

Резюмета на рецензираните публикации на български и на английски

1. **E. D. Vassileva, N. S. Koseva**

“Sonochemically Born Proteinaceous Micro- And Nanocapsules”

Advances in Protein Chemistry and Structural Biology **80**, 205 (2010)

Abstract

The use of proteins as a substrate in the fabrication of micro- and nanoparticulate systems has attracted the interest of scientists, manufactures, and consumers. Albumin-derived particles were commercialized as contrast agents or anticancer therapeutics. Food proteins are widely used in formulated dietary products. The potential benefits of proteinaceous micro- and nanoparticles in a wide range of biomedical applications are indisputable. Protein-based particles are highly biocompatible and biodegradable structures that can impart bioadhesive properties or mediate particle uptake by specific interactions with the target cells. Currently, protein microparticles are engineered as vehicles for covalent attachment and/or encapsulation of bioactive compounds, contrast agents for magnetic resonance imaging, thermometric and oximetric imaging, sonography and optical coherence tomography, etc.

Ultrasound irradiation is a versatile technique which is widely used in many and different fields as biology, biochemistry, dentistry, geography, geology, medicine, etc. It is generally recognized as an environmentally friendly, cost-effective method which is easy to be scaled up. Currently, it is mainly applied for homogenization, drilling, cleaning, etc. in industry, as well for noninvasive scanning of the human body, treatment of muscle strains, dissolution of blood clots, and cancer therapy. Proteinaceous micro- and nanocapsules could be easily produced in a one-step process by applying ultrasound to an aqueous protein solution.

The origin of this process is in the chemical changes, for example, sulfhydryl groups oxidation, that takes place as a result of acoustically generated cavitation. Partial denaturation of the protein most probably occurs which makes the hydrophobic interactions dominant and also responsible for the formation of stable capsules.

This chapter aims to present the current state-of-the-art in the field of sonochemically produced protein micro- and nanocapsules, paying special attention to the proposed mechanisms for their formation, the factors that influence the capsules characteristics as well to the current applications of these particles. Current challenges in the field are also outlined as, for example, the ultrasound-protein interaction and other possible aspects of the mechanism of their formation.

Резюме

Използването на протеини за получаване на микро- и наночастици привлича интереса на учени, производители и потребители. Частици, получени от албумин, са комерсиализирани като контрастни агенти и противоракови терапевтици. Хранителни протеини се използват широко в диетични продукти. Протеиновите микро- и наночастици имат голям потенциал за широк спектър биомедицински приложения. Базираните на протеини частици са биосъвместими и биоразградими и могат да придадат биоадхезивни свойства или да позволят усвояването на частиците чрез специфични взаимодействия с целевите клетки. Понастоящем, протеиновите микрочастици са разработвани като носители за ковалентно свързване и/или капсулиране на биоактивни съединения, контрастни агенти за ядрено-магнитен резонанс, термометрично и оксиметрично изобразяване, сонография и оптична кохерентна томография и др.

Ултразвуковото лъчение се използва широко в много и различни области като биология, биохимия, стоматология, география, геология, медицина и т.н. Общопризнат е като екологичен, рентабилен метод, чието приложение все повече се разширява. В момента се прилага главно за хомогенизиране, пробиване, почистване и т.н. в индустрията, както и за неинвазивно сканиране на човешкото тяло, лечение на мускулни разтежения, разтваряне на кръвни съсиреци и терапия на рак.

Протеинови микро- и нанокapsули могат лесно да бъдат получени в едноетапен процес чрез прилагане на ултразвук към воден разтвор на протеин. В основата на този процес стоят химични промени, като окислението на сулфхидрилните групи, което става в резултат на акустично генерирана кавитация. При това става частична денатурация на протеина, при което хидрофобните взаимодействия стават доминиращи и стабилизират получените капсули.

Тази глава има за цел да представи използването на сонохимичния метод за получаване на протеинови микро- и нанокapsули, като се обръща специално внимание на предложените механизми за тяхното образуване, факторите, които влияят върху свойствата на капсулите, както и на приложенията на тези частици. Описани са също така, взаимодействието ултразвук-протеин и други възможни аспекти на механизма на тяхното образуване.

2. [P. S. Shestakova, R. Willem, E. Vassileva](#)

["Elucidation of the chemical and morphological structure of Double Network Hydrogels by HRMAS-NMR"](#)

[Chemistry – A European Journal 17\(52\), 14867-77 \(2011\).](#)

Abstract

¹H HRMAS NMR spectroscopy is applied to gain insight into the chemical and morphological structure of double-network (DN) hydrogels, prepared from poly(2-acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid) (PAMPS) and poly(acrylamide) (PAAm). The method enables one to obtain detailed information at the molecular level about the formation of covalent bonds between the two polymer networks through non-reacted double bonds of the cross-linker N,N'-methylene bis(acrylamide) (MBAA). Evidence to the existence of strong hydrogen-bond interactions based on the N-H group of the PAMPS as a hydrogenbond donor and the C=O group of the PAAm as a hydrogen-bond acceptor is also provided. These findings clarify the origin of the toughening mechanism and the exceptionally strong mechanical properties of DN gels, further supported by microhardness data.

