

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Димитър Рачев Рачев, д.ф. пенсиониран преподавател от академичния състав на Фармацевтичен факултет при Медицински университет-София, назначен в състава на научно жури със заповед на Ректора на СУ-София № РД- 38-454/.21.09.2021

Относно конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент” в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”, по професионално направление 7.3. „Фармация” (Технология на лекарствените форми и биофармация) към катедра „Инженерна химия и фармацевтично инженерство”, Факултет по химия и фармация на СУ „Св. Кл. Охридски”, обявен в ДВ брой 63/30.07.2021 г.

В обявения конкурс за доцент участва единствен кандидат - **гл.ас. Захари Пенков Винаров, д.ф., д.х.**

I. Анализ на кариерния профил на кандидата

Захари Пенков Винаров се дипломира през 2009 г. като Магистър по фармация в Медицински университет – София. От 2011 г. работи като изследовател в катедра „Инженерна химия“ на Химически факултет на СУ. През 2014 г. защитава докторска теза по химия на тема “Ин витро изследвания на триглицеридна липолиза в стомашно-чревния тракт“. От 2014 е асистент, а **от 2016 - главен асистент** в катедра „Инженерна химия и фармацевтично инженерство“, Факултет по химия и фармация на СУ. От 2019 г. е постдокторант в Drug Delivery and Disposition, Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium. В началото на 2021 г. Захари Винаров успешно защитава докторска теза в професионално направление 7.3. „Фармация” (Технология на лекарствените форми) на тема *„Подобряване на разтворимостта на хидрофобни лекарствени вещества чрез солюбилизация в мицели на ПАВ“* и придобива образователната и научна степен **„Доктор по фармация“**.

Има публикувани 20 статии в списания с импакт фактор. Участва в 19 научни проекти, 17 от които международни. Член е на редколегията на специализирани, авторитетни международни списания и на авторитетни професионални организации.

II. Описание на представените материали

Кандидатът представя пълен и хронологично подреден набор от документи и материали, във връзка с конкурса, в електронен вариант, съгласно чл.107 от „Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“

III. Критерии за оценка на научната дейност на кандидата

1. Придобита образователна и научна степен „доктор“ (група показатели

A)

Захари Винаров има придобита образователната и научна степен „Доктор по фармация.“ (Диплома № СУ 2021-24/15.03.21.). Темата на дисертационния труд „Подобряване на разтворимостта на хидрофобни лекарствени вещества чрез солюбилизация в мицели на ПАВ“ е по научната специалност на обявения конкурс.

2. Хабилитационен труд (група показатели B)

Кандидатът представя хабилитационен труд – **монография** на тема „Солубилизация: фундаментални принципи и биофармацевтични приложения“, ISBN 978-954-07-5307-2, Университетско издателство „Св. Климент Охридски“, 2021, под печат.

Индивидуалният точков актив на Захари Винаров по този показател е **100 т.** при изискуеми от „Препоръчителни критерии за доцент в 7.3. Фармация“ на СУ – **100**.

3. Книги, публикации и доклади в специализирани научни издания (показатели от група Г).

За тази група фактори гл.ас. Захари Винаров представя:

3.1. Публикувана книга на базата на защитен дисертационен труд за „доктор“ на тема: „Механизми на солюбилизация на хидрофобни лекарства от ПАВ“, ISBN 978-954-07-5298-3, Университетско издателство „Св. Климент Охридски“, 2021, под печат. Този показател носи на кандидата **40 т.**

3.2. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация.

Представени са 20 броя научни публикации индексирани в базите данни SCOPUS и Web of Science, притежаващи импакт фактор (JCR, Clarivate®). Пет от публикациите са свързани с придобиване на докторските степени.

Личният точков актив на кандидата, на база на другите **15 (петнадесет)** публикации, е **163** т. Общият импакт фактор (IF) от представените публикации е 112,8, а неговия индивидуален е 18.

Индивидуалният точков актив на кандидата по показатели от група „Г“ е **203** т. при минимални изискуеми от „Препоръчителни критерии за доцент в 7.3. Фармация“ на СУ – **200**.

4. Цитирания (показатели от група Д).

