.**

Въз основа на гореизложеното давам положителна оценка на дисертационния труд на проф. д-р Маргарита Попова и с голямо удоволствие препоръчвам на Научното жури да ѝ присъди научната степен “Доктор на науките” в професионално направление 4.2. „Химически науки” (Органична химия).

09.09.2021 год.

гр. София

Рецензент: .....

/доц. дн Георги Йорданов/