Резюме

¹H HRMAS NMR спектроскопия бе използвана, за да се изследва химичната структура и морфологията на хидрогелове на двойни полимерни мрежи, получени от поли(2-акриламидо-2-метил-1-пропансулфонова киселина) (PAMPS) и полиакриламид (PAAm). Методът позволява да се получи подробна информация на молекулярно ниво за образуването на ковалентни връзки между двете полимерни мрежи чрез нереагирани двойни връзки на омрежващия N,N'-метилен бис(акриламид) (МБАА). Предоставени са също доказателства за съществуването на силни взаимодействия на водородни връзки на базата на N-H групата на PAMPS като донор на водородна връзка и C=O групата на PAAm като акцептор на водородна връзка. Тези открития изясняват произхода на механизма за закаляване и изключително силните механични свойства на DN гелове, допълнително подкрепени от данни за микротвърдост.

3. [M. Simeonov, B. Kostova, E. Vassileva](#)

„Interpenetrating Polymer Networks of Poly(Acrylic Acid) and Polyacrylamide for Sustained Verapamil Hydrochloride Release“

Macromol. Symp. 2015, 358: 225–231

Summary

Interpenetrating polymer networks (IPNs) of poly(acrylic acid) (PAA) and polyacrylamide (PAAm) were synthesized and applied as drug delivery systems for verapamil hydrochloride (VPM). The IPN network density was controlled by changing IPN composition. Thus, when increasing the PAAm to PAA weight ratio, the network density increases as revealed by the equilibrium swelling ratio and microhardness measurements. The SEM study of the IPNs' morphology showed phase separation at nano level where PAAm domains with size below 100 nm are finely dispersed into the PAA matrix. The thermal study on the IPNs confirmed that both components are finely mixed as one T_g was detected for all IPNs' compositions. T_g vs. composition dependence obeyed the Gordon–Taylor equation and deviated negatively from the Fox equation thus confirming weak interactions between PAA and PAAm. The VPM loading into PAA/PAAm IPNs resulted into amorphization of the drug as well as in a IPNs' T_g increase as revealed by differential scanning calorimetry (DSC). The in vitro release of VPM shows that the IPNs of PAA/PAAm are suitable systems for sustained drug delivery. It was established that by changing IPNs' composition it is possible to obtain different drug release kinetic profiles.

Резюме

Взаимопроникващи полимерни мрежи (IPN) от поли(акрилова киселина) (PAA) и полиакриламид (PAAm) бяха синтезирани и използвани като системи за доставяне на верапамил хидрохлорид (VPM). Гъстотата на IPN мрежата се контролира чрез промяна на състава на IPN. По този начин, с увеличаване на тегловното съотношение PAAm/PAA, гъстотата на мрежата се увеличава, което се потвърждава от резултатите, получени за равновесната степен на набъбване и микротвърдостта. Изследването на морфологията на IPNs със SEM показва фазово разделяне на нано ниво, където PAAm домейни с размер под 100 nm са фино диспергирани в PAA матрицата. Изследването на термичните свойства на IPN потвърждава че двата компонента са фино смесени, тъй като всички състави на IPN показват една T_g. Зависимостта на T_g от състава на IPN се подчинява на уравнението на Гордън-Тейлър и показва отрицателно отклонение от уравнението на Фокс, което потвърждава наличието на слаби взаимодействия между PAA и PAAm. Натоварването на VPM в PAA/PAAm IPN води до аморфизиране на лекарственото вещество, както и до повишаване на T_g на IPN, според резултатите от диференциална сканираща калориметрия (DSC). In vitro освобождаването на VPM показва, че IPN на PAA/PAAm са подходящи системи за удължено освобождаване на лекарства. Установено е, че чрез промяна на състава на IPN е възможно да се получат различни кинетични профили на освобождаване на лекарственото вещество.

4. M. Simeonov, A. A. Apostolov, E. Vassileva

“In Situ Calcium Phosphates Deposition in Hydrogels of Poly(Acrylic Acid) Polyacrylamide Interpenetrating Polymer Networks”

RSC Advances 6, 16274–6284 (2016)

Abstract

Interpenetrating networks of poly(acrylic acid) and polyacrylamide were used for the first time as templates for in situ calcium phosphate (CP) deposition in an attempt to mimic the naturally occurring biomineralization. The process of CP deposition was controlled by two main factors: the functionality and the overall crosslinking density of the IPNs' gels, both factors being varied via the IPNs' composition. The approach allowed the control of CP deposition in terms of amount, type and crystallite size. In this way the IPNs' potential as a template for controlled biomineralization was demonstrated. The obtained new inorganic–organic composite materials were characterized and their further potential in the fields of bone regeneration and substitution was revealed.

Резюме

Взаимопроникващи мрежи (IPN) от поли(акрилова киселина) и полиакриламид бяха използвани за първи път като матрици за in situ отлагане на калциев фосфат (CP) в опит да се имитира естествено протичащата биоминерализация. Процесът на отлагане на CP се контролира от два основни фактора: функционалността и гъстотата на омрежаване на геловите на IPN, като и двата фактора се променят чрез състава на IPN. Подходът позволява контрол на отлагането на CP по отношение на количество, тип и размер на кристалитите им. По този начин беше демонстриран потенциалът на IPN като матрици за контролирана биоминерализация. Получените нови неорганично-органични композитни материали бяха охарактеризирани и беше разкрит големият им потенциал в областта на костната регенерация и заместване.