Съгласно подробно представената справка по Scopus (пълно описание на цитираните и цитиращите статии), извършена от католическия университет в Льовен (KU Leuven) Белгия, Захари Винаров има **319 цитирания** на 18 от представените си публикации. На тяхна база той набира **4785** точки (минимални изисквания **50**).

5. Показатели от група Е

5.1. Научни проекти

Гл.ас. Захари Винаров е участник в **19 (деветнадесет)** научни проекта, от които 17 (седемнадесет) са международни. Четиринадесет, от тях, са научно-приложни проекти с индустрията, финансирани от чуждестранни компании.

6. Други научни и научно-приложни активи на кандидата

6.1. Участия в научни форуми.

Представени са 40 участия в научни форуми у нас и в чужбина, с устни доклади и постери.

6.2. Членство в авторитетна творческа и/или професионална организация в съответната научна област:

Захари Винаров е член в следните професионални организации:

- Европейска фармакопея (EDQM), експертна група 13Н (Масла и производни, полимери), от 2019;

- Член на оперативното ръководство (core-group) в проект COST CA16205 „Европейска мрежа за разбирането на процесите свързани с резорбцията в стомашно-чревния тракт“ и съ-ръководител на работна група 3 – усъвършенствани лекарствени форми (Advanced formulations);

- Европейска федерация за фармацевтични науки (EUFEPS), 2013 – 2018 г.;

- Американска асоциация на фармацевтичните изследователи (AAPS), от 2012.

6.3. Участие в редколегии

- Член на редакторската колегия на Journal of Pharmacy and Pharmacology (Wiley/Royal Pharmaceutical Society) от 2020 г.

- Член на редакторската колегия на Molecules (MDPI), от 2020 г.

- Член на редакторската колегия на Frontiers in Drug Delivery (Frontiers) от 2021.

IV. Учебно-преподавателска дейност

Захари Винаров има *пет години* преподавателски трудов стаж, от които две години като асистент и три години като главен асистент към катедра „Инженерна химия и фармацевтично инженерство“ ,Факултет по химия и фармация на СУ „Св. Кл. Охридски“.

Общата му учебна натовареност за петте години (2014-2019 г), съгласно официална справка, е 2766 часа от аудиторна заетост. Преобладаващата част от аудиторната заетост (над 90%) е свързана с воденето на упражнения по „Технология на лекарствените форми“.

Гл.ас. Захари Винаров е научен ръководител на 4 (четири) дипломни работи (2 от които на чуждестранни студенти по програма Еразъм) и 1 бакалавърска теза. Член е на екипа за подготвяне на докторантската програма по „Технология на лекарствените форми и биофармация“ във Факултета по Химия и Фармация на СУ „Св. Климент Охридски“

V. Оценка на научната дейност и приносите на кандидата

Анализът на научната продукция на Захари Винаров показва, че неговите теоретични и практични приноси са главно в областта на фармацевтичната технология и биофармация и по-конкретно в следните направления:

1. Подобряване на водната разтворимост на хидрофобни лекарствени вещества чрез солюбилизация в колоидни агрегати

Проблемът с повишаване на разтворимостта на малко и трудно разтворими във вода лекарствени вещества (ЛВ) е огромен за съвременната фармацевтична наука и промишленост. В тази насока, солюбилизацията е един от методите за решаване му.

В редица свои изследвания кандидатът изяснява ефектите на химичната структура на ПАВ и ЛВ върху солюбилизационния капацитет на мицелите при ЛВ с много малка разтворимост като: фенофибрат, интраконазол, албендазол, прогестерон, даназол, ибупрофен. Установено е, че солюбилизационният капацитет на мицелите на ПАВ нараства с увеличаване на дължината на хидрофобната опашка на ПАВ за всички изследвани ЛВ. Хидрофилната глава на ПАВ също влияе на солюбилизацията като

ефектите зависят от вида на взаимодействията между молекулите на ЛВ и ПАВ. Получените резултати показват силната зависимост на солюбилизацията на ЛВ от молекулната структура на ПАВ и се дава интерпретация на молекулно ниво за механизмите и взаимодействията, които контролират тези процеси. Изследвана е и солюбилизацията на ЛВ в разтвори на природни ПАВ (сапонини), като е установено, че бидесмозидните тритерпенови сапонини подобряват значително разтворимостта на фенофибрат и даназол.

