

Хабилитационна разширена справка за научните приноси

на д-р инж. Ивелина Цанкова Цачева,

Главен асистент към научно направление „Полимери за алтернативна енергия и защита на околната среда“ – Институт по полимери – БАН

относно обявения конкурс за заемане на академичната длъжност

Доцент по професионално направление 4.2. Химически науки (полимери и полимерни материали) – за научно направление „Полимери за алтернативна енергия и защита на околната среда“, Институт по полимери – БАН
обявен в ДВ бр.102 (стр. 176) от 23.12.2022 г.

Общият брой научни публикации на кандидата са 28 и 1 глава от книга. За участие в конкурса са представени 19 научни публикации в специализирани списания с импакт фактор и 1 глава от книга. Шест от тях са в издания, попадащи в квантил Q1, две – в квантил Q2, пет – в квантил Q3, шест – в квантил Q4 и глава от книга, издадена от Elsevier. Шест от публикациите са изработени през последните 5 години (като се приспадне дългосрочен отпуск). Кандидатът е участвал в 10 научни или научно-приложни проекти. Резултатите от научната дейност са представени, лично от кандидата на 8 международни и 10 национални научни форуми.

Включените към показател В.4: Хабилитационен труд – научни публикации са в издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Web of Science и Scopus) са 5, даващи сумарно 107 точки.

Научните публикации включени към показател Г дават сумарно 245 точки. Публикациите, включени в показател Г.7, са 14 даващи сумарно 230 точки и към показател Г.8, 1 глава от книга даваща 15 точки.

Общият брой на забелязани цитати (без автоцитати за всички автори) на кандидата към момента е 192. За участие в конкурса към показател Д.11 са представени 192 цитата даващи сумарно 384 точки.

В хабилитационната разширена справка, публикациите отнесени към показателите от група В.4 са свързани с усъвършенстване на синтетичните подходи за получаване на нови антрацен и фуран-съдържащи аминокислотни полимери, както и доказване структурата на новите съединения. Целта, на проведените научни изследвания, е да се създадат нови биоразградими фосфоестерни полимер-лекарствени конюгати със собствена биологична активност, представляващи интерес за фармацевтичната индустрия.

Част от представените публикации към показателите от група Г.7 са свързани с разработване на синтетични методи за получаване на нови аминокислотни полимери (аминокислотни). Публикациите включват изследвания на структурата на ниско молекулните аналози чрез кристалографски анализ, както и биологични изследвания

доказващи тяхната ефективност и безвредност. Друга част от публикациите са свързани с повърхностно модифициране на мезопорести наночастици с полимерни комплекси като носители за контролирано освобождаване на биологично активни вещества. Към показателите от група Г.8 е представена глава от книга на тема: „Фосфорсъдържащи полимери носители на наноматериали: структури и приложение“, на която кандидатът е член на авторския колектив.

I. Хабилизационна справка за научните приноси на кандидата (публикации към група В.4)

Аминофосфонатите са структурни аналози на естествените α -аминокарбоксилни киселини – „градивните елементи“ на пептиди и протеини. Аминофосфонатите действат като специфични ензимни инхибитори, потискат вирусната репликация, проявяват директен цитостатичен ефект срещу туморните клетки и намират приложение като терапевтични и диагностични средства.

Полимер-лекарствените конюгатите имат голям потенциал за подобряване терапията на различни човешки патологии и решаване на основни проблеми в медицината, като например токсичните ефекти на лекарствата и продължителността на лекарственото действие. Сред многобройните макромолекулни системи, изследвани за целите на доставяне на лекарства, полимерите с фосфоестерни (С-О-Р-О-С) повтарящи се единици в основната верига заемат особено важно място, защото могат да се разградят до биосъвместими и нетоксични компоненти при физиологични условия.

