

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурса за заемане на академичната длъжност „ПРОФЕСОР” по професионално направление 4.2 "Химически науки", научна специалност "Органична химия" за нуждите на лаборатория "Органични Реакции върху Микропорести Материали", ИОХЦФ-БАН обнародван в "Държавен вестник", бр. 87 от 04.11.2016 год.

Рецензент: доц. д-р Деница Богомилова Момекова, Фармацевтичен факултет, МУ-София, член на научното жури утвърдено със заповед № НО-05-05/13.01.2017 на Директора на ИОХЦФ-БАН.

В обявения конкурс за академичната длъжност „ПРОФЕСОР” за нуждите на лаборатория "Органични Реакции върху Микропорести Материали", Институт по Органична химия с център по Фитохимия участва само един кандидат - доцент Маргарита Димитрова Попова от същата лаборатория.

Представените от доц. М. Попова документи са изготвени според изискванията на конкурса и в съответствие с Правилника за реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Р България, както и Правилника за реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в ИОХЦФ-БАН.

БИОГРАФИЧНИ ДАННИ И ПРОФЕСИОНАЛНО РАЗВИТИЕ НА КАНДИДАТА

Доцент М. Попова завършва висшето си образование във ВХТИ - София през 1989 г. като придобива магистърска степен по органичен синтез и горива. През периода 1989-91г. работи в ПЛАМА-Плевен като технолог нови производства. Академичната кариера на доц. Попова започва през 1991г., когато постъпва в Институт по органична химия с център по фитохимия, Българска академия на науките (ИОХЦФ-БАН), където през 1998 придобива научно-образователната степен „доктор“ и в последствие заема позиции химик (1998-2000), асистент (2000-2004) и главен асистент (2004-2011). През този период научно-изследователската дейност на доц. Попова е насочена в областта на хетерогенния катализ, нефтохимичния синтез, както и елиминиране на летливи органични съединения. От 2011г. кандидата заема академичната длъжност „доцент“, а от 2012 доц. Попова е научен секретар на ИОХЦФ-БАН. През този период наред с научно-изследователската (ръководство и работа по научни проекти) и преподавателска (ръководство на дипломанти и докторант) дейност, доц. Попова осъществява и активна административна дейност свързана с научната политика на ИОХЦФ-БАН.

Кандидатът владее отлично английски и руски език.

ОЦЕНКА НА НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА И ПРЕПОДАВАТЕЛСКА АКТИВНОСТ НА КАНДИДАТА

I. Публикационна активност и цитируемост на научните трудове на кандидата

Цялостният принос на доц. М. Попова включва 72 публикации, от които за участие в настоящия конкурс са посочени 36 научни публикации, след придобиване на научното звание „доцент“. От представените в конкурса 36 публикации, 33 са в престижни реферирани международни списания с висок импакт-фактор като: ChemCatChem, Catalysis Communications, Microporous and Mesoporous Materials, International Journal of Pharmaceutics, което свидетелства за високото качество на научните трудове на доц. М. Попова. Установеният сумарен импакт фактор на публикациите в конкурса е 93.4.

При проведената справка в достъпните бази данни (Scopus) са установени общо 648 цитирания на трудовете на доц. Попова. Цитатите са предимно в специализирани списания с импакт фактор. Според данните от Scopus, някои от представените публикации са цитирани повече от 30 пъти, а индексът на Hirsch, изчислен за приложения списък от публикации е 15, което показва, че изследванията на доц. М. Попова намират широк отзвук и се ползват и от други автори, а самата тя притежава завиден публикационен имидж.

Освен чрез публикуване на научните трудове, резултатите от проведените изследвания са дисеминирани и чрез представянето им на 54 реномирани международни научни форуми, под формата на постерни презентации и доклади, на много от които кандидата е първи автор.

II. Участия в научни проекти

Доц. Попова участва общо в 23 научно-изследователски проекта, финансирани от ведомствени, национални или международни източници, както следва: в 11 научни проекта финансирани от ФНИ, като е ръководител на три от тях. По програмата за двустранно сътрудничество (дирекция „Наука“, МОН) кандидата участва в два проекта, като е ръководител на единия. Доц. Попова участва и в 8 проекти по двустранни споразумения (БАН), като е ръководител на три. Доц. Попова участва и в два проекта с български фирми.

Заслужава да се спомене, че доц. Маргарита Попова е била представител на Р България в управителния съвет на 2 COST actions.

III. Преподавателска активност

Доц. М. Попова е била ръководител на двама студенти при разработването на дипломните им работи, както и е ръководител на един докторант.