Всички тези научни изследвания, с добавени нови данни и сравнения с литературата, са обобщени и подробно дискутирани в монографията на кандидата „Солюбилизация: фундаментални принципи и биофармацевтични приложения“. Монографията дава цялостен поглед върху солюбилизацията на ЛВ в колоидни агрегати на ПАВ в контекста на технологията на лекарствените форми и биофармацията. Монографията дава нови данни и зависимости, които позволяват рационален подбор на повърхностно-активни вещества за солюбилизация на лекарства.

2. Липидно-базирани лекарствен доставящи системи за перорално приложение

Липидно-базирани лекарствено освобождаващи системи са едни от съвременно развиващите се фармацевтични технологии с цел подобряване на разтворимостта и бионаличността на малко разтворими лекарствени вещества. Някои от основните проблеми при разработването и ин витро изследването на тези системи авторът аналитично разглежда в обзорната публикация *Current challenges and future perspectives in oral absorption research: An opinion of the UNGAP network*, публикувана в *Advanced Drug Delivery Reviews* (2021).

В своите изследвания, в тази насока, кандидатът изучава влиянието на липидния носител и размера на капките върху профила на освобождаване на ЛВ в ин витро модел на стомашно-чревния тракт. Установено е, че при използване на дълговерижни триглицеридни масла освобождаването на ЛВ се определя от солюбилизацията му в смесените колоидни агрегати от жлъчни соли и продукти на триглицеридната липолиза, като намаляването на размера на капките в емулсията ускорява освобождаването. От друга страна, въвеждането на ЛВ в емулсия на масло, съставено от средноверижни триглицериди, води до образуването на преситени разтвори на ЛВ. В този случай, размерът на капките в емулсията има отрицателен ефект: по-малките капки водят до по-бързо утаяване на ЛВ и по-нисък максимум в концентрацията на освободено ЛВ.

Ролята на продуктите на липолизата на триглицеридите и фосфолипидите върху солюбилизацията на ЛВ е подробно изследвана в друга публикация от кандидата. Резултатите за 13 фосфолипиди, 11 мастни киселини и 2 моноглицерида показват, че ненаситените дълговерижни липиди повишават много силно разтворимостта на хидрофобни ЛВ, докато дълговерижните наситени липиди имат незначителен ефект, което се дължи на различния механизъм на солюбилизация на ЛВ, която зависи от образуването на смесени мицели на липидите с жлъчните соли, което пък се контролира от температурата на топене на липида. Проведените изследвания дават една възможност за рационален подбор на липиди с цел постигане максимална солюбилизация на ЛВ в стомашно-чревния тракт.

Принос на кандидата, в тази област, е свързан и с разработването на принципно нов подход за получаване на наноемулсии чрез циклично стапяне/втвърдяване на груба емулсия. Този метод може успешно да се използва за получаване на наноемулсии в областта на липидните лекарствено доставящи системи.

3. Биофармацевтични методи за изследване на перорални лекарствени форми

Проблемите пред съвременните биофармацевтични изследвания са свързани с възможността за максимално приближаване на „ин витро“ условията на експеримента с тези в живия организъм, което би дало възможност за предсказуемо поведение на активни и помощни вещества и техните лекарствени форми след перорално прилагане. Предизвикателствата в тази насока са свързани с многото променливи в „ин vivo“ условията на гастроинтестиналния тракт (ТИТ), които са както физикохимични, така и анатомични и физиологични. Огромен научен потенциал, в последните години, е съсредоточен в тази област.

Кандидатът има своя принос в тази насока. Още първата му публикувана научна статия, през 2012 г., е свързана с разработването на нов „ин витро“ модел, който наподобява ГИТ, а именно използване на бикарбонатен буфер за поддържане на рН в чревната фаза и нейната промяна от 6.2 до 7.5, продължителност на експеримента от 4,5 часа, използване на жлъчни соли и на стомашни и панкреатични ензими. С помощта на разработения нов ин витро модел са изследвани ефектите на калциеви йони и сапонинови екстракти върху биодостъпността на холестерол. Същият модел е използван и за изследване на ефектите на ПАВ и техните взаимодействия с жлъчните соли в тънките черва върху разтворимостта на ЛВ. Показано е, че нейонните ПАВ не образуват смесени мицели с жлъчните соли и солюбилизационният им капацитет намалява постепенно с увеличаване на частта на жлъчните соли в сместа. За разлика от

това, солюбилизационният капацитет на мицелите на йонни ПАВ намалява драстично при добавянето на малка част жлъчни соли, което води до утаяване на ЛВ. Ефектът се дължи на образуването на смесени мицели с нисък солюбилизационен капацитет, поради силните взаимодействия между йонните ПАВ и жлъчните соли.