Научноизследователската дейност в представените като хабилизационен труд публикации е свързана с усъвършенстване на синтетичните подходи за получаване нови биологично активни носители на лекарства като поли(оксиетилен аминофосфонат)и, а научните ми приноси могат да се систематизират в две направления:

I.1. Синтез и охарактеризиране на ниско молекулни аминофосфонати с потенциална антигуморна активност (публикации 1 и 2).

Научните ми приноси към това направление са свързани с развитие на експерименталните синтетични подходи, насочени към разработване на стратегии за синтез на нови биологично активни аминофосфонати.

Разработен е ефективен синтетичен метод за получаване на нова биологично активна шифова база, *9-антрилиден-фурфуриламин* и три нови диестера на α -аминофосфоновата киселина, носещи антраценова част [*N-метил(диметоксифосфонил)-1-(9-антрил)]-p-толуидин*, [*N-метил(диетоксифосфонил)-1-(9-антрил)]-p-толуидин* и [*N-метил(диетоксифосфонил)-1-(9-антрил)]-фурфуриламин*.

Прилагайки реакцията на Кабачник-Филц (Kabachnik-Fields) са синтезирани α -аминофосфонати в присъствието на катализатор (CdI_2), както и без катализатор. Структурата на получените нови съединения е доказана чрез елементарен анализ, тънкослойна хроматография, ИЧ и ЯМР спектроскопия. (**публикация 1**)

В търсене на ефективни синтетични процедури за получаване на тези ценни биологично активни съединения приложихме микровълнов синтез като алтернатива на

класическия метод. За първи път получихме, чрез микровълнов синтез шифовата база 9-антрилиден-фурфуриламин и производния ѝ аминоксфонат *N*-метил(диметоксифосфонил)-1-(9-антрил)]фурфуриламин.

Установихме, че микровълновият синтез има редица предимства, тъй като тези синтетични процедури протичат за кратко реакционно време, при меки условия и висок добив. (публикация 2)

Изследвана е *in vitro* антитуморната активност на новосинтезираните аминоксфонати върху панел от седем човешки епителни ракови клетъчни линии. Две от съединенията, съчетаващи в техните молекули антраценов остатък и фуранов пръстен, показаха оптимална антипролиферативна активност към човешки туморни клетки на карцином на дебелото черво, злокачествени тумори на гърдата, пикочните пътища и пикочен мехур. Аминоксфонатът [*N*-метил(диетоксифосфонил)-1-(9-антрил)]фурфуриламин показва по-висока активност срещу всички тествани ракови клетъчни линии, в сравнение с шифовата база, от която произлиза.

Установено е от тестовите за безопасност *in vitro* и *in vivo*, че получените съединения имат по-ниска токсичност за здравите клетки в сравнение с добре познатите противоракови и цитотоксични средства. Флуоресцентните свойства на антраценовия пръстен, допълнително позволяват адекватно и прецизно изследване на клетъчното усвояване и вътреклетъчното разпределение на новите съединения в туморните и здравите клетки. (публикация 1 и 2)

I.2. Синтез и охарактеризиране на поли(оксиетилен аминоксфонат)и като нови биологично активни носители на лекарства. (публикации 3, 4 и 5)

Научните ми приноси към това направление са свързани с разработване на устойчиви експериментални синтетични процедури за получаване на нов тип полимерни носители с подобрени свойства чрез присъединяване на аминоксфонатни единици към биоразградимите полимерни носители, каквито са полифосфоестерите.

Полифосфоестерите са биоразградими и биосъвместими полимери, разграждат се до нетоксични продукти чрез хидролиза и ензимно разграждане на техните фосфоестерни връзки при физиологични условия. Поли(алкилен Н-фосфонати)те съдържат реактивни Р-Н групи, които позволяват химическо свързване на лекарствените молекули към полимерната верига.