IV. Научно-изследователски направления и приноси

Научните изследвания на доц. д-р Маргарита Попова са насочени основно в две актуални и значими области на съвременната наука, а именно хетерогенния катализ и разработване на нови лекарствени носители. Резултатите от проведените изследвания са публикувани в 36 научни съобщения (статии 37-72 от приложения списък), и могат да бъдат обобщени в 4 научни направления: Каталитично окисление на летливи органични съединения; Окислително дехидриране на циклохексанол; превръщане на биомаса в ценни химикали и горива и разработване на нови лекарство-доставящи системи.

По-важните научно-приложни приноси на доц. М. Попова в съответните направления са:

❖ Каталитично окисление на летливи органични съединения.

Летливите органични съединения, са едни от основните замърсители на околната среда, постъпващи като отпадни продукти от различни химични производства. Към момента един от основните подходи в световен мащаб за елиминиране на тези замърсители е тяхното каталитично изгаряне, което налага разработването на високо ефективни катализатори за тази цел.

1. Основните научно-приложни приноси на доц. Попова в това направление са получаването на катализатори, съдържащи оксиди на преходни метали (Co, Cu, Fe и др), импрегнирани върху различни по вид силикатни носители: MCM-41 и SBA-15. Установено е, че те са високо активни катализатори при пълно окисление на толуен.
2. За първи път са изследвани Cu-съдържащи KIL-2 и FeKIL-2 мезопорести материали като е установено, че те са високо активни катализатори при пълното окисление на толуен. Детайлно е проучено влиянието на температурния режим на разлагане на прекурсора, както и вида на силикатния носител върху природата и дисперсността на формираната металоксидна фаза и върху нейната каталитична активност.
3. За първи път са получени и стабилизирани Ag^0 агломерати с размер 5-50 nm разположени в нанопорите и върху външната повърхност на мезопорестите силикати от тип MCM-41 и SBA-15. Тези материали са получени от модифицирани със сребърни наночастици силикати по време на синтеза или чрез лазерен обстрел в течна фаза. Каталитичните свойства на така получените материали са изследвани в реакцията на окисление на толуен и е установено, че поради благоприятната дисперсност и хомогенното разпределение на металоксидна фаза, катализаторите показват повишена стабилност и пропорционално на количеството въведено сребро, по-висока каталитична активност в сравнение с получените посредством конвенционалния химичен начин на синтез AgMCM-41 и AgSBA-15 катализатори.

❖ Окислително дехидриране на циклохексанол

1. Разработени са CuO/SiO_2 и CuO/Al_2O_3 катализатори и е установено, че високата им каталитична активност и селективност при превръщане на циклохексанол до циклохексанон се дължат на формирането на финодисперсни Cu^+ частици и тяхната стабилизация върху носителя.
2. Получени са модифицирани с Fe и/или Ti мезопорести MCM-41 материали чрез зол-гел метод. Установено е, че всички материали се характеризират с висока активност за превръщане на циклохексанол. Установено е, че дехидриращата активност на катализаторите се дължи образуването на Брьонстедови кисели центрове. Най-висока активност и селективност до циклохексанон е доказана за FeTi/MCM-41 с най-високо съдържание на метали ($Si/Ti=10$ and $Si+Ti/Fe=15$), където се наблюдава формирането на стабилни Ti^{4+}/Fe^{2+} редокс двойки.

❖ Превръщане на биомаса в ценни химикали и горива

1. Разработени са наноразмерни катализатори на основата на ZrO_2 импрегнирани върху KIL-2 мезопорести силикати, както и допълнително модифицирани със сулфатни йони $SO_4^{2-}/ZrKIL-2$ материали. Тези материали са използвани за каталитично естерифициране на две моделни вещества с широко приложение във химичната и фармацевтична промишленост, а именно глицерол и леулинова киселина. Установено е, че материалите с по-високо съдържание на ZrO_2 (до 15 %), както и допълнителното модифициране с SO_4^{2-} се характеризират с по-силно изразена каталитична активност.
2. Получени са модифицирани със сулфатни групи, циркониево оксидни наноматериали чрез хидротермален подход с или без присъствие на темплейт. Установено е, че сулфатираните ненанесени наноразмерни циркониево оксидни материали, по подбие на нанесени върху наноразмерния силикатен носител KIL-2, показват значително по-висока активност в сравнение с несулфатираните поради по-високата си Брьонстедова киселинност. Установено е, че методът на получаване на ZrO_2 катализатори влияе значително върху тяхната киселинност и каталитични отнасяния при естерификация на леулинова киселина, като катализаторите получени в присъствие на темплейт и характеризиращи се с по-висока специфична повърхност показват по-висока активност в реакциите на естерификация.

