

РЕЦЕНЗИЯ

От

Проф. Крум Стефанов Кафеджийски, дф

Ръководител Катедра „Фармацевтични Науки“,

Тракийски Университет, Стара Загора

**(Външен член на научно жури въз основа на Заповед № Р-109-
469/03.07.2025г. на Ректора на МУ-Варна)**

ОТНОСНО: Процедура по защита на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“, Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, ПН 7.3. Фармация, по докторска програма „Фармакология (вкл. Фармакокинетика и химиотерапия)“

Тема на дисертационния труд:

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

Автор на дисертационния труд:

маг. фарм. Ивайло Константинов Пехливанов – докторант в редовна форма на обучение в
Медицински университет-Варна

Научни ръководители:

Проф. Калоян Георгиев, д.ф.н. и Доц. Величка Андонова, д.ф.

ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ПРОЦЕДУРАТА

Представеният от ас. Маг. Фарм. Ивайло Константинов Пехливанов комплект документи е в съответствие с изискванията на Правилника за развитие на академичния състав в МУ „Проф. д-р П. Стоянов“ - Варна, Глава II, Раздел IV- Условия и ред за

придобиване на ОНС „доктор“. Той е редовен докторант зачислен със Заповед № Р-109-547/03.12.2021 г. в Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет „Фармация“, с научни ръководители проф. Калоян Георгиев, д.ф.н. и доц. Величка Андонова, д.ф. Ивайло Пехливанов е изпълнил всички изисквания по отношение на редовната докторантура, което е видно от представените документи. Отчислен е с право на защита със Заповед №Р-109-269/18.06.2025 г.

КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ НА КАНДИДАТА

Ивайло Константинов Пехливанов е роден на 24.08.1979 г. в гр. Варна. Той завършва средно образование в 8 СОУ „Ал. С. Пушкин. През 2001 г. се дипломира в Медицински Колеж на Медицински университет — Варна и придобива специалност „пом. фармацевт“- професионален бакалавър. През 2009 г. придобива титла „Магистър по Фармацевтични химия и технологии“ към Фармацевтичния Факултет към Държавния Милански Университет на Науките. През 2020 г. придобива Специалност по „Технология на лекарствата с биофармация“ към Фармацевтичния Факултет на Медицински университет, София. Кариерното развитие на Ивайло Константинов Пехливанов като асистент започва през 2016 г. към катедра „Фармацевтични технологии“ на Медицински университет — Варна, където се занимава с преподавателска и научно-изследователска работа в областта на „Технология на лекарствените форми с биофармация“. През 2021 г. е зачислен като докторант в редовна форма на обучение по докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“, Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на Факултет по Фармация при МУ-Варна със заповед № Р-109-547/03.12.2021 г.

Значимост на темата

Темата на дисертационния труд на маг. фарм. Ивайло Константинов Пехливанов е актуална и е в съответствие с научните направления в Медицински университет — Варна като е в мултидисциплинарна област с основен акцент във фармацевтичните технологии и фармакология. Самият дисертационен труд разглежда разработването на двойно самоемулгираща се лекарстводоставяща система, осигуряваща повишена

бионаличност на натриев алендронат при пероралното му приложение. Проведени са задълбочени изследвания с цел оптимизиране на състава на двойната самоемулгираща се лекарстводоставяща система на натриев алендронат (ДСЕЛДС-NaALD). Също така е извършено технологично и биофармацевтично охарактеризиране на формулираните в твърди желатинови капсули ДСЕЛДС-NaALD. *In vivo* изследвания са също проведени, за да се определи екскретираното количество NaALD в урината на лабораторни животни след перорално приложение на оптимизирани моделни състави на ДСЕЛДС-NaALD.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на маг. фарм. Ивайло Константинов Пехливанов обхваща 140 страници с включени 34 фигури и 33 таблици. Съдържа следните основни раздели: Въведение - 1 стр.; Литературен обзор - 41 стр.; Цели и задачи - 2 стр.; Материали и методи - 17 стр.; Резултати и дискусия - 40 стр.; Изводи - 1 стр.; Научни приноси - 1 стр.; Библиография - 23 стр. като обхваща 302 публикации.