Ново синтезираните поли(аминоксфонат)и се състоят от аминоксфонатни (биологично активни) и нетоксични поли(етиленгликол)ни (ПЕГ) структурни компоненти и са интересни като полимери с потенциална собствена биологична активност. Те имат координационни центрове в техните повтарящи се единици и могат да се използват като биоразградими полимерни носители за имобилизиране на биологично активни вещества.

На база натрупания научен опит при разработване на синтетичните методи за получаване на ниско молекулни аминоксфонати са установени оптимални условия за протичане на полимер аналогичната реакция при присъединяване на азометиновата връзка към Р-Н групите от полимера.

За първи път синтезирахме и охарактеризирахме нов клас биоразградими полимерни носители, а биологичните изследвания показаха, че те действат като пролекарства на аминоксффонатите. Получените полимери се състоят само от аминоксффонатни и ПЕГ единици. Поли(оксиетилен аминоксффонати)те получихме чрез присъединяване на двете шифови бази, *N*-(4-диметиламинобензилиден)-*p*-толуидин и *N*-фурфурилиден-*p*-толуидин към поли(оксиетилен *H*-фосфонати) на основата на ПЕГ-200 и ПЕГ-600. Структурата на получените поли(аминоксффонати) е доказана чрез ИЧ и ЯМР (¹H, ¹³C и ³¹P) спектроскопия. (публикация 3)

Научните ни интереси бяха насочени към усъвършенстване на синтетичните подходи за получаване нови биологично активни носители съдържащи антраценова част и фуранов пръстен. Оптимизирани са реакционните условия като са варирани различни съотношения на изходните реагентите, в присъствието на каталитично количество CdI₂ или без катализатор. Получихме поли(оксиетилен аминоксффонати) и поли[оксиетилен(аминоксффонат-съ-*H*-фосфонати)], чрез реакцията на присъединяване, на шифовата база 9-антрилиден-фурфуриламин към поли(оксиетилен *H*-фосфонати) на основата на ПЕГ-200 и ПЕГ-600. Получените нови поли[оксиетилен(аминоксффонат-съ-*H*-фосфонати)] са със съдържание на хидрофилните *H*-фосфонатни единици по-голямо от аминоксффонатните единици, което ги прави водоразтворими и подходящи като носители на биологично активни вещества. (публикация 4)

Натрупания научен опит при микровълнов синтез на нискомолекулни аминоксффонати приложихме и при синтеза на поли[оксиетилен(аминоксффонат-съ-*H*-фосфонати)]. Разработени са и двата подхода за получаване на тези полимерни носители чрез конвенционално и чрез микровълново нагриване. Установено е, че при използване на микровълново нагриване, реакцията протича за по-кратко време като съдържанието на аминоксффонатни единици в крайните продуктите, при конвенционално нагриване е 54 молни %, а при микровълново нагриване е 81 молни %, изчислено от ³¹P{¹H} ЯМР спектралните данни. Структурата на получените полимерни носители е потвърдена от ИЧ и ЯМР (¹H, ¹³C, и ³¹P) спектроскопия. (публикация 5)

Резултатите от проведените цитотоксични тестове срещу панел от 4 човешки туморни клетъчни линии показват, че поли(аминоксффоната) включващ в структурата си 2-фурил-*p*-толуидинен фрагмент и поли(оксиетинен *H*-фосфонат) (на основата на ПЕГ-600), има структурни предпоставки водещи до по-голяма антитуморна активност, спрямо аналозите, произхождащи от другите изследвани шифови бази *N*-(4-диметиламинобензилиден)-*p*-толуидин и *N,N*-диметил-*N'*-фурфурилиден-1,3-диаминопропан. Установената цитотоксичност на получените поли(аминоксффонати) (на основата на ПЕГ 600) е подобна или сравнима с тази на референтното лекарство цисплатина и могат да се изследват като кандидати за нов клас цитотоксични съединения.(публикация 3)

Резултатите от проведените изследвания за *in vitro* антитуморната активност върху панел от седем клетъчни линии на човешки епителен карценом показват, че и двата тествани съполимера принадлежат към нискотоксичната група ДНК интеркалатори и са

обещаващи за разработване на активни антинеопластични средства за химиотерапия на злокачествени заболявания на гърдата и черния дроб. (публикация 4)

Основните научни приноси на кандидата в проведените изследвания за разработване на нови полимерни носители на лекарства със собствена биологична активност са свързани със:

- Синтезирана и охарактеризирана е нова биологично активна шифова база съдържаща антраценова част и фуранов пръстен, *9-антрилиден-фурфуриламин*.