❖ Разработване на нови лекарство-доставящи системи

Разработването на нови материали със специфични физико-химични свойства за приложение като носители на лекарствени вещества е едно от най-бурно развиващите се направления в съвременната химична и технологична наука. Предвид специфичните си свойства: голям поров обем, възможност за допълнително функционализиране с подходящи химични групи, както и ниска токсичност и фармакологична инертност, мезопорестите силикати са перспективни кандидати за лекарствени носители.

Първите научни съобщения за използването на мезопорести силикати като лекарствени носители датира от 2001г. В България такива изследвания се провеждат от 2008г., като задължително трябва да се отбележи факта, че доц. М. Попова е първият изследовател в България, който изследва мезопорести силикати като потенциални лекарство-доставящи системи.

Основните приноси на доц. Попова в това направление могат да се обобщят както следва:

1. Разработени са мезопорести силикатни MCM-41 и SBA-15 материали със сферична морфология и различен рамер на частиците (100 nm, 1µm, 5µm), които следсинтезно са модифицирани с аминокпропилтриетоксисилан. При охарактеризирането на тези материали за първи път е използвана реакция с нинхидрин за количествено определяне на първични амини в хетерогенна фаза. Много добра корелация е установена между съдържанието на аминокпропилтриетоксисилан и адсорбционния капацитет за моделни лекарствени вещества. Използването на по-голямо количество аминокпропилтриетоксисилан от стехеометрично необходимото има

неблагоприятен ефект поради модифициране на външната повърхност и частична агломерация на силикатните частици.

2. Разработен е нов метод за получаване на модифицирани с карбоксилни групи мезопорести МСМ-41 and SBA-15 материали чрез двуетапна следсинтезна процедура. Предимство на разработения метод е, че позволява работа с нетоксични вещества за разлика от приетия в литературата, включващ модифициране с цианосилан.
3. В сътрудничество с екип от Фармацевтичен факултет, МУ-София тези материали са използвани като носители на моделни лекарствени вещества – представители на различни фармакологични групи: нестероидни противовъзпалителни ЛВ (ибупрофен и индометацин), стероидни ЛВ (будезинид), аминосалицилати (месалазин); сулфонамиди като сулфадиазин и природни полифенолни съединения като ресвератрол и кверцетин. Детайлно е изследвано влиянието на различни фактори върху степента на натоварване и профила на освобождаване на ЛВ. Установено е, че върху тези два параметъра основно влияние оказват вида на силикатния носител, процедурата на синтез на носителя, както и функционализирането на поровата повърхност с amino или карбоксилни групи. Установено е, че модифицирането с аминопропилтриетоксисилан съответстващ на броя повърхностни силанолни групи води до получаване на лекарство-доставяща система с оптимални свойства на освобождаване на лекарственото вещество. Така например е установено, че модифицирането с amino групи на МСМ-41 води до адсорбция на по-голямо количество ибупрофен, индометацин и будезонид.
4. За първи път е предложена твърдофазна реакция за натоварване на трудно разтворими лекарствени вещества като месалазин модифицирани с amino или с карбоксилна група МСМ-41 носители. Проведени изследвания с N₂-физисорбция показват, че лекарственото вещество е успешно натоварено в каналите на мезопорестия носител чрез използваната твърдофазна реакция.
5. Разработени са обвити с подходящи полимери лекарство-доставящи системи на основата на модифицирани МСМ-41 и SBA-16 носители. Установено е, че обвитите силикатни наночастици освобождават значително по-бавно включеното в тях ЛВ, което е предпоставка за удължаване действието на ЛВ, както и за редуциране на нежеланите странични ефекти на ЛВ на мястото на приложение. Това прави тези системи натоварени с будезонид, месалазин и индометацин перспективни за орално приложение.
6. Друго предимство на така разработените лекарство-доставящи системи е значително намалената цитотоксичност на обвитите и натоварени с ЛВ мезопорести частици в сравнение със свободните ЛВ. И двата вида носители (изходен и amino-модифициран) не са цитотоксични, както показват проведените експерименти върху HL-60 и K-562 левкемични линии.
7. Освен за разработването на лекарствени формулировки (ЛФ) за орално приложение е доказано, че мезопорестите силикатни носители са перспективни кандидати и при разработването на ЛФ за дермално приложение. В подкрепа на това са разработените от екипа на доц. Попова модифицирани със сребро МСМ-41 и SBA-15 силикатни материали, като носители на сулфонамида сулфадиазин.