Литературен обзор

Литературният обзор е аргументиран, подробен, актуален и е пряко свързан с темата на дисертационния труд и обхваща анализ на пероралния път на въвеждане на лекарствата, наличните стомашно чревни бариери, както и механизмите на транспорт на ЛВ през клетъчните мембрани. Разгледани са детайлно бисфосфонатните производни като първи избор при започване на антиостеопорозна терапия. Дискутирани са и пътищата на въвеждане на натриев алендронат. По-нататък са разгледани отделните формулационни подходи с цел увеличаване пероралната абсорбция и ограничаване на нежеланите гастроинтестинални ефекти на алендронат. Специално внимание е отдадено на Самоемулгиращите се системи като са разгледани техният строеж, отделните помощни вещества, класификацията им и механизма на самоемулгиране, методите за приготвяне и изследванията за съвместимост между ЛВ и ПВ. В детайли са описани *In vitro* освобождаването, *in vitro* пермеацията през мембрана, както и *in vivo* изследванията върху плъхове.

Цели и задачи

Поставената цел на дисертационния труд е да се разработи в/м/в двойно самоемулгираща се лекарстводоставяща система, осигуряваща повишена бионаличност на натриев алендронат при перорално приложение на лекарствената форма. Тя е ясно формулирана, като поставените задачи за нейното изпълнение съответстват на поставената цел.

Материали и методи

Използван е голям набор от изследователски методи, което показва че докторантът демонстрира задълбочени теоретични познания за същността им. Докторантът борави успешно със съвременни експериментални методи като UV-Vis спектрофотометричен метод за количествено определяне на алендронат натрий включващ и неговото валидиране, определяне на разпределителен коефициент вода/масло (K_{distr}), двуетапна техника на емулгиране за приготвяне на моделните състави на ДСЕЛДС–NaALD. Оценен е и размера на капките на ДСЕЛДС–NaALD след диспергиране и разпределението им по размер с помощта на ZetaSizer, съвместимостта между компонентите на избраните моделни състави чрез FT-IR анализ, както и реологичните им свойства с помощта на вискозиметър. Проведени са и Фармакопейни тестове за контрол на твърди желатинови капсули с включени ДСЕЛДС–NaALD, както и тяхното in-vitro охарактеризиране. Извършено е и изследване на пермеацията на ДСЕЛДС с NaALD чрез дифузионната клетка на Franz (тип 3). Определи се и пероралната бионаличност на NaALD от ДСЕЛДС чрез определяне на количеството на екскретираното лекарство в урината на мъжки бели плъхове. Използван е също и HPLC-UV-Vis метод за качествено и количествено определяне на NaALD в биологични матрици.

Резултати и обсъждане

Проведените собствени изследвания са представени на 40 страници и са онагледени с 33 Таблици и 34 Фигури. Изследванията са базират на логично поставените задачи, както следва:

1. Адаптиране на UV-Vis спектрофотометричен метод за количествено определяне на NaALD, включен в изследваните модели на ДСЕЛДС3, като той е валидиран по

четири основни показателя: линейност, точност, прецизност и чувствителност. По-нататък са изследвани влиянието на polysorbate 80 върху абсорбционните спектри на комплекса ALD/Fe. Резултатите показват, че присъствието на polysorbate 80 в средата може да компрометира приложението на методиката за определяне на NaALD в моделните ДСЕЛДС. Решение на проблема е отстраняването на polysorbate 80 от средата преди анализа.

2. Проведено е оптимизиране на състава на ДСЕЛДС с включен NaALD, като се определя разтворимостта на NaALD в липиди, както и разпределителния коефициент вода/масло (K_{distr}). По-нататък в хода на работата е определено критичното ХЛР на първичната емулсия В/М, както и състава на емулгаторните двойки въз основа на оценка на физичната им стабилност след центрофугиране. В допълнение докторантът умело установява с помощта на псевдотрифазови диаграми оптималното количество на хидрофилен емулгатор към първичната емулсия PE1 в състава на ДСЕЛДС, като допълнително е изследвано влиянието на ПВ върху стабилността на първичната емулсия PE1. В допълнение са определени и съотношенията на вторичния емулгатор към първичната емулсия PE2.
3. Извършено е и определяне на моделни състави на ДСЕЛДС–NaALD, както и оценка на тяхната физична и термодинамична стабилност. Проучена е и съвместимостта на натриев алендронат с избрани помощни вещества в състава на ДСЕЛДС–NaALD.
4. Установи се времето за самоемулгиране на ДСЕЛДС-NaALD, както и размера на капките на дисперсната фаза след самоемулгиране на ДСЕЛДС-NaALD.
5. Определиха се реологичните параметри на ДСЕЛДС-NaALD.
6. Направи се технологично и биофармацевтично охарактеризиране на формулираните в твърди желатинови капсули ДСЕЛДС-NaALD, като са определени равномерността на масата и на дозовите единици на твърдите желатинови капсули, както и времето за самоемулгиране и дисперзитет на включените ДСЕЛДС-NaALD в биомиметични среди.