-Разработена е синтетична стратегия и са получени три нови диестери на α -аминофосфонова киселина, носещи антраценова част: *[N-метил(диметоксифосфонил)-1-(9-антрил)]-p-толуидин*, *[N-метил(диетоксифосфонил)-1-(9-антрил)]-p-толуидин* и *[N-метил(диетоксифосфонил)-1-(9-антрил)]фурфуриламин*.

- Предложена е ефективна синтетична процедура и е получен нов клас биоразградими полимерни носители състоящи се от аминоксифосфонатни и поли(етиленгликол)ни единици. За първи път са синтезирани и охарактеризирани четири нови поли(оксиетилен аминоксифосфонати) на базата на *N-(4-диметиламинобензилиден)-p-толуидин* или *N-фурфурилиден-p-толуидин* и два нови поли[оксиетилен(аминоксифосфонат-съ-*H-фосфонати*)].

- Установени са оптималните условия за синтез на тези ценни биологично активни съединения като е предложена и ефективна синтетична процедура чрез микровълново нагряване.

- Новите ниско- и високо молекулни аминоксифосфонати притежават *in vitro* антитуморната активност срещу всички тествани ракови клетъчни линии, което ни дава основание да ги разглеждаме като нов клас цитотоксични агенти.

Получените резултати подчертават важността на едновременното присъствие на три фармакофорни фрагмента в една и съща молекула като важна предпоставка за по-висока антитуморна активност - антраценова част, фуранов пръстен и аминоксифосфонатна група.

II. Други научни приноси на кандидата (публикации към група Г)

Част от публикациите отнесени към група Г.7. са тематично свързани с публикациите отнесени към група В.4.

II.1. Разработване на експериментални синтетични методи за получаване на ниско молекулни аминоксифосфонати. Изследване на структурата и биологичната им активност. (публикации 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13)

Аминоксифосфонатите имат някои много важни предимства като нисък токсичен ефект при бозайници, резистентни към протеолитична ензимна хидролиза и дават възможности за комбиниране на различни фармакофорни групи в техните молекули. Антрацен-съдържащите аминоксифосфонати привлякоха нашия интерес при дизайна на нови противотуморни терапевтични средства, тъй като антрацен планарната структура е

основния фармакофорен фрагмент на някои цитостатични лекарства и съдържат важни биологично активни фрагменти - аминоксифонатна група и ДНК-интеркалиращ антраценов пръстен. Флуоресцентните свойства на антраценовите съединения имат ценни биоаналитични приложения за изследване на субклетъчното разпределение и свързване в здрави и туморни клетки.

Разработена е синтетична стратегия за получаване на нови диестери на α -аминоксифонова киселина, *N,N*-диметил-[*N'*-метил(диетоксифосфонил)-(2-фурил)]-1,3-диаминопропан, *p*-[*N*-метил(диетоксифосфонил)-(2-фурил)толуидин и *p*-[*N*-метил(диетоксифосфонил)-(4-диметиламино фенил)] толуидин. Изследвани са условията за протичане на реакциите на присъединяване на диметил или диетил фосфит към съответната шифова база. Реакцията е изследвана в присъствие на катализатори (C_2H_5ONa или CdI_2) и без катализатор. Установено е, че CdI_2 е сравнително по-ефективен катализатор за получаване на тези аминоксифонати. Структурата на новополучените съединения е доказана, чрез елементарен анализ, ИЧ и ЯМР спектроскопия. (публикации 6, 7, 10 и 13)

