

Авторска справка за оригиналните научни приноси на публикациите на гл. ас. д-р Захари Пенков Винаров

1. Наукометрични показатели и научна дейност

За участие в конкурса са представени 20 научни публикации, 2 книги и 2 научно-популярни статии. Всички научни публикации са отпечатани в списания с импакт фактор (*Journal Citation Reports*, Clarivate®), като преобладаващата част от тях (85 %, 17 от 20) са във водещите списания в областта (Q1 & Q2, *Journal impact factor quartiles*, Clarivate®). Общият импакт фактор е 113, а индивидуалният е 18. Кандидатът е първи автор на обзорна статия в престижното списание *Advanced Drug Delivery Reviews* (IF = 15.47), което се намира на четвърто място от 275 списания с импакт фактор в категория Фармакология и Фармация (Pharmacology & Pharmacy, SCIE). Към момента на оформяне на документите за конкурса, по описаните научни публикации са забелязани общо 319 цитата (без да се отчитат автоцитатите на всички автори). Индексът на Хирш на кандидата е 10 (по данни на Scopus®, Elsevier BV). Кандидатът е първи автор и/или автор за кореспонденция в 70 % 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. Научните резултати са представени като устни доклади или постерни съобщения на 40 национални и международни форума.

През последните две години, Захари Винаров е пост-докторант в групата „Drug delivery & disposition“ на проф. Patrick Augustijns (360+ статии, 14000+ цитата, *h-index* = 66) в католическия университет в град Лювен, Белгия. Изследванията в този период са насочени към разработването на роботизирани методи за биофармацевтични изследвания, съвместно с фармацевтичната компания Janssen Pharmaceutica. Част от резултатите от работата вече се прилагат в компанията, а останалите предстоят да бъдат публикувани.

Кандидатът е член на оперативното ръководство (core-group) и съ-ръководител на работна група 3 – усъвършенствани лекарствени форми (Advanced formulations) в проект COST CA16205 „Европейска мрежа за разбиране на процесите свързани с резорбцията в стомашно-чревния тракт“, www.ungap.eu, включващ над 500 членове от 32 държави. Захари Винаров е член на експертна група 13Н (масла и техни производни, полимери) към Европейската фармакопея (EDQM, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare) и на Американската асоциация на фармацевтичните изследователи (AAPS). Кандидатът е участвал в 19 научни проекта и е бил научен ръководител на 5 студента, включително двама чуждестранни студенти по програма Еразъм.

2. Научни приноси към Технологията на лекарствените форми и Биофармацията

Приносите на кандидата са в три основни области: (1) Подобряване на водната разтворимост на хидрофобни лекарствени вещества чрез солубилизация в колоидни агрегати, (2) Липидни лекарствени форми – помощни вещества, методи за получаване и лекарствено освобождаване и (3) Биофармацевтични методи за изследване на помощни вещества и биоактивни съединения.

Принос (1) е с научно-теоретичен характер, докато приноси (2) и (3) имат научно-приложно естество. Номерацията на публикациите, използвана в текста по-долу, съответства на тази в Приложение 10Б.

2.1. Подобряване на водната разтворимост на хидрофобни лекарствени вещества чрез солубилизация в колоидни агрегати (монография; публикации № 5, 7, 9, 10, 11, 12, 15)

Един от основните проблеми пред модерната фармацевтична индустрия е ниската разтворимост във вода на голяма част от новите лекарствени вещества (ЛВ). Това затруднява тяхното перорално приложение и налага използването на различни методи за подобряване на разтворимостта и оралната бионаличност, както е описано в обзорната публикация № 7.

