

## Отговори на рецензиите и становищата

относно дисертационен труд на тема „ФУНКЦИОНАЛНИ БЛОКОВИ СЪПОЛИМЕРИ ЗА ПРЕНОС И НАСОЧЕНО ДОСТАВЯНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ВЕЩЕСТВА В КЛЕТКИ И КЛЕТЪЧНИ ОРГАНЕЛИ”, представен за присъждане на образователната и научна степен “доктор” по професионално направление 4.2. Химически науки, научна специалност „Химия на високомолекулните съединения“

от Димитрина Георгиева Бабикова

Изказвам своята благодарност на уважаемите членове на Научното жури за положителните оценки, за критичните бележки, въпросите и препоръките, отправени в рецензиите и становищата относно представения от мен дисертационен труд.

По отношение на забележките и въпросите на доц. д-р Елена Василева, бих искала да дам следните пояснения и отговори:

*„Огромният обем информация, представена в рамките на обзора, обаче, не позволява ясното очертаване на проблема, който е поставен за разрешаване в основата на дисертацията. За това допринася и липсата на критично представяне на информацията, обзърът по-скоро изрежда отколкото критично да представи методите за синтез и досега разработените полимерни носители, имащи същата задача.”*

Приемам забележката на доц. д-р Елена Василева.

*1. Как е проследено пречистването с активен въглен на поли(D,L-лактид) (A-PLA<sub>19</sub>-ОН) от излишъка от реагента, използван при реакцията на естерификация (стр. 64)?*

От особена важност е след всеки полимеризационен етап или реакция на модификация получените продукти да бъдат пречистени от мономери, хомополимери или други реагенти участващи в процесите. Отстраняването на излишъка от реагента, използван при реакцията на естерификация на поли(D,L-лактид) (A-PLA<sub>19</sub>-ОН), 2-бromo-2-метилпропионил бромид (ВІВВ) се проследява чрез <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопия. На спектъра на пречистения продукт липсват сигналите, характерни за метиновия и за метиловите протони, намиращи се до крайната хидроксилна група на A-PLA<sub>19</sub>-ОН съответно при 4.36 и 1.49 ppm, което е указание за пълното ѝ превръщане в естерна. Пълното отстраняване на ВІВВ се доказва от отношението между интегралните интензивности на метиленовите протони до алкиновата група от инициатора при 4.73 ppm и тези на крайните диметилнови протони при 1.98 ppm, което е точно 1:3. При наличие на излишък от ВІВВ отношението 1:3 не е спазено.

2. Не става ясно защо двата избрани диблокови съполимери за по-нататъшно натоварване с куркумин са именно B1 и B2.

В процеса на работа бяха синтезирани и охарактеризирани няколко блокови съполимери с различни молекулно-масови характеристики (Таблица 2, стр. 67). Всичките самоасоциираха във водна среда формирайки мицели със средни диаметри между 75 и 165 nm. Поради високата цена на биологичните изследвания за потенциалното приложение на функционалните мицели в системите за пренос на лекарствени вещества бяха подбрани два от блоковите съполимери (B1 и B2), които са с различен хидрофилно/хидрофобен баланс, различна дължина на хидрофобния блок и формират мицелите с гранични размери от 165 nm (B1) и 75 nm (B2). Размерите на мицелите, формирани от останалите блокови съполимери са в тези граници.

3. Моля ви, доизяснете изречението: „Приблизително еднаквите положителни стойности на зета-потенциалите за натоварените и ненаатоварените мицели са указание, че лекарственото вещество е включено главно в хидрофобните ядра на частиците, а не в близост и на повърхността им.“ (стр. 79) Защо се очаква включването на куркумина в частиците да промени заряда им? Как се променя размера на частиците след натоварването им с куркумин?

Куркуминът е хидрофобно лекарство вещество и би следвало да се включи в полилактидното ядро на мицелите. Въпреки това в зависимост от техниката, използвана за натоварването му би могло част от него да се намира извън ядрото. Тъй като куркуминът е с неутрален заряд разполагането му в близост до положително натоварената повърхност на мицелите би довело до понижаване на стойността на зета-потенциала. От проведените измервания на зета-потенциалите на ненаатоварените и на натоварените мицели не установихме статистически значима промяна в стойността на повърхностния заряд, което смятаме за индикация, че лекарственото вещество е включено главно в хидрофобните ядра на частиците, а не в близост до повърхността им.

4. На стр. 85 е написано: „Натоварените с ЛВ носители са охарактеризирани с динамично и електорфоретично разсейване на светлината. Резултатите не показват съществени разлики в средните диаметри, разпределението по размери и зета-потенциалите на частиците, сравнени с тези, измерени за ненаатоварените мицели.“ В прилежащата към този текст Таблица 4, обаче, са представени данни за размера на ненаатоварените мицели. Какви са характеристиките на натоварените с куркумин триблокови мицели?

Аналогично на отнасянията на диблоковите съполимерни мицели при натоварването им с лекарственото вещество и в този случай при натоварените с куркумин мицели от мултифункционалния (F-Triblock) и от нефункционализирания (Triblock) триблокови съполимери не се наблюдава съществена разлика в средните диаметри, разпределението по размери и зета-потенциалите на частиците в сравнение с

ненатоварените мицели. Това беше очаквано, тъй като и при триблоковите съполимерни мицели ядрото е формирано от поли(D,L-лактид) и то не променя размерите си в резултат от натоварването с куркумин. Поради тази причина не сме представили данните от динамично разсейване на светлината за натоварените мицели в съответната таблица, а само сме посочили в текста на дисертацията, че няма съществена разлика с тези на ненатоварените им аналози.

24.02.2023 г.

С уважение:

/Димитрина Бабикова/