

# **СТАНОВИЩЕ**

**на дисертационен труд**

**за присъждане на образователната и научна степен „доктор”**

**на Антоан Михайлов Рангелов**

**на тема**

**КОМПЛЕКСИ НА ВКЛЮЧВАНЕ НА ОСНОВАТА НА НИШЕСТЕ**

**от доц. д-р Нели Стоянова Косева, Институт по полимери, БАН**

Дисертационният труд на г-н Антоан Михайлов Рангелов е продължение на изследвания върху комплекси на включване, провеждани в катедрата „Приложна и неорганична химия“ на Факултета по химия и фармация – СУ. Това е актуална и бързо развиваща се област на химията, която предлага получаването на надмолекулни структури и хибридни материали със специфични приложения. Докторантът има добра теоретична подготовка - притежава бакалавърска степен по специалност „Компютърна химия“ и магистърска по химия със специалност „Функционални материали“. Със сигурност, макар и за кратък период, придоботият опит в Института по металознание, съоръжения и технологии с Център по хидро- и аеродинамика „Акад. А. Балевски“ допринася за целенасоченото разработване на темата на дисертацията и успешно изпълнение на поставените задачи. Дисертационният труд има за цел да изследва възможностите за получаване на комплекси на включване на основата на нишесте с различен произход. Като гост-молекули са използвани диазотен оксид, лизофосфатидилхолин и ибупрофен. Сравнени са различни методи от гледна точка на тяхната ефективност за модифициране на нишестето и получаване на стабилни комплекси за приложение в хранително-вкусовата или фармацевтичната промишленост.

Дисертационният труд е разделен на 6 части – увод, литературен обзор, резултати и обсъждане, изводи, приноси и използвана литература. Уводът разкрива мотивите и значимостта на поставения проблем пред дисертационното изследване, дефинирана е целта на изследването и са определени задачите, от чието изпълнение зависи постигането на целта. Литературният преглед по темата е обстоен, предлагащ информация и експериментални резултати, отнасящи се до структурата и свойствата на нишестето, термични преходи, методи за тяхното изследване. Представени са структурни данни за спиралата на V-амилозата, както и известни комплекси на включване. Специално място е

отделено на ибупрофена като нестероидно провировъзпалително лекарство, отбелязано е, че са известни комплекси на включване на основата на чиста амилоза. Литературният обзор е изграден върху 141 източника, като около 50% от тях са публикувани след 2000 година, което показва, че докторантът познава съвременното състояние на проблема.

Изследванията започват с охарактеризиране на изходните нишестета (картофено, пшенично и царевично), определени са типа и степента на кристалност, термичната стабилност и съдържанието на свързана вода, свойствата им при гелиране.

Резултатите за комплексите на свързване са представени и интерпретирани спрямо използваните методи на получаване на комплексите. Избран е този подход вместо групиране по системи, т.е. в зависимост от вида на гост-молекулите. Това дава възможност докторантът да сравнява ефективността на метода, да прави изводи относно неговата приложимост спрямо определените за изследване системи.

Първо са проведени експерименти за получаване на комплекси на включване на диазотен оксид по термичния метод, а хидротермичният метод е приложен освен за диазотен оксид, и за лизофосфатидилхолин и ибупрофен. Нов подход, изследван в дисертационния труд, е използването на механохимичен метод за синтезиране на комплекси на включване на нишесте с двете биологично активни вещества. Изследвано е влиянието на количеството и вида на добавения пластификатор върху структурните промени на нишестето, настъпващи по време на процеса на смилане. Направено е и сравнение на получените комплекси по хидротермичния и механохимичния метод. Освен, че са сравнени ефективността на методите по отношение на количеството включено в комплекс лекарствено вещество, сравнен е също профила на освобождаване на ибупрофена в симулирана стомашна среда от комплексите получени по двата метода.

В допълнение, получени са гранули, съдържащи празни амилозни спирали при запазена гранулна структура, като са подбрани подходящо количество и вид пластификатор и работна температура, което позволява амилозата да премине в подредено състояние, без да се засегне цялостта на гранулата.

Изследванията и получените резултати са обобщени в пет групи изводи, като са посочени отделно и приносите на дисертационния труд, които правилно отразяват постигнатата новост и оригиналност на резултатите. Бих подчертала важноста на два от тях, които носят иновативен потенциал за практическо приложение:

- разработването на механохимичния метод за синтез на комплекси на включване в нишесте, като в случая се постига желания продукт в резултат от механично смилане в присъствие на пластификатор, т.е. използва се

механична енергия за предизвикване на химични и физикохимични промени в системата. Методът е екологичен, бърз и ефективен. Освен по-високата степен на включване на лекарството в комплекс, постигната е по-добра подреденост на амилозните спирали, което ги прави по-устойчиви към киселинна и ензимна хидролиза, съответно позволяващи да се контролира и освобождаването на лекарствените молекули от тях.

- получено е нишесте с празни V-спирали и запазена структура на гранулите, което се отличава с увеличена повече от 2 пъти специфична повърхност спрямо изходното нишесте. Това го прави интересен материал с възможности за мащабно производство и приложение.

Бих искала да отбележа също многообразието от съвременни методи, използвани за охарактеризиране на получените изходни вещества и продукти: рентгеноструктурен анализ, сканиращата електронна микроскопия (СЕМ), твърдотелен ЯМР, термогравиметричен анализ, диференциална сканираща калориметрия и др. Похвално е, че последните два параграфа в края на частта „Резултати и дискусия“ са посветени на възможностите и насоките за по-нататъшно развитие на изследванията и тематиката, критично са посочени трудностите за преодоляване.

Бих искала да отпраща някои препоръки. Част от тях засягат оформлението на фигурите и пълнотата на подфигурните текстове. Например Фигура 33, чийто подфигурен текст зучи така „<sup>13</sup>C ядрено-магнитен резонанс на комплекси на включване нишесте-липид, получени по двата метода“. Освен, че липсва обозначение на самата фигура, кой спектър за кой комплекс отговаря, препоръчително е подфигурният текст да носи достатъчно информация за читателя, така че последният да се ориентира за експеримента и резултата от него. Би било добре да се посочат/използват и номенклатурните имена на изследваните вещества, както и техните формули. Литературният обзор съдържа данни, които нямат пряко отношение към изследваните комплекси (например хранителните свойства на нишестето), но липсва информация за лизофосфатидилхолина, която да обоснове избора му за един от обектите на изследването. На Фигура 13 серията от криви от калориметричните измервания на системи нишесте-вода са разпределени в три групи. Предполагам, че значителната разлика в кривите при 20% и 25% съдържание на нишесте се дължи на относителната скала на измерения топлинен ефект. Таблица 3. „Количество ибупрофен, определено по различни методи“, освен че е с един ред данни, е напълно объркваща. Няма да се спирам на някои терминологични неточности или технически грешки, тъй като не са от съществено значение.

*Заключение:*

Представеният дисертационен труд представлява актуално изследване върху комплекси на включване на основата на нишесте, които са с голям потенциал за практическо приложение. Поставените цел, както и конкретните задачи са изпълнени, като са използвани разнообразни и съвременни експериментални методи за синтез и охарактеризиране на получените продукти. Тълкуването и обобщаването на получените резултати, ми дават основание да оценя представения труд като дисертабилен. Резултатите са включени в две публикации в списания с импакт фактор, както и представени на два международни форума, на научна сесия и семинар, организирани от Факултета по химия и фармация. Всичко казано ми дава основание да дам положителна оценка за дисертационния труд.

15.04.2018 г.

Доц. д-р Нели Косева