Тук трябва да се отбележи, че по време на двугодишния период от 01.10.2019 до 30.09.2021 г., кандидатът работи по проект „Роботизирани методи за цялостно физиологично охарактеризиране на фармацевтичното действие“ с водеща организация Janssen Pharmaceutica. Получените от кандидата резултати включват разработването на четири метода за биофармацевтично изследване на орални лекарства, които са интегрирани в процесите на разработване на орални лекарствени форми в Janssen Pharmaceutica.

VI. Обобщена оценка на научната и преподавателска дейност на кандидата

Научната дейност на гл.ас. Захари Винаров е насочена основно към изследване възможностите за повишаване разтворимостта на хидрофобни ЛВ чрез методите на солюбилизация и липидно базирани лекарствено доставящи системи. В това направление той има безспорни приноси, както в научен, така и в научно-приложен аспект. Допълнителен актив на кандидата са неговите разработки с научно-практическо приложение, а именно изследванията по разработване на биофармацевтични модели в биоеквивалентни среди.

Кандидатът е първи автор в 11 от публикациите си, което потвърждава неговата способност за самостоятелно планиране и провеждане на научни изследвания. Голяма част от публикациите са в сътрудничество с чужди изследователи, което показва, че кандидатът е разпознаваем в своята научна област и има необходимите умения за работа в екип.

По отношение на педагогическата му дейност мога да отбележа, че той е изграден университетски преподавател, зад когото стоят повече от 5 години преподавателска дейност, свързана с обучението по „Технология на лекарствените форми и биофармация“ на студентите по фармация.

На базата на представените ми за рецензиране документи и материали и извършения им от мен анализ мога да направя обобщена оценка на кандидата, че **гл.ас. Станислав Бориславов Цанков** притежава необходимата **научна и преподавателска дейност** за заемане на академичната длъжност „доцент“. съгласно изискванията на

ЗРАСРБ. и на „Препоръчителни критерии на СУ „Св.Кл. Охридски“ за професионално направление 7.3.Фармация, за което представям моя сравнителна таблица.

<i>Група показатели</i>	<i>Изисквания за присъждане на академична длъжност „доцент“ съгласно Препоръчителни критерии на СУ „Св.Кл. Охридски“ за професионално направление 7.3.Фармация (5.11.2019)</i>	<i>За кандидата Гл.ас. Захари Винаров</i>
А	50 точки	50
- В	100 „-,-“	100
Г	200 „-,-“	203
Д	50 „-,-“	4785
Е	-	385
Преподавателска дейност	2 години	5
IF	-	112.8 (личен 18)
Водещ автор в броя публикации	-	11

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Направеният анализ на научните и преподавателски активи на **гл.ас. Захари Пенков Винаров, д.ф.** показват, че кандидатът **ОТГОВАРЯ** напълно на изискванията на ЗРАСРБ. и на „Препоръчителни критерии на СУ „Св.Кл.Охридски“ за професионално направление 7.3.Фармация за заемане на академичната длъжност „Доцент“:

- 1. Има придобита ОНС „доктор” по фармация през 2021 г.*
- 2. Има пет години педагогичен стаж като асистент и гл.асистент във факултет по Химия и фармация на СУ „Св. Кл. Охридски“*
- 3. Има представена монография*
- 4. Изпълнява минималните национални изисквания и допълнителните изисквания на СУ „Св. Климент Охридски*

Всичко това ми дава основание да дам положително становище и да предложа на членовете на научното жури да изберат гл.ас. Захари Пенков Винаров, д.ф., за заемане на академичната длъжност „доцент” по професионално направление 7.3. „Фармация”, научна специалност „Технология на лекарствените форми и биофармация” за нуждите на преподаването във факултет по Химия и фармация на СУ „Св. Кл. Охридски“.

22.11.2021 г.

София

(проф. Димитър Рачев, д.ф.)