Проучванията на кандидата са съсредоточени именно върху подобряването на разтворимостта на ЛВ, чрез солубилизация в колоидни агрегати на повърхностно-активни вещества (ПАВ). Системните изследвания на кандидата имат за цел въвеждането на нов, рационален подбор на ПАВ, който се основава на механизмите на солубилизация и на връзката между молекулната структура на ПАВ/ЛВ и солубилизационния капацитет. Установено е, че солубилизационният капацитет на мицелите на ПАВ нараства с увеличаване на дължината на хидрофобната опашка на ПАВ за всички изследвани ЛВ (публикации № 5, 9, 10, 11, 15). Хидрофилната глава на ПАВ също влияе на солубилизацията, като ефектите зависят от вида на взаимодействията между молекулите на ЛВ и ПАВ. Така например, електростатичното привличане между противоположно заредени ЛВ и мицели на ПАВ води до скок в солубилизационния капацитет и образуването на смесени мицели (публикации № 5, 9 и 15). От друга страна, незаредените молекули на ЛВ могат да участват в йон-диполни взаимодействия с мицелите на йонни ПАВ, което също води до повишаване на солубилизацията (публикации № 10 и 11). Изследвана е и солубилизацията на ЛВ в разтвори на природни ПАВ (сапонини), като е установено, че бидесмозидните тритерпенови сапонини подобряват значително разтворимостта на фенофибрат и даназол (публикация № 12).

Захари Пенков Винаров

документи за конкурс за „доцент“ по ПН 7.3 Фармация (Технология на лекарствените форми)

Монографията на кандидата „Солубилизация: фундаментални принципи и биофармацевтични приложения“ надгражда описаните по-горе научни публикации, добавяйки нови данни и сравнения с литературата. Освен че потвърждава заключенията за ролята на хидрофобната опашка и хидрофилната глава на ПАВ за значително по-широк набор от ЛВ, монографията описва и зависимостта на солубилизацията от структурата на ЛВ. Оказва се, че съществува много добра корелация между солубилизацията на ЛВ в мицели на нейонни ПАВ и LogP (коефициента на разпределение октанол/вода) на ЛВ, което е свързано с локализацията на солубилизираното ЛВ в хидрофобното ядро на мицелите. От друга страна, солубилизацията на ЛВ в мицели на йонни ПАВ зависи от водната разтворимост на ЛВ, тъй като в този случай ЛВ се намира в палисадния слой на мицелите. В текста на монографията е описана и солубилизацията на ЛВ при условия близки до тези в човешкия стомашно-чревен тракт (СЧТ), методите за изследване и основните резултати в тази сравнително млада област от науката. Съответно, монографията дава цялостен поглед върху солубилизацията на ЛВ в колоидни агрегати на ПАВ в контекста на Технологията на лекарствените форми и Биофармацията.

Основните приноси на кандидата в това направление са:

Монография – всички дейности характерни за публикуването на монография (подбор на темите, събиране на данни, написване и редактиране на текста и т.н.)

Публикации № 5, 9, 10, 11, 12, 15 – планиране и организиране на изследванията; избор на експерименталните методи; интерпретация на получените данни; написване на първите варианти на ръкописите; редактиране на ръкописите; кореспонденция с издателството.

Публикация № 7 (обзор) – написване на раздел 2.2 „Подобряване на разтворимостта и скоростта на разтваряне“ и раздел 2.3 „Предотвратяване на утаяването“.

2.2. Липидни лекарствени форми – помощни вещества, методи за получаване и лекарствено освобождаване (публикации № 1, 3, 4, 6, 13)

Липидните лекарствени форми са един от модерните подходи за повишаване на оралната бионаличност. Особеностите на липидните форми, ключовата им роля в модерната фармацевтична промишленост и предизвикателствата при тяхното приложение са описани в раздел 4.2 на обзорната **публикация № 3** на кандидата. Един от важните елементи при разработването на липидни лекарствени форми е изборът на липидния носител и размера на капките. В **публикация № 1** на кандидата е изследвано влиянието на тези два фактора върху профила на освобождаване на ЛВ в *in vitro* модел на стомашно-чревния тракт. Установено е, че при дълговерижни триглицеридни масла

Захари Пенков Винаров

документи за конкурс за „доцент“ по ПН 7.3 Фармация (Технология на лекарствените форми)

освобождаването на ЛВ се определя от солубилизацията 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 солубилизацията на ЛВ е систематично изследвана от кандидата (**публикация № 4**). Резултатите за 13 фосфолипиди, 11 мастни киселини и 2 моноглицерида показват ясно, че ненаситените дълговерижни липиди повишават много силно разтворимостта на хидрофобни ЛВ, докато дълговерижните наситени липиди имат пренебрежим ефект. Установен е механизма на наблюдаваните тенденции, а именно, че солубилизацията на ЛВ зависи от образуването на смесени мицели на липидите с жлъчните соли, което пък се контролира от температурата на топене на липида. Направените заключения позволяват рационален подбор на липиди с цел постигане максимална солубилизация на ЛВ в стомашно-чревния тракт.

