

РЕЦЕНЗИЯ

на

дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „ДОКТОР“ по професионално направление 7.3 Фармация и докторска програма “Технология на лекарствените средства и биофармация”

Тема на дисертационния труд: „Подобряване на разтворимостта на хидрофобни лекарствени вещества чрез солублизация в мицели на ПАВ”

Автор: Маг. фарм. Захари Пенков Винаров – докторант на самостоятелна подготовка

Рецензент: проф. Деница Момекова, дф – Фармацевтичен факултет на МУ-София

Анализът на материалите представени в настоящата процедура се основа на изискванията на ЗРАС в Р.България, Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски” и Заповед № РД-36-615 от 22.12.2020 г. на Ректора на СУ за назначаване на научно жури.

Материали по процедурата:

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насрочен за защита на заседание на разширен Катедрен съвет от 11.12.2020г. Представени са всички необходими документи в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ и правилника за неговото прилагане.

Професионално развитие на докторанта:

Захари Винаров е завършил Фармацевтичен факултет на Медицински университет-София през 2009. През периода 2008 – 2011 работи като изследовател в катедрата по Инженерна химия и фармацевтично инженерство на Факултета по химия и фармация към СУ „Св. Климент Охридски”. През 2014 е назначен като асистент към същата катедра, а от 2016 е главен асистент. През 2014 г. след успешно защитен дисертационен труд получава образователната и научна степен „Доктор” по професионално направление 4.2 Химични науки. От 2019 и към момента Захари Винаров е пост-докторант в катедрата по Фармацевтични и фармакологични науки на KU Leuven, гр. Льовен, Белгия. Докторантът владее отлично английски и руски език и ползва свободно френски.

Характеристика и оценка на дисертационния труд:

Дисертационният труд е написан на 77 страници и включва шест основни раздела: увод, цел и задачи (глава 1); използвани материали и методи (глава 2); собствени резултати и дискусия (глави 3 и 4); изводи, приноси и литература. Библиографската справка включва 110 източника, от които почти половината са от последните 10 години. Дисертационният труд е онагледен с 33 фигури и 4 таблици, в които резултатите от изследванията са представени коректно и по много добър начин.

Актуалност и значимост на дисертационния труд

Разтворимостта на лекарствените вещества във вода е ключов фактор за тяхната бионаличност особено при орално приложение. От друга страна, бурното развитие на високоскрининговите технологии и изясняването на молекулните механизми на редица заболявания доведе до синтез на нови молекули като потенциални кандидати за лекарства. Предвид вътреклетъчната локализация на терапевтичните им мишени повечето от тези нови кандидати се характеризират с ниска водоразтворимост и асоциираната с това ниска бионаличност, което затруднява реализирането на клиничния им потенциал. В тази връзка, едно от най-големите предизвикателства пред съвременната технологична наука е включването на неразтворими във вода лекарствени вещества във форми за перорално приложение. Съвременен подход за повишаване на водоразтворимостта на лекарствените вещества е мицелната солублизация. Известно е, че повърхностноактивните вещества играят важна роля в много процеси от интерес както към фундаменталната, така и към приложната наука. Едно важно свойство на повърхностноактивните вещества е способността им във воден разтвор над определена концентрация да формират надмолекулни агрегати с колоидни размери - мицели, които могат да солублизират трудно разтворими вещества във вода. Въпреки че мицелната солублизация е често използван подход все още не са напълно изяснени механизмите, които определят и влияят върху степента и ефективността на разтваряне на лекарствените вещества в мицелите. В тази връзка, темата на дисертационния труд е актуална и научно значима и попада в съвременната, бързоразвиваща се област на оптимизиране на пероралното лекарствено доставяне.

За разрешаване на посочените проблеми докторантът много правилно, изхождайки от безспорните предимства на мицелната солублизация като метод

за повишаване на разтворимостта, се насочва към задълбоченото изследване на взаимовръзката между молекулната структура на ПАВ и лекарственото вещество и солубилизационния капацитет на мицелите (и съответно на разтворимостта на ЛВ).

Съдържание на дисертационния труд и приноси

В литературния обзор докторантът е направил подробен анализ на биофармацевтичните аспекти на пероралното лекарство доставяне, както и на подходите за повишаване на степента и скоростта на разтваряне на лекарствените вещества. В отделни подраздели подробно са разгледани физикохимичните свойства на повърхностно активните вещества, както и процеса на мицелна солубилизация. Направена е и критична оценка на литературните данни за солубилизацията на лекарствени вещества в мицелосъдържащи разтвори на ПАВ. Оценявам високо направения критичен обзор на наличната по тематиката литература.

Умението на докторанта да анализира литературните данни и направените на няколко места в обзора изводи, логично водят до точното и ясно формулиране на целта на дисертационния труд, а задачите свързани с нейното изпълнение са конкретни и адекватно отразяват проблема, заложен в темата на дисертацията.

В глава 2 от дисертационния труд подробно са описани използваните материали и методи в хода на експерименталната работа. Прави впечатление широкият спектър от методи за охарактеризиране на солубилизираните в мицелите лекарствени вещества (методи за количествено определяне и за доказване на локуса на солубилизация), както и методите за физикохимичното охарактеризиране на получените мицели. Използваните методи са адекватно подбрани, съвременни, прецизно описани и гарантират изпълнението на поставените задачи на високо научно ниво.

