

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд

Автор: Захари Пенков Винаров, докторант на самостоятелна подготовка

На тема: *Подобряване на разтворимостта на хидрофобни лекарствени вещества чрез солюбилизация в мицели на ПАВ,*

за присъждане на образователната и научна степен „**Доктор**“, в професионално направление 7.3 „Фармация (Технология на лекарствените форми и биофармация), в Софийски Университет “Св. Климент Охридски”, Факултет по Химия и Фармация, Катедра Фармацевтична и приложна органична химия.

Рецензент: проф. Димитър Рачев Рачев, дф

(член на научното жури със заповед РД-38-615/22.12.2020 г. на Ректора на СУ)

Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект документи и материали *е в съответствие* с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за приложението му и Препоръчителните критерии за придобиване на научната и образователна степен „доктор“ на Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация. за професионално направление 7.3 „Фармация“.

Докторантът 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 и фармацевтично инженерство“, Факултет по Химия и Фармация, СУ „Св. Климент. Охридски“ През 2014 г. защитава докторска теза на тема “Ин витро изследвания на триглицеридна липолиза в стомашно-чревния тракт“. От 2014 е асистент, а от 2016 - главен асистент в същата катедра.. От 2019 г. е постдокторант в Drug Delivery and Disposition, Department of Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium. Участвал е в 10 научни проекти, в 2 от които е ръководител. Има публикувани 16 статии в списания с импакт фактор.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Темата на дисертационния труд е изключително актуална, свързана с основен биофармацевтичен проблем - повишаване разтворимостта на лекарствени вещества (ЛВ) с много малка водна разтворимост. Днес, повече от 40% от новите химични

съединения се характеризират с много ниска водна разтворимост, което е свързано с модерните програми за лекарствено откриване. Бавното и непълно разтваряне на тези ЛВ в гастроинтестиналните течности намалява тяхната биологична наличност и е един от големите проблеми в лекарственото разработване. Един от класическите методи за повишаване на водната разтворимост на хидрофобните ЛВ е тяхната солубилизация в мицели на ПАВ, метод, който има своето приложение във фармацевтичната индустрия. Мицеларната солубилизация е една значима алтернатива за разтваряне на хидрофобни ЛВ във водни среди.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Представеният ми за рецензия дисертационен труд съдържа 77 страници, 33 фигури и илюстрации, 4 таблици и включва 110 литературни източници. Научният труд включва 4 глави: Увод, Използвани материали и методи, Солубилизация на прогестерон и Солубилизация на даназол и фенофибрат. В дисертацията са включени още: Основни изводи, Приноси на дисертацията и Използвана литература.

Увод. В тази глава е направен стегнат обзор на биофармацевтичния проблем на ЛВ с много ниска водна разтворимост, но с много висока резорбционна способност, т.е. това са ЛВ от клас II, съгласно Биофармацевтичната класификационна система. Разгледан е механизма на разтваряне, методите за повишаване на разтворимостта, и подробно метода на солубилизация в мицелни разтвори на ПАВ за технологично повишаване на разтворимостта.

По мое мнение не е направен достатъчно задълбочен литературен преглед на различните методи за повишаване разтворимостта на малко и трудно разтворими ЛВ, както и тяхното практическо реализиране, което е основната тема на дисертацията.

В края на увода е поставена целта на дисертацията и задачите, които трябва да се решат. Във връзка с поставената цел логично са формулирани задачите, които трябва да се решат и които последователно след това се изпълняват в глави 3 и 4.

Използвани материали и методи. Използваните в дисертацията материали са обхванати изцяло с необходимите за целта на дисертацията данни. Използвани са подходящи методи за решаване на поставените задачи, а именно: (1) ВЕТХ и газова хроматография за определяне на солубилизацията на ЛВ в мицеларни разтвори на ПАВ, (2) Изчисляване на солубилизационния капацитет на ПАВ, (3) Определяне на полярността на локуса на солубилизация на фенофибрат чрез УВ изместване в спектъра в зависимост от полярността на средата, (4), Определяне на размера на

мицелите и КМК чрез лазерно светоразсейване. Чрез последната методика докторантът е определил КМК на шест от използваните ПАВ (Tween 20, 40, 60 и Tween 80, Triton X-100 и Polyoxyethylene (10) lauryl ether.

В следващите 3-та и 4-та глави са представени резултати от собствените изследвания и тяхното обсъждане.