Тъй като липидите са ключови както за солубилизацията на ЛВ, така и за самото получаване и стабилизиране на емулсиите като лекарствена форма, изследванията на кандидата включват още и определянето на междуфазовите свойства на липид- и протеин-съдържащи природни емулгатори (**публикация № 6**). Резултатите показват, че лизо-фосфолипидите и олеиновата киселина в ензимно-модифициран яйчен жълтък доминират повърхността масло/вода, измествайки яйчните фосфолипиди и протеините от нея. Направените заключения са от значение за подбора на биосъвместими емулгатори (фосфолипиди, протеини) при приготвянето на емулсии във фармацевтичната практика. Друг от приносите на кандидата е свързан с разработването на иновативни методи за получаване на емулсии (**публикация № 13**). Открит е принципно нов подход за получаване на наноемулсии чрез циклично стапяне/втвърдяване на груба емулсия, който освен това може да се използва за получаване на емулсии с несферична форма на капките. Поради големия интерес към наноемулсиите в областта на липидните лекарствени форми, изследванията в това направление продължават в посока получаване на наноемулсии с включено ЛВ и изследване на тяхното поведение в стомашно-чревния тракт.

В заключение, приносите на кандидата в областта на липидните лекарствени форми се простират от методите за приготвяне на липидни форми и подбора на помощни вещества, до механизмите на освобождаване на ЛВ от тези лекарствени форми в човешкия стомашно-чревен тракт.

Захари Пенков Винаров

документи за конкурс за „доцент“ по ПН 7.3 Фармация (Технология на лекарствените форми)

Основните приноси на кандидата в това направление са:

Публикации № 1 и 4 – планиране и организиране на изследванията; избор на експерименталните методи; интерпретация на получените данни; написване на първите варианти на ръкописите; редактиране на ръкописите; кореспонденция с издателството.

Публикация № 3 (обзор) – написване на увода и заключенията; съставяне на първия вариант на ръкописа; подбор на темите, включени в обзора и редактиране на ръкописа (съвместно с проф. Патрик Аугустинс).

Публикация № 6 – разработване на методите за анализ на липиди и протеини; интерпретация на получените данни от анализите; написване на част от първия вариант на ръкописа.

Публикация № 13 – провеждане на част от моделните експерименти, използвани за установяване на механизма на самоемулгиране; интерпретация на данните от експериментите; описание на данните от експериментите и приготвяне на част от фигурите в текста на публикацията.

2.3. Биофармацевтични методи за изследване на помощни вещества и биоактивни съединения след перорален прием (публикации № 2, 8, 14, 16, 17, 18, 19, 20)

Пероралният път на приложение е най-разпространеният и удобен начин за приемане на лекарства. Един от ключовите фактори за действието на пероралните лекарства е оралната им бионаличност, която се определя от скоростта на разтваряне на активното вещество и мембранната му проницаемост. В същото време обаче, динамичната среда в стомашно-чревния тракт (жлъчни соли, ензими, рН) и сложното поведение на модерните лекарствени форми за доставяне на хидрофобни ЛВ (аморфни твърди дисперсии, липидни форми) силно затрудняват предсказването на оралната бионаличност. Биофармацевтичните методи за анализ предлагат решение на този проблем: чрез моделиране на условията в човешкия СЧТ, те позволяват задълбочено изследване на механизмите контролиращи освобождаването, разтварянето и мембранната проницаемост на активното вещество. Подобни модели се използват и за изследване на други процеси от интерес за медицината и фармацията: *напр.* за определяне на биодостъпността (bioaccessibility) на биоактивни вещества и токсини, поглъщани с храната.