Основно предимство на тези мезопорести носители е възможността за разрешаване на един от основните технологични проблеми при формулирането на сулфадиазина, а именно неговата ниска разтворимост във вода. За да бъде избегнат този недостатък, доц. Попова разработва подход, при който се осигурява нанасяне, директно или следсинтезно, на сребърни йони, а антибиотикът сулфадиазин се нанася в порите на така модифицирани със сребро мезопорести силикатни носители тип МСМ-41 и SBA-15, вместо директната адсорбция на Ag-СД върху тях. По този начин значително се повишава съдържанието на двата компонента (Ag и сулфадиазин) и се подобряват антибактериалната им активност и бионаличност. Така, за първи път беше постигнато ефективно заместване на директното прилагане на Ag-СД със СД, нанесен върху предварително модифицирани със сребро мезопорести силикатни носители тип МСМ-41 и SBA-15.

8. Разработени са подходящо функционализирани мезопорести силикатни материали подходящи като лекарствени носители на природните полифенолни съединения резвератрол и кверцетин. Тези две вещества са с доказан плейотропен фармакологичен ефект, но с изключително ниска химична стабилност и ниска водоразтворимост, което изключително затруднява клиничното реализиране на терапевтичния им потенциал. В тази връзка основните приноси от изследванията на доц. Попова се явяват разработените лекарство-доставящи системи с резвератрол, на основата на мезопорести МСМ-41, SBA-16, KIL-2 материали, както и наноразмерен зеолит ВЕА и зеолит тип фожазит (У) като носители. Установено е, че натоварването на резвератрола в тези носители е съпроводено с по-добра разтворимост на активното вещество в сравнение с ненатовареното вещество, което се дължи на преминаването на ЛВ в аморфна форма при нанасянето му в порите на носителя. При изследване профила на освобождаване на резвератрол е установено, че скоростта на освобождаване се влияе също така и от поровата текстура на носителите.
9. Разработени са модифицирани с Zn мезопорести SBA-16, МСМ-41 и SBA-15 силикати материали като лекарство-доставящи системи за кверцетин, подходящи за дермално приложение. Установен е висок капацитет за натоварване на кверцетин (над 40 %), както върху изходните немодифицирани носители, така и върху цинк-съдържащите образци. Натоварването на кверцетин в мезопорестия силикат осигурява контролирано освобождаване на биоактивното съединение в буфер с рН = 5.5, което е предпочитано при ЛФ за дермално приложение. По-бавно освобождаване на кверцетин е наблюдавано от цинк модифицираните мезопорести образци в сравнение с изходните.
10. За първи път е доказано образуването на стабилен Zn:кверцетин комплекс в мезопорест силикат. Проведените цитотоксични експерименти показват, че кверцетин натоварен в цинк модифицирани силикатни носители има по-голям антинеопластичен потенциал спрямо HUT-29 клетки в сравнение със свободното лекарство вещество. Модифицираните с цинк мезопорести силикатни частици могат да бъдат надеждни носители за дермално доставяне на кверцетин.

На основата на направения задълбочен анализ на трудовете на доц. Попова в областта на разработване на нови материали за лекарствено доставяне смятам, че приносите на доц. Попова са новост в науката.

ОБЩА ОЦЕНКА НА КАНДИДАТА

При обобщаване на резултатите от научната и преподавателската активност и наукометричните показатели на доцент Маргарита Попова може категорично да се твърди, че доц. Попова не само покрива, но и далеч надхвърля изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника на ИОХЦФ – БАН за неговото прилагане:

- 36 публикации след заемане на длъжността доцент, при изисквани 15;
- Сумарен импакт-фактор от представените статии 93.4, при изискван 45
- Н-индекс 15, при изискван 10;

От, което може да се направи извода, че доцент Маргарита Попова **категорично отговаря на изискванията за заемане на академичната длъжност „ПРОФЕСОР“**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В резултат на всичко изложено по-горе категорично считам, че доцент Маргарита Попова отговаря напълно на условията по чл. 29 на ЗРАСРБ, като надхвърля заложените качествените и количествените показатели за придобиване на научното звание „ПРОФЕСОР“, посочени в Правилника за развитие на академичния състав и заемане на академични длъжности на ИОХЦФ-БАН.

Като имам предвид професионалните качества и умения, дългогодишния научно-изследователски опит, високата стойност на научните постижения и постоянното ѝ развитие като учен в областта на получаване на нови наноструктурирани материали и тяхното приложение в хетерогенния катализ и разработването на нови лекарствени носители категорично считам, че доцент Маргарита Димитрова Попова отговаря напълно на всички изисквания за придобиване на академичната длъжност „ПРОФЕСОР“ и изразявам горещата си подкрепа на кандидатурата ѝ, като лично аз ще гласувам „ЗА“ и убедено препоръчам на членовете на журито по конкурса да гласуват за избирането на доц. д-р Маргарита Димитрова Попова за професор по професионално направление 4.2 "Химически науки" и научна специалност "Органична химия"

София, 24.02.2017 г.

РЕЦЕНЗЕНТ:.....

/доц. д-р Деница Момекова, дф/