5. [M. Simeonov, B. Kostova, and E.Vassileva](#)

[„Interpenetrating polymer networks of poly\(methacrylic acid\) and polyacrylamide: synthesis, characterization and potential application for sustained drug delivery“](#)

[RSC Adv., 2016, 6, 64239-64246](#)

Abstract

Novel interpenetrating polymer networks (IPN) of poly(methacrylic acid) (PMAA) and polyacrylamide (PAAm) were synthesized and characterized in terms of their swelling ability, microhardness and morphology. The potential of these new polymeric materials as a sustained delivery system for cationic drug was revealed. The study demonstrates that the IPN's composition is a powerful tool to control the IPN's structure and properties and hence their performance as a new polymeric system for sustained drug delivery.

Резюме

Нови взаимопроникващи полимерни мрежи (IPN) от поли(метакрилова киселина) (PMAA) и полиакриламид (PAAm) бяха синтезирани и охарактеризирани по отношение на тяхната степен на набъбване, микротвърдост и морфология. Бе показан потенциала на тези нови полимерни материали като система за удължено освобождаване на катионно лекарство. резултатите показват, че състава на IPN е мощен инструмент за контролиране на структурата и свойствата на IPN а оттам и на техните свойства като нова полимерна система за удължено доставяне на лекарства.

6. [Marin Simeonov, Antonia Monova, Bistra Kostova, Elena Vassileva](#)

[“Drug transport in stimuli responsive acrylic and methacrylic interpenetrating polymer networks”](#)

ABSTRACT

The interpenetrating polymer networks (IPNs) are recently gaining attention as sustained drug delivery systems because they could ensure a proper combination of functionality and network density to control the drug release profiles. This study aims to reveal how the functionality of two IPNs based on polyacrylamide and respectively poly(acrylic acid) (PAA) and poly(methacrylic acid) (PMAA) influences their smart behavior as well as their properties as delivery systems of the cationic drug verapamil hydrochloride (VPM). The “extra” α -methyl group of PMAA results into a loss of the temperature sensitivity in the studied region and changes the pH responsivity of the PMAA/PAAM IPNs as compared to the PAA/PAAM IPNs. Moreover, the VPM diffusion in both IPNs depends on their composition due to the change in their functionality as well as of their network density. The “extra” α -methyl group of PMAA defines its enhanced hydrophobicity and hence influences the VPM diffusion mechanism.

РЕЗЮМЕ

Взаимнопроникващите полимерни мрежи (IPN) напоследък привличат вниманието като системи за удължено доставяне на лекарства, тъй като те могат да осигурят подходяща комбинация от функционалност и гъстота на мрежата с целе контрол на профилите на освобождаване на лекарствните вещества. Това изследване има за цел да разкрие как функционалността на две IPN на полиакриламид, и съответно поли(акрилова киселина) (РАА) и поли(метакрилова киселина) (РМАА), влияе върху интелигентното им поведение, както и върху свойствата им като системи за доставяне на катионното лекарство верапамил хидрохлорид (VPM). „Допълнителната“ α -метилова група на РМАА води до загуба на температурна чувствителност в изследваната област и променя чувствителността към рН на РМАА/РААМ IPNs в сравнение с тази на РАА/РААМ IPNs. Освен това, дифузията на лекарственото вещество VPM в двете IPN зависи от техния състав поради промяната в тяхната функционалност, както и в гъстотата на тяхната мрежа. „Екстра“ α -метил групата на РМАА определя неговата повишена хидрофобност и така повлиява върху механизма на дифузия на VPM.

7. [Ivan Lesov, Zhulieta Valkova, Elena Vassileva, George S. Georgiev, Konstans Ruseva, Marin Simeonov, Slavka Tcholakova, Nikolai D. Denkov, and Stoyan K. Smoukov](#)

[“Bottom-Up Synthesis of Polymeric Micro- and Nanoparticles with Regular Anisotropic Shapes”](#)

[Macromolecules](#) 2018 51 (19), 7456-7462 DOI: 10.1021/acs.macromol.8b00529

ABSTRACT

Shape-anisotropic polymeric micro- and nanoparticles are of significant interest for the development of novel composite materials, lock-and-key assemblies, and drug carriers. Currently, syntheses require external confinement in microfluidic devices or lithographic techniques associated with significant infrastructure and low productivity, so new methods are necessary to scale-up such production efficiently. Here we report bottom-up polymerization of regular shape-anisotropic particles (polygonal platelets with different numbers of edges, with and without protruding asperities, and fibrillar particles with controllable aspect ratios), with size control over 4 orders of magnitude

(~50 nm–1 mm). Polymerization also enables the study of much smaller shapes than could previously be studied in water suspensions, and we study the fundamental limits of the self-shaping transition process driving these transformations for monomer oil droplets of stearyl methacrylate (SMA) monomer oil. We show the method is compatible with a variety of polymerizing monomers and functional modifications of the particles (e.g., composites with magnetic nanoparticles, oil-soluble additives, etc.). We also describe postsynthetic surface modifications that lead to hierarchical superstructures. The synthesis procedure has great potential in efficient nanomanufacturing as it can achieve scalable production of the above shapes in a wide range of sizes, with minimum infrastructure and process requirements and little maintenance of the equipment.

