

СТАНОВИЩЕ

от проф. дхн **Ирини Дойчинова**,

Фармацевтичен факултет, Медицински университет - София

ОТНОСНО: дисертационния труд на **Захари Пенков Винаров**, докторант на самостоятелна подготовка във Факултет по химия и фармация, СУ „Св. Климент Охридски“, на тема: „Подобряване на разтворимостта на хидрофобни лекарствени вещества чрез солубилизация в мицели на ПАВ“ за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, докторска програма „Технология на лекарствените форми и биофармация“

Дисертационният труд на маг.-фарм. Захари Винаров е в областта на физикохимията на повърхностите и е насочен към създаване на лекарство-доставящи системи, базирани на мицелни структури на повърхностно-активни вещества (ПАВ). Обект на изследването са добре изучени и широко прилагани в терапевтичната практика медикаменти от клас II на Биофармацевтичната класификационна система. В този клас попадат лекарства с висок пермеабилитет и ниска водоразтворимост. Бионаличността на тези лекарства зависи от степента им на разтваряне, а скоростта им на резорбция се определя от скоростта им на разтваряне. В дисертацията са изследвани механизмите на солубилизация на три лекарства от клас II – прогестерон, даназол и фенофибрат – включени в мицели на 20 ПАВ и факторите, които влияят върху процесите.

Дисертационният труд е написан на 77 страници. Съдържа 4 глави: увод, използвани материали и методи, резултати и дискусия. В допълнение има основни изводи от дисертацията и приноси. Онагледен е с 4 таблици и 33 фигури. Библиографията включва 110 заглавия.

В глава „Увод“ са описани биофармацевтичните аспекти на пероралното въвеждане на лекарствата, дефинирано е свойството разтворимост, разгледан е механизма на разтваряне и методите за повишаване на разтворимостта и скоростта на разтваряне. Подробно е разгледан методът солубилизация чрез ПАВ. Тази част на увода включва добре известна информация и е по-подходяща за учебник, отколкото за дисертационен труд. Литературният обзор е изключително кратък – страница и половина – и включва 24 литературни източника. Липсват химичните структури на

изследваните съединения и количествена информация за разтворимостта им във вода или физиологичен разтвор. Целта е ясно дефинирана и задачите отразяват последователността от изследвания, необходими за осъществяването на поставената цел.

В глава „Използвани материали и методи“ са описани анализите с високо-ефективна течна и газова хроматография за определяне на водоразтворимостта на лекарствата в различни мицели, необходима за изчисляване на солубилизационния капацитет на ПАВ. Описани са и спектрофотометричен метод за определяне на локализацията на лекарствената молекула в мицелите и метод на лазерно светоразсейване за определяне на критична мицелна концентрация (КМК) и размер на мицелите. Прави впечатление, че експериментите в дисертационния труд не изискват скъпа апаратура и химикали, лесноизпълними са, но в същото време дават много ясни резултати, които добре анализирани и интерпретирани водят до ценна информация относно влиянието на различните фактори върху солубилизацията на лекарствените вещества.

Резултатите и тяхното обсъждане са разделени в две глави. В едната е разгледана солубилизацията на прогестерон, а в другата – солубилизациите на фенофибрат и даназол. Систематично е изследвано влиянието на типа на ПАВ (анионно, катионно, нейонно) върху разтворимостта на лекарствата, влиянието на химичната структура на ПАВ върху солубилизационния им капацитет, типа на междумолекулните взаимодействия между ПАВ и солубилизираните лекарства. За прогестерона е намерено, че най-висок солубилизационен капацитет имат йонните ПАВ поради предполагаеми йон-диполни и хидрофобни взаимодействия между солубилизанта и лекарствената молекула. Тези взаимодействия са възможни само, ако молекулата на прогестерона е разположена в палисадния слой на мицела, което се доказва от ефекта на размера на хидрофилната глава на ПАВ върху солубилизационния капацитет.

Резултатите за даназол са сходни с тези на прогестерон поради близките им стероидни структури. Йонните ПАВ показват по-висок солубилизационен капацитет от нейонните. Молекулата на даназола също е разположена в палисадния слой и предполагаемите взаимодействия са йон-диполни и хидрофобни. За разлика от стероидните молекули, ефектите на йонните и нейонните ПАВ върху солубилизацията на фенофибрат са сходни. Локализацията на фенофибрат зависи от типа на ПАВ: в мицели на нейонни ПАВ лекарствената молекула се разполага в хидрофобното ядро, в мицели на йонни ПАВ – в палисадния слой.

Резултатите са ясно и точно анализирани и интерпретирани, изводите следват логично. Бих препоръчала в бъдещи изследвания от този тип да се използва молекулно моделиране за определяне на видовете взаимодействия между молекулите. Молекулните модели дават и по-добра илюстрация на взаимодействията.

Тъй като изводите и приносите на дисертацията ми звучаха еднакво, си позволих да преформулирам приносите в три направления:

- научно-теоретичен принос – установени са механизмите на солубилизация на три полярни, но хидрофобни лекарства и факторите, влияещи върху процесите;

- методичен принос – разработена е методика за определяне на водоразтворимост, солубилизационен капацитет и локализация на лекарствената молекула в мицела, която е универсална и може да се използва като рутинен протокол за избор на солубилизиращ агент при разработване на лекарствени форми за лекарства от клас II;

- научно-приложен принос – разработената методика е приложена върху три лекарства от клас II и получените солубилизати са показали разтворимост, няколко порядъка по-висока от разтворимостта на несолубилизираните молекули.

Трудовете, свързани с дисертационния труд, включват две публикации в списания с IF, съответно в Q2 (20 т.) и Q3 (12 т.), които покриват изискуемите 30 т. за ОНС „Доктор“, съгласно Приложение към чл. 1а, ал. 1 от Правилника за прилагане на закона за развитието на академичния състав в Република България. Забелязани са и 39 цитата на статиите (по Scopus, без автоцитати). Към датата на подготовка на това становище цитатите вече бяха 42.

Познавам Захари лично от студентските му години и следя развитието му в Лабораторията на чл. кор. проф. Николай Денков. Захари е достоен представител на една дългогодишна школа по инженерна химия, изграждана през годините в Химическия факултет от учени като акад. Кралчевски и проф. Денков.

Давам **положителна оценка** на дисертационния труд на Захари Винаров и като член на научното жури убедено предлагам на Факултетния съвет на Факултета по химия и фармация към Софийски университет да му бъде присъдена образователната и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, докторска програма „Технология на лекарствените форми и биофармация“.

10.02.2021 г.
София

Изготвил становището:



(проф. Ирини Дойчинова)