Новополучените съединения имат умерена генотоксична и *in vivo* антипролиферативна активност и са подходящи кандидати при разработване на нови противоракови лекарства за лечение на хепатоцелуларен карцином. (публикация 7)

Синтезираните антрацен и фуран-съдържащи аминоксифонати са оптически активни и изкристилизират в две независими асиметрични молекули. Направен е кристалографски анализ за определяне структурата на двата енантиомера. Енантиомерията играе важна роля във фармацията, тъй като различните енантиомери на лекарствените субстанции като правило имат различна биологична активност. (публикации 8, 9 и 13)

В търсене на нови съединения с потенциална противотуморна активност е изследвана възможността за получаване на нови антрацен-съдържащи бисаминоксифонати 4,4'-бис[*N*-метил(диетоксифосфонил)-1-(9-антрил)]диаминодифенилметан, бис[*N*-метил(диетоксифосфонил)-1-(9-антхрил)]бензидин и 1,3-бис[*N*-метил(диетоксифосфонил)-1-(9-антрил)]диаминобензен. Направените биологични изследвания на *in vitro* антитуморна активност показват, че първите два бисаминоксифонати могат да бъдат мощни цитотоксични агенти спрямо клетъчната линия на карцином на дебелото черво HT-29, в сравнение с ефекта на контролната проба доксорубин. Изследванията *in vivo* показват, че антрацен-съдържащите съединения имат умерено кластогенни и антипролиферативни ефекти. (публикации 11 и 12)

Научните приноси на кандидата към това направление са:

- Разработена е синтетична методология за получаване на нови антрацен и фуран-съдържащи аминоксифонати.
- Доказана е структурата на новополучените съединения чрез елементарен анализ, ИЧ и ЯМР спектроскопия

- Разработен е синтетичен метод за получаване на нови антрацен-съдържащи бисаминофосфонати като потенциални цитотоксични агенти.

II.2. Дизайн на нови полимерни носители на лекарства с подобрени свойства и изследване на биологичната им активност. (публикации 14, 15 и 16)

Макромолекулният подход (използване на подходящи полимери за имобилизиране на лекарства, химически или физически свързани към полимерната верига) е подходящ метод за подобряване на някои характеристики на ниско молекулните лекарства, както и да им придаде нови ценни свойства. Биоразградимите, биосъвместимите и нискотоксични полифосфоестери, включително *поли(алкилен Н-фосфонати)* и получени от тях полифосфати и полифосфоамидати, са много обещаващи полимери за доставяне на лекарства и гени по причини, изтъкнати по-горе.

Като продължение на изследванията от докторската ми дисертация на тема: „Полимерни лъчезащитни комплекси: дизайн, охарактеризиране и ефективност“ е синтезиран полимерен комплекс на радиопротектора *WR 2721* – цистеаминов аналог и полифосфоестер чрез йонни връзки, а радиозащитната ефикасност на получения комплекс е изследвана върху мишки, облъчени с гама лъчи. Направена е оценка на радиозащитните фактори за радиопротектора *WR 2721* и на полимерния комплекс.

Установено е, че полимерният комплекс има значително по-добър радиационен ефект от изходното съединение. **(публикация 14)**

Полимер-лекарствените конюгати имат потенциал за избягване на основни недостатъци на конвенционалната лекарствена терапия, като странични токсичните ефекти, ниска разтворимост във вода и малък терапевтичен прозорец. Включването на биологично активни аминофосфонатни молекули към биоразградими полимерни носители, като полифосфорестери, предлага възможност за получаване на полимер-лекарствени конюгати с фосфорни естерни връзки в основната верига, които могат да се разградят до биологично съвместими компоненти при физиологични условия.