РЕЗЮМЕ

Анизотропни по форма полимерни микро- и наночастици представляват значителен интерес за развитието на нови композитни материали, асоциати ключ-ключалка и носители на лекарства. Понастоящем синтезите на такива частици изискват външно ограничаване в микрофлуидни устройства или литографски техники, свързани със значителна инфраструктура и ниска производителност, така че са необходими нови методи за ефективното разширяване на такова производство. Ние докладваме полимеризация „отдолу нагоре“ на частици с правилна форма в анизотропни частици (многоъгълни пластинки с различен брой ръбове, със и без изпъкналост и фибрилни частици с контролируеми осево отношение), с размер в диапазон от над 4 порядъка (от ~50 nm до 1 mm). Полимеризацията също позволява изследването на много по-малки по размер форми, отколкото са изследвани досега във водни суспензии, като ние изучаваме основните граници на прехода на самооформяне, управляващ тези трансформации за мономерни маслени капчици на стеарил метакрилат (SMA). Ние показваме, че методът е съвместим с различни полимеризиращи мономерни и функционални модификации на частиците (напр. композити с магнитни наночастици, маслоразтворими добавки и др.). Ние също така описваме постсинтетични повърхностни модификации които водят до йерархични надстройки. Процедурата на синтез има голям потенциал в ефективното нанопроизводство, доколкото може да се постигне мащабируемо производство на горните форми в широк диапазон от размери, с минимални изисквания за инфраструктура и процеси и малка поддръжка на оборудването.

8. [Konstans Ruseva, Kristina Ivanova, Katerina Todorova, Margarita Gabrashanska, Dolores Hinojosa-Caballero, Tzanko Tzanov, Elena Vassileva](#)
[“Poly\(sulfobetaine methacrylate\)/poly\(ethylene glycol\) hydrogels for chronic wounds management”](#)
[European Polymer Journal, 117, 391-401 \(2019\)](#)

ABSTRACT

Polyzwitterions (PZI) recently emerged as biomaterials with excellent bio- and haemo-compatibility, demonstrating lower protein adsorption on their surfaces even compared to the golden standard in the field – poly(ethylene glycol) (PEG). Although PZI combine many beneficial for chronic wound treatment properties as nonfouling ability and high capacity to absorb wound exudate, their potential for such demanding application is still unrevealed. In this work, polysulfobetaine (PSB) networks were synthesized using PEG-based crosslinking agent, thus combining in one material two polymers with inherent antifouling properties. The obtained PSB hydrogels demonstrate linear temperature dependence of their swelling capacity in water between 20 and 70 °C. Moreover, they all exhibit strong antipolyelectrolyte behavior, increasing their swelling ratio between 10 and 22 times

depending on their crosslinking degree as the NaCl concentration increased. The study also demonstrates the PSB high ability to bind water - ~40% bound water was determined for almost all PSB hydrogels, which is considered as the main reason for their ultra-low non-specific protein binding ability. Moreover, PZI networks effectively absorb and retain the major enzymes causing chronicity of the wounds as 30–40% myeloperoxidase (MPO) was loaded into the PSB hydrogels depending on their crosslinking degree. At the same time, PZI hydrogels do not inhibit neither MPO nor the collagenase activity, thus ensuring a decrease in their excessive amount in the chronic wounds but at the same not hampering the enzyme activity necessary for the proper wound healing. All PSB hydrogels demonstrated antibiofilm activity against *S. aureus*, a common bacterial representative in chronic wounds. The non-cytotoxicity and biocompatibility of the hydrogels were proved *in vitro* and *in vivo*. Thus, the study demonstrated the PSB hydrogels' advantages as dressing materials for chronic wound healing, namely: (i) high ability to absorb wound exudate; (ii) high ability to bind water; (iii) good control on the enzymes concentration in the chronic wounds through absorption (iv) without inhibiting their activity; (v) antibiofilm activity against common for the chronic wounds bacteria; (vi) non-cytotoxicity and (vii) *in vivo* proved very good tolerance by the surrounding tissues.