Глава 3. Солубилизация на прогестерон. В тази глава се изследва солубилизацията на прогестерон в мицеларни разтвори на ПАВ. В изследванията са използвани 17 вида ПАВ с различен заряд на хидрофилната глава (анионни, катионни и нейонни), с различна дължина на хидрофобната опашка (от 10 до 18 С-атома). Проведените изследвания следват логичния ход за установяване влиянието на вида и структурата на ПАВ върху солубилизацията на прогестерона.

Най-висок солубилизационен капацитет е установено за йонните ПАВ, които увеличават разтворимостта на прогестерон до повече от 3 г/л (т.е. над 300 пъти в сравнение с равновесната му разтворимост във вода), докато всички нейонни ПАВ имат много по-малък ефект - от 0.5 до 1 г/л. Високата солубилизация на прогестерон в мицели на заредени ПАВ дисертантът обяснява с йон-диполни взаимодействия между полярните участъци на ЛВ и заредените глави на йонните ПАВ. Големият ефект на хидрофилната глава на ПАВ върху солубилизацията на прогестерон показва, че молекулите на ЛВ са солубилизирани в палисадния слой на мицелите на ПАВ, което обяснява и неговия висок солубилизационен капацитет. Тази хипотеза се потвърждава от проведеното сравнително изследване, при същите условия, с андростан (хидрофобна молекула с проста стероидна структура, наподобяваща тази на прогестерона, но с много нисък диполен момент). Солубилизационният капацитет на мицелите на йонни ПАВ за андростан показват в пъти по-нисък солубилизационен капацитет, което показва, че неговата солубилизация е в хидрофобното ядро, където солубилизационния капацитет се определя най-вече от слаби хидрофобни и дисперсионни взаимодействия между молекулите.

Последвалите изследвания показват, че се наблюдава увеличаване на солубилизационния капацитет и с увеличаване на дължината на хидрофобната опашка при всички ПАВ. Максимална солубилизация се достига при използване на ПАВ - Sodium tetradecyl sulfate от 3.3 г/л и висок солубилизационен капацитет над 250 mM/M.

Глава 4. Солубилизация на даназол и фенофибрат. Изследвана е солубилизацията в мицеларни разтвори на 19 вида ПАВ на две ЛВ с различна

структура: фенофибрат, съдържащ два ароматни пръстена и даназол, имащ стероидна структура, подобна на прогестерона, изследван в глава 3, но с един порядък по-ниска водна разтворимост. И в тази глава изследванията са насочени към установяване влиянието на вида и структурата на ПАВ върху солубилизацията на двете вещества и изясняване механизма на процеса на молекулно ниво.

Резултатите от изследванията показват значима разлика в солубилизацията на двете ЛВ като се наблюдават две основни тенденции: (1) йонните ПАВ солубилизират даназол много по-ефективно, отколкото фенофибрат и (2) нейонните ПАВ солубилизират фенофибрат по-добре от даназол. Разтворимостта и на двете ЛВ се повишава линейно с увеличаване на концентрацията на ПАВ като при концентрация 40 mM ПАВ повишаването в разтворимостта за фенофибрат е около 1000 пъти (при нейонния ПАВ Tween 80), докато за даназол – 800 пъти (при анионния ПАВ $C_{12}SO_4Na$). Съществена разлика се наблюдава в солубилизационен капацитет за двете ЛВ. За фенофибрат той е около 50 mM/M при нейногенните ПАВ, докато при даназола е двойно по-висок 90-100 mM/M за йоногенни ПАВ.

Проведени са подробни изследвания по изследване ефекта на: вида на хидрофилната глава (при еднаква дължина на хидрофобната опашка), дължината на въглеродната опашка, както и оригинално, локуса на солубилизация на фенофибрат в мицелите на ПАВ, върху солубилизационния капацитет.

Получените резултати показват ясно, че солубилизационният капацитет зависи силно, както от химичната структура на ЛВ, така и от тези на ПАВ. Йонните ПАВ солубилизират даназол много по-ефективно от фенофибрат като ефектът се дължи на йон-диполни взаимодействия между полярната молекула на даназола и заредените глави на ПАВ. Етоксилането на додецил сулфатите намалява силно солубилизационния капацитет, което е свързано със затрудненото подреждане на молекулите на ПАВ и ЛВ в мицелите. Полярността на локуса на солубилизация в мицелите на додецил сулфатите намалява с добавянето на етиленоксидни звена към главата на ПАВ, поради частично хидрофобния им характер.