По разработения от колектива метод за синтез са получени поли(оксиетилен аминофосфонати) на базата на биоразградим полифосфорестер и по-рано синтезираните шифови бази *N,N*-диметил-*N'*-фурфурилиден-1,3-диаминопропан и *N*-(4-диметиламинобензилиден)-*p*-толуидин. Новосинтезираните поли(оксиетилен аминофосфонати) са тествани *in vitro* за антитуморна активност срещу група от шест човешки епителни ракови клетъчни линии, за цитотоксичност към миши фибробластни клетки и *in vivo* за кластогенност и антипролиферативни ефекти. Синтезираните от нас полимери показват по-ниска цитотоксичност, както *in vivo*, така и *in vitro* и по-ниска кластогенност *in vivo* от съответните нискомолекулни аминофосфонати. **(публикация 15)**

Изследвани са двата полифосфоестера състоящи се от антрацен-съдържащ аминофосфонат и хидрофилни Н-фосфонатни повтарящи се групи и *поли[оксиетилен (аминофосфонат-съ-Н-фосфонат)]* за *in vitro* антитуморна активност върху клетъчни култури. Резултатите от тестовете показват, че получените от нас полифосфоестери при физиологични условия действат като пролекарства. Флуоресцентните свойства на

антраценовия пръстен позволява прецизни изследвания на клетъчното усвояване и вътреклетъчното разпределение на тези вещества в туморни и здрави клетки. (публикация 16)

Научните приноси на кандидата към това направление са свързани с:

- Развитие на устойчиви експериментални синтетични подходи, насочени към разработване на нови фосфорсъдържащи полимерни носители на биологично активни вещества.

II.3. Модифициране на мезопорести наночастици с полимерни комплекси като носители за контролирано освобождаване. (публикации 17, 18 и 19)

Приложението на мезопорестите силициеви материали като потенциални носители на лекарства се основава на предимствата на тези материали, като биосъвместимост, висока специфична повърхностна площ, обем на порите, регулируем размер на порите, контролиран размер на частиците, морфология и възможност за повърхностна функционализация. Чрез подходяща повърхностна модификация на силициевия диоксид с органични функционални групи може да оптимизира ефикасността на натоварване и кинетиката на освобождаване на лекарството.

Научните ми приноси към това направление са свързани с повърхностно модифициране на предварително натоварени с кверцетин или съответно с куркумин мезопорести частици. Полиелектролитният комплекс се нанася върху мезопорестите частици чрез последователно отлагане (layer-by-layer technique) на к-карагенан/хитозан/к-карагенан слоеве. От направените изследвания се установи, че освобождаването на капсулирания кверцетин или съответно куркумин от мезопорестите наночастици могат допълнително да се контролират от нанесения повърхностно полиелектролитен комплекс.

Установено е, че капсулираните кверцетин или съответно куркумин, в повърхностно модифицираните с полиелектролитен комплекс силициеви носители (KIT-6 и KIL-2NH₂), имат сходен цитотоксичен потенциал за HUT-78 клетъчна линия като на свободните биологично активни вещества.

Модифицираните силициеви частици могат да намерят приложение като носители за контролирано доставяне на кверцетин или съответно с куркумин. (публикации 17, 18 и 19)

II.4. Глава от книга: Фосфор-съдържащи полимерни наноматериали. (публикация 20)

Натрупаният научен опит от разработването на нови фосфорсъдържащи полимерни материали, е обобщен в глава от книга, на която съм член на авторския колектив. Представено е разнообразието от синтетични методи за синтез, ефективни стратегии за модификация, разработването на нови фосфор-съдържащи макромолекули. Натрупаните знания и разбирането за нано- и био-взаимодействията влияе значително върху дизайна на системите за доставка на лекарства.

Публикувани са резултати относно приложението на фосфорсъдържащи нанобиоматериали, което потвърждава приноса им в развитието на наномедицината.

