

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Милен Венциславов Димитров, дф

Медицински Университет – София, Фармацевтичен факултет
Катедра „Технология на лекарствените средства с биофармация“

Външен член на **НАУЧНО ЖУРИ**, назначено съгласно Заповед № Р-109-269/18.06.2025г. на Ректора на Медицински Университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“-Варна, в процедура за придобиване на ОНС „Доктор“ в Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна, в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, по професионално направление 7.3. „Фармация“ и докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“,

На дисертационния труд на: ас. маг. фарм. Ивайло Константинов Пехливанов - докторант в редовна форма на обучение в катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, зачислен със заповед № Р-109-547/03.12.2021г.

На Тема: „Самоемулгиращи лекарстводоставящи системи като метод за повишаване на интестиналната проникваемост на натриев алендронат“

С научни ръководители: Проф. Калоян Георгиев, д.ф.н. и Доц. Величка Андонова, д.ф.

ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ПОЛУЧЕНИТЕ МАТЕРИАЛИ

Представеният от ас. маг. фарм. Ивайло Константинов Пехливанов комплект материали е в съответствие с чл. 69 от Правилника за развитие на академичния състав в Медицински Университет „Проф. д-р П. Стоянов“-Варна/27.05.2025.

Дисертационният труд съдържа 140 страници, онагледен с 33 таблици, и 34 фигури. Библиографската справка включва 302 литературни източника. Не съм открил пропуски в приложената от Ивайло Пехливанов документация по процедурата. Декларирам, че нямам общи научни трудове с докторанта.

КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ И КАРИЕРНО РАЗВИТИЕ

Ас. маг. фарм. Ивайло Константинов Пехливанов завършва 8 СОУ „Ал. С. Пушкин“ – с преподаване на чужди езици, гр. Варна, през 1998г. Завършва Медицински Колеж към Медицински Университет-Варна, специалност „пом. фармацевт“- професионален бакалавър през 2001г. Завършва Фармацевтичен Факултет към Държавният Милански Университет на Науките (Facolta' di Farmacia- Universita' degli Studi di Milano – Statale), Милано, Италия, специалност „Фармация“ и квалификационна степен „Магистър по Фармацевтични химия и технологии“ през 2009 г. През 2010 г. полага успешно Държавен изпит във Фармацевтичен Факултет към Държавният Милански Университет на Науките (Facolta' di Farmacia- Universita'

degli Studi di Milano – Statale) за лицензиране за право на упражняване на професията „Фармацевт“, позволяващ вписване в професионалната съсловна организация.

Кариерното развитие на маг. фарм. Ивайло Константинов Пехливанов, като преподавател, започва през февруари 2016г. след спечелен конкурс в Катедра „Фармацевтични технологии“, Факултет „Фармация“, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна, с преподавателска и научно-изследователска работа в област „Технология на лекарствените форми с биофармация“. През 2020 г. придобива специалност по „Технология на лекарствата с биофармация“ във Фармацевтичен Факултет към Медицински университет София. Маг. фарм. Ивайло Константинов Пехливанов е отчислен с право на защита със Заповед Р-109-269/18.06.2025г.

ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Актуалност на тематиката

Предметът на дисертационния труд е изключително актуален и в пълно съответствие с приоритетните направления на научноизследователската дейност в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна. Работата е мултидисциплинарна, съсредоточена върху фармацевтични технологии и фармакология, включително *in vivo* проучване на пероралната бионаличност на NaALD от ДСЕЛДС в урината на мъжки бели плъхове от порода Wistar, като същевременно интегрира и подходи от фармацевтичния анализ.

Настоящият дисертационен труд е насочен към създаването на иновативна в/м/в двойно самоемулгираща се лекарстводоставяща система, с потенциална повишена бионаличност на натриев алендронат при перорално приложение.

Структура на дисертационния труд

Обем и раздели

Дисертационният труд на маг. фарм. Ивайло Константинов Пехливанов е написан на 140 страници, и е онагледен с 34 фигури и 33 таблици. Дисертацията е структурирана в съответствие с възприетите европейски и национални стандарти. Съдържа следните основни раздели: Въведение – 1 стр.; Литературен обзор – 41 стр.; Цели и задачи – 2 стр.; Материали и методи – 17 стр.; Резултати и обсъждане – 40 стр.; Изводи – 1 стр.; Научни приноси – 1 стр.; Библиография – 23 стр. Библиографията обхваща 302 литературни източника. Приложени са и справки за публикации в научни списания, участията в научни форуми и научни проекти и забелязани цитирания, свързани с дисертационния труд.

Литературен обзор

Представеният литературен обзор е логично структуриран, последователен и добре аргументиран. Той обхваща задълбочен анализ на пероралния път за приложение на

лекарствените вещества, като убедително акцентира върху гастроинтестиналните бариери при абсорбцията и механизмите на транспорт. Това показва, че докторантът притежава солидни познания за фундаменталните фармакокинетични принципи.