АБСТРАКТ

Полицвитерйоните (PZI) наскоро се появиха като биоматериали с отлична био- и хемо-съвместимост, демонстрирайки по-ниска адсорбция на протеини върху техните повърхности дори в сравнение със златния стандарт в областта – поли(етилен гликол) (PEG). Въпреки че PZI съчетават много полезни за лечение на хронични рани свойства като способност да не замърсяват и висок капацитет за абсорбиране на ексудат от тези рани, техният потенциал за такова възискателно приложение е все още неразкрит. В тази работа, полисулфобетинови (PSB) мрежи бяха синтезирани с помощта на омрежване с PEG, като по този начин се комбинират в един материал два полимера с присъщи неадхезивни свойства. Получените PSB хидрогелове демонстрират линейна температурна зависимост на техния капацитет за набъбване във вода между 20 и 70 °C. Нещо повече, всички те проявяват изразено антиполиелектролитно поведение, увеличавайки коефициента си на набъбване между 10 и 22 пъти в зависимост от тяхната степен на омрежване, при нарастване на концентрацията на NaCl. Изследването, също така, демонстрира високата способност на PSB да свързва вода - ~40% свързана вода е определена за почти всички PSB хидрогелове, което се счита за основната причина за тяхната ултра-ниска способност за неспецифично свързване с протеини. Освен това PZI мрежите ефективно абсорбират и задържат основните ензими, причиняващи хронифициране на раните като около 30–40% миелопероксидаза (MPO) се натоварва в PSB хидрогелите в зависимост от тяхната степен на омрежване. По същото време, PZI хидрогелите не инхибират нито MPO, нито колагеназната активност, като по този начин осигуряват намаляване на тяхната прекомерна количество в хроничните рани, но в същото време не възпрепятстват ензимната активност, необходима за правилното заздравяване на рани. Всички PSB хидрогелове демонстрират антибиофилм активност срещу *S. aureus*, общ бактериален представител при хронични рани. Нецитотоксичността и биосъвместимостта на хидрогелите са доказани *in vitro* и *in vivo*. По този начин, изследването демонстрира предимствата на PSB хидрогелите като превързочни материали за хронични рани, а именно: (i) висока способност за абсорбиране на ексудат от рани; (ii) висока способност за свързване на вода; (iii) добър контрол върху концентрация на ензими в хроничните рани чрез адсорбция (iv) без инхибиране на тяхната активност; (v) антибиофилм активност срещу обичайните за хроничните рани бактерии; (vi) нецитотоксичност и (vii) *in vivo* доказана много добра поносимост от околните тъкани.

9. K. Ruseva, K. Ivanova, K. Todorova, I. Vladov, V. Nanev, T. Tzanov, D. Hinojosa-Caballero, M. Argirova, E. Vassileva
“Antibiofilm poly(carboxybetaine methacrylate) hydrogels for chronic wounds dressings”
European Polymer Journal, 132, 109673, 2020; 10.1016/j.eurpolymj.2020.109673

ABSTRACT

The current study demonstrates the benefits of poly(carboxybetaine methacrylate) hydrogels in chronic wound healing. These hydrogels demonstrate high absorbing capacity upon swelling in salt solutions thus revealing great potential as dressings for highly exuding chronic wounds. Moreover, upon swelling they expand, increasing their volume by 25%, which makes them patient friendly ensuring also the proper wound healing. Poly(carboxybetaine methacrylate) hydrogels were also shown to absorb collagenase and myeloperoxidase, two enzymes that are specific for chronic wounds, reducing in this way their amount by 30–45% in the wound bed without entirely inhibiting their activity, as the latter is necessary for the wound healing process. The hydrogels were also shown to be non-cytotoxic as well as to prevent the biofilm formation of *S. aureus*. The in vivo implantation in rats showed no immune response to moderate immune reaction for both studied PCB hydrogels. Thus, the properties of the PCB networks revealed in the study demonstrate their potential as chronic wounds dressing materials.

АБСТРАКТ

Настоящото изследване демонстрира предимствата на поли(карбоксиветан метакрилатни) хидрогелове като материали за превръзки за хронични рани. Тези хидрогелове демонстрират висока абсорбираща способност при набъбване в солеви разтвори, като по този начин разкриват голям потенциал като превръзки за силно ексудиращи хронични рани. Освен това, при набъбване те се разширяват, увеличават обема си с 25%, което ги прави удобни за пациента, като осигурява и правилното зарастване на раните. Поли(карбоксиветан метакрилатните) хидрогелове също така абсорбират колагеназа и миелопероксидаза, два ензима които са специфични за хроничните рани, като по този начин се намалява количеството им с 30–45% в раната без напълно да се инхибира тяхната активност, тъй като последната е необходима за процеса на зарастване на рани. Хидрогеловите не са цитотоксични, както и предотвратяват образуването на биофилм от *S. aureus*. Имплантирането in vivo в плъховете варира между липса на имунен отговор до умерена имунна реакция и за двата изследвани РСВ хидрогела. По този начин, свойствата на РСВ хидрогеловите, разкрити в изследването, демонстрират техния потенциал като материали за превръзки за хронични рани.

10. Iveta Yankova, Pavletta Shestakova, Rui L. Reis, Iva Pashkuleva, Elena Vassileva
“Gelatin micro- and nanocapsules obtained via sonochemical method”
J. Appl. Polym. Sci. 2020, e49584; <https://doi.org/10.1002/app.49584>

Abstract

Gelatin capsules (GCs) with mean size between 200 and 400 nm are prepared via sonochemical method. Their size is low that the usual size for the sonochemically obtained protein capsules and depends on the preparation conditions. The nanometer size of GCs is explained by the low-gelatin concentration and by the denaturated state of gelatin. The influence of pH, sonication time, and temperature on GCs size is investigated. An increase in temperature and sonication time results into GCs size increase. The pH dependence of GCs size passes through a minimum at the isoelectric point

of gelatin. The broad size distribution detected by dynamic light scattering and scanning electron microscopy is explained by the broad molecular weight distribution of gelatin. GCs are successfully applied for encapsulation of two hydrophobic drugs, α -tocopherol and acetylsalicylic acid, in order to demonstrate the versatility of the sonochemical method for drug encapsulation. In the case of α -tocopherol drug entrapment efficiency as high as 95% is obtained.