Безспорно, най-важната и интересна част от дисертационния труд е представянето на собствените резултати, които могат да бъдат обобщени в две направления:

- ✓ Детайлно изследване на влиянието на структурата на ПАВ (вид на хидрофилната глава и дължина на хидрофобната опашка) върху солубилизацията на трите моделни лекарствени вещества.
- ✓ Проследяване влиянието на химичната структура и полярност на лекарственото вещество върху солубилизационния капацитет на ПАВ.

Съществен принос на докторанта в реализирането на целта на дисертационния труд е прецизният подбор на солубилизиращите агенти. В хода на разработката докторантът е изследвал серия от 20 ПАВ с различна

дължина на хидрофобната опашка и различни по вид и заряд хидрофилни глави по отношение на капацитета им на солубилизиране на три хидрофобни моделни вещества: прогестерон, даназол и фенофибрат.

Изучаването на серия от ПАВ (с различни по структура хидрофилни глави (анионни, катионни и нейногенни) с еднаква дължина на хидрофобната опашка позволява ясното детерминиране на ролята на полярната глава на ПАВ в солубилизирането на изследваните вещества. Убедително е доказано, че по отношение солубилизацията на прогестерон и даназол вида и хидрофилната глава на ПАВ има решаваща роля. Установено е, че за тези две вещества се солубилизират много по ефективно в мицели на йоногенните ПАВ в сравнение с нейногенни ПАВ.

Като основен принос на докторанта в това направление може да се приеме формулираната на основата на експерименталните данни, а в последствие и убедително доказана хипотеза, че солубилизацията на прогестерон и даназол е в резултат на електростатични взаимодействия от типа йон-дипол с йоногенните ПАВ. Също така по безспорен начин е доказан и локусът на солубилизация на прогестерон в палисадния слой на мицелите. По отношение на фенофибрат е установено, по-високия солубилизиращ ефект на нейонните ПАВ, а локусът на солубилизация е хидрофобното ядро на мицелите.

На следващ етап, докторантът задълбочено е анализирал влиянието и на дължината на алифатната опашка на ПАВ върху солубилизационния им капацитет, като за всеки вид хидрофилни глави са изследвани хомоложни редове от ПАВ с различна дължина на хидрофобната опашка. Получените резултати показват, че независимо от заряда и вида на хидрофилната глава на ПАВ, солубилизацията на моделните хидрофобни вещества нараства с повишаване на дължината на хидрофобната верига.

В резултат на проведените изследвания като основни приноси на дисертационния труд могат да се отбележат изясняването на взаимовръзката между структурата на лекарствените вещества и ПАВ и ефективността на солубилизиране, което от своя страна е предпоставка за оптимален избор на солубилизиращ агент при разработването на лекарствените форми. В допълнение, изяснени са и специфичните междумолекулни взаимодействия ПАВ-ЛВ и ролята им в солубилизацията на моделните лекарствени вещества.

Последният раздел на дисертационния труд съдържа четири добре дефинирани изводи, отговарящи изцяло на същността на работата, които приемам напълно. Приносите също са коректно обобщени и значими.

Въпроси, препоръки и забележки:

Дисертационния труд е написан много добре и се чете с удоволствие. Интерпретацията на получените резултати е убедителна. Нямам съществени забележки, а само една препоръка за бъдещи изследвания на докторанта по тематиката. Все повече литературни данни показват, че степента на солубилизиране на ЛВ в мицелите зависи в голяма степен от формата на мицелите. В тази връзка считам, че за по-пълно охарактеризиране на тези системи би било интересно докторанта да предвиди бъдещи изследвания за изясняването на тази взаимовръзка.

Науко-метрични показатели свързани с дисертацията

Резултатите от дисертационния си труд са отразени в две публикации в реномирани в областта на фармацевтичната технология списания с импакт-фактор и са докладвани на 9 международни научни форуми. За качеството на разработките на докторанта свидетелстват и забелязаните в научната литература 42 цитата на статиите, отразяващи резултатите от проведените по дисертационни труд изследвания. Докторантът е участвал в 10 научни проекта, финасирани от национални и европейски фондове, както и от индустрията. На два от проекти докторанта е ръководител.

Автореферат

Авторефератът отразява много точно и ясно получените резултати и приноси на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Дисертационния труд на **докторант Захари Пенков Винаров** „Подобряване на разтворимостта на хидрофобни лекарствени вещества чрез солубилизация в мицели на ПАВ“ съдържа оригинални резултати с принос в оптимизиране на пероралното лекарствено доставяне. Задълбоченият анализ и безспорното качеството на дисертационния труд показват, че докторантът притежава задълбочени теоретични познания и професионални умения в областта на научната специалност „Технология на лекарствените форми и биофармация“. Захари Винаров показва ерудиция и професионални умения за самостоятелното формулиране на научни хипотези, провеждане на изследвания и коректно обобщаване и тълкуване на получените резултати.

Дисертационният труд отговаря напълно на заложените изисквания в ЗРАСРБ и Правилника за приложението му за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“.

Въз основа на гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** на дисертационния труд и **препоръчвам на почитаемите членове на научното жури да гласуват ЗА присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на Захари Пенков Винаров по професионално направление 7.3 Фармация и научната специалност „Технология на лекарствените форми и биофармация“**

София, 13.02. 2021г.



РЕЦЕНЗЕНТ:

/проф. Деница Момекова, дф/