Системите за доставяне на лекарства, получени от фосфорсъдържащи полимери, показват отличителни характеристики на нанотерапевтици, като подобряване на фармацевтичните свойства на активните молекули, насочено доставяне, продължително или предизвикано от стимулирано освобождаване на лекарство, едновременно доставяне на множество лекарства, визуализация на местата на доставяне на лекарства чрез комбиниране на терапевтични и образни агенти и др. (**публикация 20**)

Списък на научните публикации включени в хабилитационната разширена справка

1. I. Kraicheva, **I. Tsacheva**, E. Vodenicharova, E. Tashev, T. Tosheva, A. Kril, M. Topashka-Ancheva, I. Iliev, Ts. Gerasimova, K. Troev, Synthesis, antiproliferative activity and genotoxicity of novel anthracene-containing aminophosphonates and a new anthracene-derived Schiff base, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20, 117-124, 2012
2. Kraicheva, I., **Tsacheva, I.**, Nikolova, R., Topashka-Ancheva, M., Stoineva, I., Shivachev, B., Microwave assisted synthesis and X-ray structure of a novel anthracene-derived aminophosphonate. Enantioseparation of two α -aminophosphonates and genotoxicity in vivo, *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 1-7, 2017
3. I. Kraicheva, A. Bogomilova, **I. Tsacheva**, G. Momekov, D. Momekova, K. Troev, Synthesis, NMR characterization and in vitro cytotoxicity evaluation of new poly(oxyethylene aminophosphonate)s, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 6039-6044, 2010
4. Kraicheva, I., Vodenicharova, E., Shenkov, S., Tashev, E., Tosheva, T., **Tsacheva, I.**, Kril, A., Topashka-Ancheva, M., Georgieva, A., Iliev, I., Vladov, I., Gerasimova, Ts., Troev, K., Synthesis, characterization, antitumor activity and safety testing of novel polyphosphoesters bearing anthracene-derived aminophosphonate units, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22 (2), 2014
5. Kraicheva I., Momekov G., Mihaylova R., Topashka-Ancheva M., **Tsacheva I.**, Stoineva I., Vodenicharova E., Nedialkov P., Synthesis of Two Novel Homologous Polyphosphoesters Containing Aminophosphonate Units and Cytotoxicity of Some Low-Molecular and Polymeric Aminophosphonate Derivatives, *Advances in Materials Science and Engineering Open Access* Volume 2018 2018 Article number 9565401
6. I. Kraicheva, A. Bogomilova, **I. Tsacheva**, G. Momekov, K. Troev, Synthesis, NMR characterization and in vivo antitumor evaluation of new aminophosphonic acid diesters, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 3363-3367, 2009
7. A. Kril, I. Iliev, M. Topashka-Ancheva, Ts. Gerasimova, I. Kraicheva, **I. Tsacheva**, E. Vodenicharova, I. Ivanov, K. Troev, In vitro antitumor activity and safety testing of an aminophosphonate bearing a furan ring, *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 25(4), 1-5, 2011