В следващите раздели обзорът адекватно представя биофармацевтичната класификационна система (БКС) и остеопорозата, като социално значимо заболяване с висока честота сред възрастовата популация. Особено впечатление прави систематичният начин, по който са обосновани мястото и ролята на бисфосфонатите в антиостеопорозната терапия. Докторантът демонстрира способност за критичен анализ, като разглежда както техните фармакокинетични особености, така и потенциалните нежелани лекарствени реакции.

Заслужава да се отбележи подробното представяне на натриевия алендронат – представител на клас III на БКС. Въпреки сложния му профил на абсорбция, той е убедително аргументиран като средство на първи избор в терапията на постменопаузална и глюкокортикоид-индуцирана остеопороза. Този анализ свидетелства за задълбоченото познаване на съвременното състояние на проблема от страна на докторанта.

Обзорът се отличава и с широк обхват в разглеждането на лекарстводоставящите системи. Подробно и аргументирано са представени биокерамичните носители и редица съвременни подходи за подобряване на пероралната абсорбция и редуциране на гастроинтестиналните нежелани ефекти – от използването на абсорбционни подобрители и „Prodrug“ стратегии до интегриране на липозоми, мицели, твърди липидни наночастици, хидрогелове и микроемулсии. Впечатлява, задълбоченото разглеждане на самоемулгиращите се лекарстводоставящи системи. Тук докторантът демонстрира не само познаване на тяхната класификация, състав и механизъм на действие, но и умение да анализира критично стратегиите за оптимизация, включително използването на множествени емулсии и микроемулсии, както и приложението на фазови диаграми за стабилизиране на състава. Това свидетелства за високото му ниво на теоретична подготвеност и ориентация към иновативни научни решения.

Наред с това, подробно са представени методите за приготвяне и охарактеризиране на тези системи, включително съвременните фармакопейни тестове и *in vitro* модели за освобождаване, пермеация и липолиза. Обзорът намира своя логичен завършек в систематизирането на наличните *in vivo* данни, които затвърждават връзката между експерименталните разработки и тяхната практическа клинична приложимост.

<i>Литературният обзор е изчерпателен, логически последователен и методологично аргументиран, базиран на 302 актуални източника, тематично релевантни на изследването, като коректно представя съвременното състояние на проблема. Това свидетелства за сериозна теоретична подготвеност и висока академична култура на докторанта.</i>

Цел и задачи

Целта на дисертационния труд е прецизно дефинирана – разработване на перорална двойно самоемулгираща се лекарстводоставяща система, за повишаване на бионаличността на натриевия алендронат. Задачите, поставени за постигане на тази цел, са точно формулирани и съответстват на изследователската насоченост на труда, като по този начин потвърждават задълбочената компетентност на докторанта в тази област.

Материали и методи

Усвоен и използван е голям набор от изследователски методи. Докторантът борави умело и прилага успешно множество съвременни експериментални методи, като високоефективна течна хроматография, DLS и UV-Vis спектрофотометрия, реологични изследвания-вискозиметрия, класически фармакопейни тестове, ин витро прогнозиране на пермеацията-дифузионна клетка на Франц, „ин vivo“ определяне на перорална бионаличност, статистически методи.

Резултати и дискусия

Получените резултати са представени ясно, стегнато и добре онагледени чрез 34 фигури и 33 таблици, обединени в четири раздела с общо 23 подраздела. В началния етап докторантът разработва и валидира UV-Vis спектрофотометричен метод за количествено определяне на натриев алендронат, който е валидиран по отношение на линейност, точност, прецизност и чувствителност. Проучено е и влиянието на повърхностно-активните вещества върху аналитичния метод, като специално внимание е отделено на влиянието на полисорбат 80 и фосфатите.

В последващите етапи изследванията са насочени към формулиране и оптимизиране на стабилна двойно самоемулгираща се лекарстводоставяща система (ДСЕЛДС) с NaALD. Проучени са разтворимостта и разпределителните коефициенти в различни липиди, критичното хидрофилно-липофилно равновесие, както и възможностите за стабилизиране на вътрешната водна фаза чрез фосфатидилхолин и желатин. Създадени са псевдотрифазови диаграми за определяне на оптимални съотношения на емулгаторите и са разработени стабилни емулсионни системи с подходящи технологични характеристики.

Физичната и термодинамичната стабилност на системите е потвърдена чрез аналитично центрофугиране и метод на разрежданията, а ИЧ спектроскопията доказва липса на несъвместимости между NaALD и използваните помощни вещества. Самоемулгирането на ДСЕЛДС-NaALD протича за около 70 минути и води до образуване на микроемулсии с бимодално разпределение на размерите на капчиците. Реологичните изследвания показват, че

системите проявяват ненютоново, псевдопластично поведение, подходящо за включване в меки желатинови капсули.