Резюме

Желатинови капсули (GC) със среден размер между 200 и 400 nm са получени чрез сонохимичен метод. Размерът им е по-малък от обичайния размер, докладван за протеинови капсули, получени чрез сонохимичен метод и зависи от условията на получаване. Нанометричният размер на GCs се обяснява с ниската концентрация на желатина и от денатурираното състояние на желатина. Изследвани са влиянието на рН, времето за третиране с ултразвук и температурата върху размера на GCs. Повишаване на температурата и времето за обработка с ултразвук води до увеличаване на размера на GC. Зависимостта на размерът на GCs от рН преминава през минимум в изоелектричната точка на желатина. Широкото разпределение по размер, определено чрез динамично разсейване на светлината и сканираща електронна микроскопията се обяснява с широкото разпределение на молекулната маса на желатина. GC са приложени успешно за капсулиране на две хидрофобни лекарства, α -токоферол и ацетилсалицилова киселина, за да се демонстрира гъвкавостта на сонохимичния метод за капсулиране на лекарства. В случая на α -токоферол се получава ефективност на натоварване на лекарството до 95%.

11. Denitsa Nikolova, Marin Simeonov, Christo Tzachev, Anton Apostolov, Lachezar Christov, Elena Vassileva

“Polyelectrolyte Complexes of Chitosan and Sodium Alginate as Drug Delivery System for Diclofenac Sodium”

Polymer International (2021) <https://doi.org/10.1002/pi.6273> (IF 2.352, Q1)

Abstract

Polyelectrolyte complexes (PECs) have unique physicochemical properties which make them very interesting for pharmaceutical applications and particularly as drug delivery systems. The aim of this work was to obtain PECs based on the biocompatible and biodegradable biopolymers chitosan and sodium alginate and to apply them as a drug delivery system for sustained release of diclofenac sodium. Three complexes with different ratios between the two polyions were obtained. Their structure and properties were investigated using dynamic light scattering, microscopy methods (optical, scanning and transmission electron microscopy), infrared spectroscopy, X-ray diffraction. The drug entrapment efficiency of the various PECs was assessed, and the release profiles were monitored. In this way the relationship between the composition of the PECs and the drug release profiles was outlined. The fibrillar form of the chitosan/alginate PECs was demonstrated to exert specific control over the diclofenac release which makes these materials appropriate as vehicles for controlled diclofenac sodium release.

Резюме

Полиелектролитните комплекси (PEC) имат уникални физикохимични свойства, които ги правят много интересни за фармацевтични приложения и по-специално като системи за доставяне на лекарства. Целта на тази работа е да се получат PEC на базата на биосъвместимите и биоразградими биополимери хитозан и натриев алгинат и да се използват

като система за удължено освобождаване на диклофенак натрий. Получени са три комплекса с различни съотношения между двата полийона. Тяхната структура и свойствата са изследвани с помощта на динамично разсейване на светлината, микроскопски методи (оптична, сканираща и трансмисионна електронна микроскопия), инфрачервена спектроскопия, рентгенова дифракция. Беше оценена ефективността на натоварване на лекарството в различните PEC и бяха изследвани профилите на лекарствено освобождаване. По този начин беше очертана връзката между състава на PEC и профилите на освобождаване на лекарството. Доказано е, че фибриларната форма на хитозан/алгинат PECs упражнява специфичен контрол върху освобождаването на диклофенака, което прави тези материали подходящи като носители за контролирано освобождаване на диклофенак натрий.

12. Denitsa Nikolova, Konstans Ruseva, Christo Tzachev, Lachezar Christov, Elena Vassileva
“Novel poly(sulfobetaine methacrylate) based carriers as potential ocular drug delivery systems for timolol maleate”

Polymer International (2022) <https://doi.org/10.1002/pi.6368> (IF 2.990, Q2)

Abstract

Polyzwitterions are biocompatible and protein-adsorption-resistant polymers which makes them very attractive for pharmaceutical applications, especially as drug and gene delivery systems. Two different poly(sulfobetaine methacrylate) (PSB) based vehicles were synthesised in the present study using reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization, namely linear macromolecules and a crosslinked network as microgels, in order to be tested as ocular drug delivery systems for timolol maleate (TM). The differences in their structure were expected to result in different physicochemical properties as well as in different performances as potential ocular drug delivery systems. The PSB vehicles' structure and properties were investigated using dynamic light scattering, zeta potential measurements and SEM. The drug entrapment efficiency of TM in both PSB carriers was determined and the TM release profiles were monitored. In this way, the relationship between the PSB vehicles' structure and the TM release profiles was outlined. © 2022 Society of Industrial Chemistry.