8. I. Kraicheva, **I. Tsacheva**, E. Vodenicharova, E. Tashev, K. Troev, Rac-Dimethyl [(9-anthryl)(4-methylanilino)methyl]phosphonate, , *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online* :67 o2045, 2011
9. Ivanka Kraicheva, **Ivelina Tsacheva**, Elitsa Vodenicharova, Emil Tashev, Kolio Troev, Diethyl [(9-anthryl)(4-methylanilino)methyl]phosphonate, *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, Volume 67, Part 8, o1980, 2011
10. A. Kril, M. Topashka-Ancheva, I. Iliev, Ts. Gerasimova, I. Kraicheva, **I. Tsacheva**, E. Vodenicharova, K. Troev, In vitro antitumor activity, genotoxicity and antiproliferative effects of aminophosphonic acid diesters and their synthetic precursors, *Z. Naturforsch., C, J. Biosci.*, 67c, 473-480, 2012
11. I. Kraicheva, E. Vodenicharova, E. Tashev, T. Tosheva, **I. Tsacheva**, K. Troev, Synthesis and NMR Characterization of Two Novel Anthracene-Derived Bis(Aminophosphonate)s. Basic Hydrolysis of Some Aminophosphonate Derivatives, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 187, 660-667, 2012
12. I. Kraicheva, E. Vodenicharova, B. Shivachev, R. Nikolova, A. Kril, M. Topashka-Ancheva, I. Iliev, A. Georgieva, Ts. Gerasimova, T. Tosheva, E. Tashev, **I. Tsacheva**, K. Troev, Anthracene-Derived Bis-Aminophosphonates: Crystal Structure, In Vitro Antitumor Activity, and Genotoxicity In Vivo, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 188 (11), 2013
13. Kraicheva, I., Shivachev, B., Nikolova, B., Bogomilova, A., **Tsacheva, I.**, Vodenicharova, E., Troev, K., Crystal structure of p-[N-methyl(diethoxyphosphonyl)-(4-dimethylaminophenyl)]toluidine – a potential cytotoxic agent, *Bulgarian Chemical Communications*, 47 (2), 515-518, 2015
14. Koseva, N., **Tsacheva, I.**, Mitova, V., Vodenicharova, E., Molckentine, J., Mason, K., Troev, K., Polymer complex of WR 2721. Synthesis and radioprotective efficiency, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 65, 9-14, 2014
15. Kril, A., Topashka-Ancheva, M., Georgieva, A., Iliev, I., Gerasimova, Ts., Kraicheva, I., **Tsacheva, I.**, Bogomilova, A., Vodenicharova, E., Troev, K., Low cytotoxicity and clastogenicity of some polymeric aminophosphonate derivatives, *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 28 (1), 153-159, 2014
16. Ani Georgieva, Ivan Iliev, Margarita Topashka-Ancheva, Ivanka Kraicheva, **Ivelina Tsacheva**, Emil Tashev, Tania Tosheva, Anton Kril, In vitro antitumour activity, safety testing and subcellular distribution of two poly [oxyethylene(aminophosphonate-co-H-phosphonate)]s in Ehrlich ascites carcinoma and BALB/c 3T3 cell culture systems, *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 30, 1, 192-196, 2016
17. Popova M., Trendafilova I., **Tsacheva I.**, Mitova V., Kyulavska M., Koseva N., Mihály J., Momekova D., Momekov G., Aleksandrov H.A., Marinova S.G., Petkov P.S., Amino-modified KIT-6 mesoporous silica/polymer composites for quercetin delivery: Experimental and

theoretical approaches, *Microporous and Mesoporous Materials*, Volume 270, Pages 40 - 471 November 2018

18. Popova M., Trendafilova I., **Tsacheva I.**, Georgieva N., Koseva N., Szegedi A., Mihály J., Novak-Tusar N., Preparation of quercetin delivery systems on the basis of amino-modified KIL-2 mesoporous silica, *Bulgarian Chemical Communications* Volume 50, Pages 190 – 194, 2018

19. Szegedi Á., Shestakova P., Trendafilova I., Mihayi J., **Tsacheva I.**, Mitova V., Kyulavska M., Koseva N., Momekova D., Konstantinov S., Aleksandrov H.A., St Petkov P., Modified mesoporous silica nanoparticles coated by polymer complex as novel curcumin delivery carriers, *Journal of Drug Delivery Science and Technology* Volume 49, Pages 700 - 712 February 2019

20. Koseva N., Mitova V., Todorova Z., **Tsacheva I.**, Глава от Книга: Nanomaterials derived from phosphorus-containing polymers: Diversity of structures and applications, *Polymeric Nanomaterials in Nanotherapeutics* Pages 183 - 2331 January 2018

гр. София

15.02.2023

Изготвил справката:

/гл.ас. д-р инж. Ивелина Цачева/