Технологичното и биофармацевтично охарактеризиране на включените в капсули ДСЕЛДС включва *in vitro* изпитвания на самоемулгиране, дисперзитет и пермеация през диализна и PermeaPad® биомиметична мембрана. Установено е наличие на ефект на задържане, обуславян от дифузията на NaALD през липидния слой, както и че PermeaPad® мембраната има стопиращ ефект. Независимо от това, при двете моделни системи се постига почти пълна пермеация на NaALD за 5–9 часа. Освобождаването на лекарството следва модела на Корсмейер–Пепас, което потвърждава, че процесът е ограничен главно от ерозията на външния липиден слой.

Потвърдителното, *in vivo* изследване при бели плъхове от порода Wistar, показва, че съставите с фосфатидилхолин показват повишената бионаличност на NaALD, което е в пълно съответствие с резултатите от проведените *in vitro* проучвания.

Прави впечатление умението на докторанта да анализира резултатите и да разкрива сложни причинно-следствени връзки, което е показател за неговото вече формирано изследователско мислене. Представянето и дискутирането на резултатите се отличава с висока прецизност, задълбоченост и аналитичност, като ясно свидетелства за отлична теоретична подготовка и способност за критичен и многопластов научен подход.

Изводи и научни приноси

Формулираните седем извода и шест приноса (един от тях с теоретична насоченост и пет с приложен характер) са представени прецизно и последователно, като се явяват естествено следствие от извършения задълбочен анализ и интерпретация на данните.

Оценка на приносите на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа ясно формулирани и аргументирано представени приноси, обединяващи елементи с научно-теоретична стойност и доминиращо научно-приложен характер.

Най-значимите постижения и приноси на дисертационния труд могат да бъдат представени в следния синтезиран вид:

- ✓ В рамките на настоящия труд за първи път са разработени и охарактеризирани стабилни двойно самоемулгиращи се лекарстводоставящи системи с натриев алендронат (7%, w/w), базирани на кокосово масло, полисорбат 80, сорбитан моноолеат, фосфатидилхолин, желатин и вода, които при дисперсия формират микроемулсии.

- ✓ Разработен и валидиран е UV-Vis спектрофотометричен метод гарантира надеждно количествено определяне на активното вещество в липидна матрица.
- ✓ Чрез прилагане на дифузионен модел с биомиметична мембрана е доказано, че системата осигурява подобрена проникваемост и има предвидимост за *in vivo* поведение.
- ✓ Получените резултати потвърждават потенциала на разработения подход за индустриално мащабиране и последващо интегриране в рутинно производство.

Публикации и участия в научни форуми свързани с дисертационния труд

Резултатите от дисертационния труд на маг. фарм. Ивайло Пехливанов са отразени в 2 пълнотекстови, реални публикации на английски език, индексирани в Scopus и една публикация в научно периодично издание, индексирано в национален референтен списък. Представени са доказателства за 3 участия в научни форуми, 2 национални с международно участие, с постерна и орална презентация и 1 международен, (Белград, Сърбия), с орална презентация. Списъкът с публикациите и научната активност на докторанта е в съответствие с изискванията и отразяват приложението на методиките, както и на резултатите от собствените проучвания и доказва разпространението на научната информация, получена във връзка с него. По публикациите са забелязани и 6 цитирания.

Автореферат

Авторефератът е подготвен в пълно съответствие с нормативните изисквания, характеризира се със стегнато изложение, подходящ обем и успешно синтезира съдържанието на дисертационния труд.

Проектно финансиране

Прави особено добро впечатление обстоятелството, че част от проведените изследвания са осъществени с финансовата подкрепа на проект по Фонд „Наука“ № 22023 „Оценка на фармакокинетични параметри на двойно самоемулгиращи се лекарстводоставящи системи с алендронат натрий за орално приложение“.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на тема: „Самоемулгиращи лекарстводоставящи системи като метод за повишаване на интестиналната проникваемост на натриев алендронат“, с автор ас. маг. фарм. Ивайло Константинов Пехливанов, е актуален, оригинален и съответства на изискванията за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“. Дисертационният труд съдържа научно-теоретични и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република

България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна.

Дисертационният труд показва, че докторанта ас. маг. фарм. Ивайло Константинов Пехливанов притежава теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Представеният дисертационен труд и приложените публикации потвърждават личният принос на докторанта и демонстрират отличните му познания по научната проблематика. Докторантът е усвоил множество съвременни изследователски методи, което му позволява да представи убедително получените резултати, като умело ги анализира и интерпретира за да формулира съответните изводи и приноси.

Предвид гореизложеното, давам своята ПОЛОЖИТЕЛНА ОЦЕНКА за проведеното изследване, представено в рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и ПРЕДЛАГАМ на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘Доктор’ на ас. маг. фарм. Ивайло Константинов Пехливанов по научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.

София,
20.08.2025

/.....

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

проф. милен димитров дф