Солубилизационният капацитет нараства линейно с увеличаване на дължината на хидрофобната опашка за всички изследвани видове ПАВ (нейонни, катионни и анионни). Ефектът се дължи на увеличаването на свободния за солубилизация обем в мицелите.

Доказано е, че локусът на солубилизация на фенофибрат е в палисадния слой на мицелите съставени от йонни ПАВ и в хидрофобното ядро на мицелите на нейонни ПАВ.

Ниският солубилизационния капацитет наблюдаван при фенофибрита, авторът успешно доказва чрез установяване на хидродинамичния диаметър на мицелите преди и след солубилизация. Понеже разликата в диаметрите е в областта на грешката на метода, той логично заключава, че това най-вероятно се дължи на много малкия брой молекули ЛВ (1-2) в мицела.

Обобщена оценка

Изяснени са ефектите на химичната структура на ПАВ върху солубилизационния капацитет на мицелите при три ЛВ с много ниска разтворимост. Проведените изследвания показват силната зависимост на солубилизацията на ЛВ от молекулната структура на ПАВ и дава интерпретация на молекулно ниво за механизмите и взаимодействията, които контролират тези процеси.

Подборът на експерименталните техники, с които са получени данните е удачен. Резултатите са статистически достоверни и коректно интерпретирани в светлината на известните теоретични модели.

По мое мнение работата би спечелила ако в нея беше представено по-отчетливо приложното ѝ значение за фармацевтичната технология и биофармация. В тази връзка, заслужава внимание да се обърне, в бъдещи научни изследвания, за практическо приложение на постигнатото значително повишаване в разтворимостта на прогестерон чрез мицелната солубилизация.

В заключение мога убедено да отбележа, че Дисертационният труд показва, че кандидатът притежава солидни теоретични знания, качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания в научната специалност „Технология на лекарствата и биофармация“.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Детайлното ми запознаване с дисертационния труд на Захари Винаров показва, че той съдържа, както научни, така и научно-приложими резултати, които представляват принос в науката.

В научен аспект принос е изясняване как структурните характеристики на повърхностно-активните вещества определят солубилизацията на хидрофобни

лекарствени вещества, както и ролята на специфични межумолекулни взаимодействия при солубилизацията им.

В научно-приложен аспект, получените резултати могат да послужат за по-рационален избор на солубилизиращи системи при разработването на лекарствени форми на лекарствени вещества с малка разтворимост. Установените взаимодействия и механизми могат да бъдат използвани за разработването на теоретични модели за предсказване на солубилизацията, както и дефинирането на солубилизацията на лекарствени вещества във физиологично-базирани фармакокинетични модели.

Автореферат

Както дисертационният труд, така и авторефератът е изготвен съгласно изискванията. В него са включени увода, целта и задачите и пълно описание на използваните методи. Представените резултати и обсъждането им напълно отразяват основните резултати, представени в дисертацията. Те са онагледени с достатъчен брой фигури и таблици. Авторефератът дава възможност да бъде разбран разработвания проблем, целта на проведените изследвания и тълкуването на получените резултати.

Преценка на критериите за придобиване на образователната и научна степен „доктор“

Дисертантът има публикувани 2 (две) статии по дисертацията в реномирани специализирани списания: Journal of Drug Delivery Science and Technology 2018 и Drug Development and Industrial Pharmacy 2018, с импакт фактор: 2.734 и 2.365 съответно. На двете статии са забелязани общо 39 цитирания. Материали по дисертацията са докладвани на 9 международни научни форума, в 5 от които с устни доклади.

Трябва да се отбележи, че кандидатът е съавтор на още 6 (шест) публикации с импакт фактор, свързани с темата на дисертацията, а именно „Подобряване разтворимостта на хидрофобни лекарствени вещества“, на които има общо 74 цитата до момента.

Дисертантът събира **общо 32 точки**, при Минимални национални изисквания от **30** точки, съгласно Правилника за прилагане на ЗРАСБ и Препоръчителните критерии за придобиване на научната и образователна степен „доктор“ на Софийски университет „Св. Климент Охридски“ Факултет по химия и фармация. за професионално направление 7.3 „Фармация“.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, представената ми за рецензия дисертация напълно отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за приложението му и Препоръчителни критерии при придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Кл. Охридски“ за професионални направления 4.2 „Химически науки“ и 7.3 „Фармация“.

Въз основа на всичко изложено дотук, препоръчвам на уважаемото жури да присъди единодушно на **Захари Пенков Винаров образователната и научна степен „доктор“**.

12.02.2021 год.
София

Рецензент:
(проф. Димитър Рачев, дф)