Първата стъпка от разработването на един модел на СЧТ е дефинирането на физиологичните параметри (рН, химичен състав, време на престой, ...) в съответните сегменти от СЧТ. В обзорната **публикация № 2** на кандидата са описани подробно параметрите на СЧТ, които влияят на оралната бионаличност, както и степента на тяхната вариация. **Публикация № 20** описва разработването на сравнително сложен *ин витро* модел на СЧТ, който наподобява някои ключови *ин vivo* условия: (1) използва се

Захари Пенков Винаров

документи за конкурс за „доцент“ по ПН 7.3 Фармация (Технология на лекарствените форми)

бикарбонатен буфер за поддържане на рН в чревната фаза от експеримента, за разлика от използваните фосфатни или органични буфери в стандартните биофармацевтични методи, (2) рН нараства от ≈ 6.2 до ≈ 7.5 в чревната фаза, както се наблюдава *ин vivo*, (3) продължителността на експеримента е 4.5 часа, което от порядъка на времето за транзит от стомаха до йеюнума (jejunum) и (4) използват се жлъчни соли, стомашни и панкреатични ензими.

С помощта на разработения нов *ин vitro* модел на СЧТ е изследван ефекта на калциеви йони (**публикация № 14**) и сапонинови екстракти (**публикация № 17**) върху биодостъпността на холестерол. Установено е, че високата концентрация на калциеви йони, както и екстрактът от *Quillaja Saponaria*, намаляват силно биодостъпността на холестерол и на наситени мастни киселини. Резултатите от *ин vitro* модела са валидирани с *ин vivo* експерименти с мишки, които потвърждават тенденциите и показват, че пероралното приемане на екстракт от *Quillaja Saponaria* значително намалява серумния холестерол (**публикация № 16**).

Ин vitro моделът на кандидата е използван също за изследване на ефектите на ПАВ и техните взаимодействия с жлъчните соли в тънките черва върху разтворимостта на ЛВ (**публикация № 8**). Показано е, че нейонните ПАВ не образуват смесени мицели с жлъчните соли и солубилизационният им капацитет намалява постепенно с увеличаване на частта на жлъчните соли в сместа. За разлика от това, солубилизационният 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 солубилизационен капацитет, поради силните взаимодействия между йонните ПАВ и жлъчните соли.

По-опростен вариант на разработения от кандидата модел на СЧТ е използван за изследване на ефекта на помощни вещества, често използвани при липидните лекарствени форми (емулгатори), върху липолизата на триглицериди (**публикации № 18 и 19**). Установено е, че емулгаторите имат три режима на действие: (1) при ниски концентрации, те не влияят на липолизата, (2) при средни концентрации стимулират липолизата и солубилизацията на получените продукти на реакцията и (3) при високи концентрации – не позволяват адсорбцията на ензима върху повърхността на липидните капки и блокират липолизата. Предвид големия ефект на продуктите на триглицеридната липолиза върху солубилизацията на ЛВ (описани в раздел 2.2), изведените заключения са от важно значение при подбора на вида и концентрацията на помощни вещества-емулгатори при приготвянето на липидни лекарствени форми.

В двугодишния период от 01 Октомври 2019 г. до 30 Септември 2021 г., кандидатът работи по проект „Роботизирани методи за цялостно физиологично охарактеризиране на

Захари Пенков Винаров

документи за конкурс за „доцент“ по ПН 7.3 Фармация (Технология на лекарствените форми)

фармацевтичното действие“ с водеща организация Janssen Pharmaceutica, финансиран от Фламандския фонд за Иновации и предприемачество (VLAIO, www.vlaio.be). 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.

Следователно, описаните приноси на кандидата се състоят в разработването на нови биофармацевтични модели за изследване на помощни вещества и биоактивни съединения след перорален прием.

Основните приноси на кандидата в това направление са:

Публикация № 2 (обзор) – написване на увода и заключенията; компилиране на първия вариант на ръкописа; подбор на темите, включени в обзора и редактиране на ръкописа, съвместно с проф. Патрик Аугустинс.

Публикация № 8 – планиране и организиране на изследването; избор на експерименталните методи; интерпретация на получените данни; написване на първия вариант на ръкописа; редактиране на ръкописа; кореспонденция с издателството.

Публикации № 14, 16, 17, 18, 19, 20 – провеждане на основната част от експериментите (съвместно с Лилия Винарова); участие в избора на експерименталните методи; участие в интерпретацията на получените данни; написване на първите варианти на ръкописите.

25 Септември 2021 г.

гр. София

Изготвил:



/гл. ас. д-р Захари Пенков Винаров/