7. Проведе се и *In vitro* прогнозиране на пермеацията на NaALD от твърди желатинови капсули с включени ДСЕЛДС-NaALD. За тази цел е изследвана дифузията през диализна мембрана, като и през PermeaPad® биомиметична мембрана.
8. Извършени са и изследвания за пероралната бионаличност на NaALD от ДСЕЛДС чрез определяне на количеството на екскретираното лекарство в урината на мъжки бели плъхове от порода Wistar. В допълнение е валидиран HPLC-UV/Vis аналитичния метод за установяване на NaALD в биологични матрици.
9. Проведени са и изследвания за проследяване на пероралната бионаличност на NaALD от ДСЕЛДС чрез определяне на количеството на екскретираното лекарство в урината на мъжки бели плъхове от порода Wistar.

Всички резултати от проведените изследвания са задълбочено анализирани и дискутирани. Особено прави впечатление, че в края на всяка подточка от глава „Резултати и обсъждане“ са направени релевантните изводи с прецизност и задълбоченост от страна на докторанта. В заключение са ясно и точно формулирани изводите, които произтичат от получените резултати от всяка поставена задача в дисертационния труд.

Изводи

Изводите, които произтичат от получените резултати от всяка от поставените задачи са формулирани ясно и точно.

Оценка на приносите на дисертационния труд

Приносите са ясно формулирани и представени като преобладават тези с научно-приложен характер.

Най-съществените приноси на дисертационния труд могат да се обобщат както следва:

1. Формулирани са химично, физично и термодинамично стабилни ДСЕЛДС с NaALD (7%, w/w), базирани на кокосово масло, полисорбат 80, сорбитан моноолеат, фосфатидилхолин, желатин и вода, които се самоемулгират във водна среда (0,1N HCl) до микроемулсии.

2. Валидиран е UV-Vis спектрофотометричен метод за количествено определяне на NaALD, включен в липидно базирани лекарстводоставящи системи, посредством образуване на комплекс с Fe^{3+} .
3. Използваният дифузионен модел с биомиметична мембрана за изследване на пермеацията на NaALD от ДСЕЛДС е подходящ за прогнозиране на поведението на системата *in vivo*.
4. Включен е NaALD в ДСЕЛДС с подобрена проницаемост на лекарственото вещество през биологични мембрани.
5. Разработеният нов подход за включване на NaALD в ДСЕЛДС с подобрена проницаемост на лекарственото вещество през биологични мембрани е подходящ за по-нататъшно мащабиране в индустриални условия.

Публикации и участия в научни форуми по темата с дисертационния труд

Резултатите от дисертационния труд на маг. фарм. Ивайло Пехливанов са отразени в 2 пълнотекстови статии на английски език, едната от които е в списание IMAB с SJP 0,115 (2020), както и в списание Proceedings of science с SJP 0,115 (2023). Публикувана е и статия в официалното научно списание на Медицински университет Варна- Varna Medical Forum. Представени са доказателства за 3 участия в научни форуми: 2 национални и 1 международен (Белград, Сърбия).

Автореферат

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията като в него са включени въведение, цел и задачи, материали и методи, резултати и дискусия. Представените изследвания и обсъждане напълно отразяват основните резултати, постигнати в дисертацията. Изводите съвпадат с тези в дисертационния труд. Включени са и научните приноси, както и списък на публикациите и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд. Самият автореферат включва същността на проблема, проведените изследвания и интерпретация на получените резултати, както и формулирането на съответните изводи и обобщения.

Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният дисертационен труд за придобиване на ОНС "доктор" на маг. фарм. Ивайло Пехливанов, редовен докторант в Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна, отговаря на изискванията, насочен е в специфична интердисциплинарна област и ще представлява интерес за фармацевтичната индустрия.

След като се запознах в детайли с представения комплект материали и документи по процедурата за защита на дисертационния труд на маг. фарм. Ивайло Пехливанов, считам, че темата, обема, получените резултати, направените изводи и формулираните приноси отговарят напълно на изискванията на ЗРАСРБ, ПП ЗРАСРБ, Правилника на Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна за докторска програма, като са и резултат от собствени изследвания и разработки на автора под вещото ръководство на тандема научни ръководители.

Като имам предвид гореизложените аргументи и представения дисертационен труд, давам **ПОЛОЖИТЕЛНА ОЦЕНКА** и препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват за присъждане на **ОНС „доктор“** на маг. фарм. Ивайло Пехливанов по научна специалност **„Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“, професионално направление 7.3. „Фармация“.**

гр. София

28.07.2025 г.

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

/Проф. Крум Стефанов Кафеджийски, дф/