Резюме

Полицвитерйоните са биосъвместими и устойчиви на протеинова адсорбция полимери, което ги прави много привлекателни за фармацевтични приложения, особено като системи за доставяне на лекарства и гени. Два различни носители на базата на поли(сулфобетин метакрилат) (PSB) бяха синтезирани в настоящото изследване, използвайки полимеризация с обратимо присъединяване-фрагментация на веригата за трансфер, а именно линейни макромолекули и полимерна мрежа под формата на микрогелове, за да бъдат тествани като системи за доставяне на тимолол малеат (TM) лекарства в очите. Разликите в тяхната структура се очаква да доведат до различни физикохимични свойства, както и до различните им характеристики като потенциални системи за очно доставяне на лекарства. Структурата и свойствата на тези носители на базата на PSB бяха изследвани с помощта на динамично разсейване на светлината, измерване на зета потенциала им и SEM. Беше определена ефективността на натоварване на лекарството TM в двата PSB носителя и бяха получени профилите на освобождаване на TM. По този начин беше очертана връзката между структурата на PSB частиците и профилите на освобождаване на TM.

13. [Konstans Ruseva, Elena Vassileva](#)
[“Polyzwitterionic Hydrogels as Wound Dressing Materials” Chapter 9 in](#)
[“Multifunctional Hydrogels for Biomedical Applications” Editors: Ricardo A. Pires, Iva Pashkuleva, Rui L. Reis, 2022 Wiley-VCH GmbH](#)
<https://doi.org/10.1002/9783527825820.ch9>

Summary

Polyzwitterions (PZIs) have recently attracted an attention due to their great potential as biomaterials defined by their inherent biocompatibility and structural peculiarity. One of the PZI specific and distinctive characteristics is their behavior in salt solutions – they expand rather than shrink, a behavior known as anti-polyelectrolyte effect. This effect sets out different PZI applications related to medicine and biology because all physiological liquids are salt solutions, and therefore, other polymers, either neutral or polyelectrolytes, usually shrink at these conditions. One of the emerging PZI applications is their use for chronic wounds management – a process that is challenging for the physicians, patients, and for the health systems. This chapter outlines the main advantages that PZI, in particular polysulfobetaines and polycarboxybetaines, possess as wound dressing materials. We discuss recent advances made so far in this area. Although the numbers of reports about this PZI application is still limited, the obtained results give a basis for further developments toward bioactive wound dressings with curing abilities, thus, mitigating many problems and challenges related to chronic wounds management.

Резюме

Полизвитерионите (PZIs) наскоро привлякоха внимание поради техния голям потенциал като биоматериали, определени от присъщата им биосъвместимост и структурна особеност. Една от специфичните и отличителни характеристики на PZI е тяхното поведение в солеви разтвори – те набъбват, вместо да се свиват, поведение, известно като анти-полиелектролитен ефект. Този ефект определя различни приложения на PZI, свързани с медицината и биологията, тъй като всички физиологични течности са солеви разтвори и следователно други полимери, неутрални или полиелектролити, обикновено се свиват при тези условия. Едно от нововъзникващите приложения на PZI е използването им за лечение на хронични рани – процес, който е предизвикателство за лекарите, пациентите и за здравните системи. Тази глава очертава основните предимства, които PZI, по-специално полисулфобетаините и поликарбоксібетаините, притежават като материали за превръзка на рани. Обсъден е напредъка, постигнат досега в тази област. Въпреки, че броят на статиите за това приложение на PZI все още е ограничен, получените резултати дават основа за по-нататъшното развитие на биоактивни превръзки за рани, способни да подпомагат заздравяването им, като по този начин смекчават много проблеми и предизвикателства, свързани с хроничните рани.

14. [Kristina Grigorova, Bistra Kostova, Dilyana Georgieva, Anton Apostolov, Elena Vassileva](#)
[“Polyacrylamide/poly\(2-\(dimethylamino\) Ethyl Methacrylate\) Interpenetrating Polymer](#)
[Networks as Drug Delivery Systems for Diclofenac Sodium”](#)
[Gels, 8 \(12\) 10.3390/gels8120780 \(2022\)](#)

Abstract

Nowadays, modern pharmaceutical investigations are directed toward the design and production of drug delivery systems for achieving prolonged and controlled drug delivery. In this respect, the use of interpenetrating polymer networks (IPNs) is an opportunity in the preparation of polymer drug delivery systems with desired characteristics. This paper describes the synthesis and characterization of novel poly(2-(dimethylamino) ethyl methacrylate) (PDMAEMA) and polyacrylamide (PAAm)-based IPNs with different compositions and their application as diclofenac sodium delivery systems. The prepared IPNs were shown to possess phase-separated structures at the nano level, as revealed by SEM and TM-DSC. The IPNs' composition was shown to determine the swelling behavior of these novel materials, and the inclusion of the charged IPN component (PDMAEMA) has changed the water molecules type diffusion from Fickian to non-Fickian, as revealed by the swelling kinetics study. Loading efficiency of diclofenac sodium and diclofenac sodium content in the polymer network was evaluated, and in vitro drug release experiments were carried out in order to estimate the ability of the obtained IPNs to control the release of the water-soluble drug.

Резюме

Съвременните фармацевтични изследвания са насочени към дизайн и производство на системи за доставяне на лекарства за постигане на удължено и контролирано доставяне на лекарства. В това отношение, използването на взаимопроникващи полимерни мрежи (IPN) е възможност за създаване на полимерни системи за доставяне на лекарства с желани характеристики. Тази статия описва синтеза и охарактеризиране на нови поли(2-(диметиламино) етилметакрилат) (PDMAEMA) и полиакриламид (PAAm) базирани IPNs с различни състави и тяхното приложение като системи за доставка на диклофенак натрий. Показано е, че получените IPN притежават фазово разделени структури на нано ниво, чрез SEM и TM-DSC. Показано е, че съставът на IPN определя набъбването на тези нови материали, а включването на зареден IPN компонент (PDMAEMA) променя типа дифузия на водните молекули от Фикова към не-Фикова, както се разкрива от кинетиката на набъбване. Ефективността на натоварване на диклофенак натрий и съдържанието на диклофенак натрий в полимера бяха оценени и бяха проведени in vitro експерименти за освобождаване на лекарство, за да се оцени способността на получените IPN да контролират освобождаването на водоразтворимото лекарство.

15. [Konstans Ruseva, Katerina Todorova, Tanya Zhivkova, Rositsa Milcheva, Dimitar Ivanov, Petar Dimitrov, Radostina Alexandrova, Elena Vassileva](#)
[„Triple stimuli responsive interpenetrating poly\(carboxybetaine methacrylate\)/poly\(sulfobetaine methacrylate\) networks“](#)
[Gels, 8 \(12\) 10.3390/gels8120780 \(2023\)](#)

Abstract

The study reports the synthesis and characterization of novel triple stimuli responsive interpenetrating polymer network (IPN) based on two polyzwitterionic networks, namely of poly(carboxybetaine methacrylate) and poly(sulfobetaine methacrylate). The zwitterionic IPN hydrogel demonstrates the ability to expand or shrink in response to changes in three “biological” external stimuli such as temperature, pH, and salt concentration. The IPN hydrogel shows good mechanical stability. In addition, other important features such as non-cytotoxicity and antibiofouling activity against three widespread bacteria as *P. Aeruginosa*, *A. Baumannii*, and *K. Pneumoniae* are demonstrated. The in vivo behavior of the novel zwitterionic IPN hydrogel suggests that this smart material has very good potential as a biomaterial.

Резюме

Синтезирани и характеризирани са нови взаимопроникваща полимерна мрежа (IPN) на две полицвитерионни мрежи, а именно поли(карбоксиветалин метакрилат) и поли(сулфобеталин метакрилат), които откликват едновременно на промяната на три външни стимула. Цвитерионният IPN хидрогел демонстрира способността да набъбва или да се свива в отговор на промени в три „биологични“ външни стимула като температура, рН и концентрация на сол. IPN хидрогелът показва много добра механична стабилност. В допълнение са показани други важни характеристики като нецитотоксичност и антибиофилм активност срещу три широко разпространени бактерии като *P. Aeruginosa*, *A. Baumannii* и *K. Pneumoniae*. *In vivo* поведението на новия цвитерионен IPN хидрогел предполага, че този умен материал има много добър потенциал като биоматериал.

16. D. Nikolova, C. Tzachev, L. Christov, E. D Vassileva

„Poly(Sulfobetaine Methacrylate-co-Vinyl Pyrrolidone) Hydrogels as Potential Contact Lenses Delivery Systems for Timolol Maleate“

Gels 9(2):114 (2023), [10.3390/gels9020114](https://doi.org/10.3390/gels9020114)

Abstract

The study reveals the development of novel hydrogels based on sulfobetaine methacrylate (SB) and vinyl pyrrolidone (VP) copolymers as potential contact lenses delivery systems of timolol maleate (TM). The novel copolymer networks demonstrated composition dependent swelling kinetics, where the hydrophilicity of VP and the physical network of SB monomeric units play significant roles. TM loading efficiency appeared to slightly depend on the copolymeric composition, increasing upon VP monomeric unit increase. In contrast, the TM release was prolonged when the SB monomeric units content in the copolymers increased, reaching full drug release for 48 h for the SB-rich networks. The transparency of the hydrogels was also studied and the obtained values demonstrate their applicability as potential materials for soft contact lenses. The study has revealed the potential of these novel copolymeric hydrogels as materials for contact lenses delivery systems of timolol maleate

Резюме

Изследването представя разработването на нови хидрогелове на базата на съполимери на сулфобеталин метакрилат (SB) и на винил пиролidon (VP) като потенциални материали за контактни лещи за доставяне на тимолол малеат (TM). Новите съполимерни мрежи демонстрират зависима от състава им кинетика на набъбване, като хидрофилността на VP и физичната мрежа от SB мономерни звена играят значителна роля. Ефективността на натоварване на TM слабо зависи от съполимерния състав, като се увеличава с увеличаване на съдържанието на VP мономерните звена. Обратно, освобождаването на TM е удължено, когато съдържанието на SB мономерните звена в съполимерите се увеличава, достигайки пълно освобождаване на лекарството за 48 часа при богатите на SB мрежи. Прозрачността на хидрогелите също е изследвана и получените стойности демонстрират приложимостта им като потенциални материали за меки контактни лещи. Проучването разкрива потенциала на тези нови съполимерни хидрогелове като материали за системи за доставяне на контактни лещи на тимолол малеат.