

Становище

от доц. Вилиана Едуардова Гуглева-Русева

**Катедра „Фармацевтични технологии“, Факултет по фармация,
Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна,
вътрешен член на научно жури съгласно Заповед № Р-109-
269/18.06.2025г. на Ректора на Медицински Университет – Варна**

Относно: *Процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация по докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“*

на

Ивайло Константинов Пехливанов – докторант в редовна форма на обучение към Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет по Фармация, Медицински Университет – Варна

на тема

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

с научни ръководители

Проф. Калоян Георгиев, д.ф.н.

Доц. Величка Андонова, д.ф.

Със Заповед № Р-109-269/18.06.2025г. на Ректора на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна съм избрана за член на Научно жури, а съгласно Протокол №1/26.06.2025г. от проведеното първо заседание на Научното жури съм определена да изготвя становище по процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“ от Ивайло Константинов Пехливанов.

Предоставените за конкурса документи са в съответствие със Закона за развитие на академичния състав в република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ

(ППЗРАСБ) и Правилника за развитие на академичния състав (ПРАС) в МУ – Варна и са оформени коректно спрямо процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“ в Медицински Университет – Варна.

Биографични данни на кандидата

Ивайло Константинов Пехливанов е роден през 1979 г. в град Варна. През 2001 г. завършва специалност „Помощник фармацевт“ в Медицински колеж, МУ – Варна, а през 2010 г. се дипломира като магистър фармацевт във Фармацевтичен Факултет към Държавният Милански Университет на Науките. В периода 2010-2016 г. заема длъжността „фармацевт, отговорник лаборатория „стерилни лекарствени форми“, а от февруари 2016 г. е назначен като асистент към Катедра „Фармацевтични технологии“ към Факултета по фармация на Медицински Университет – Варна. През 2020 г. придобива специалност по „Технология на лекарствата с биофармация“, а от декември 2021 г. е зачислен като докторант в редовна форма на обучение в докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ към Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ на Факултет „Фармация“ към МУ – Варна.

Актуалност на темата на дисертационния труд

Повишаването на бионаличността при лекарствени форми за перорално приложение е предизвикателство, тъй като значителна част от новите лекарствени вещества принадлежат към II, III или IV клас на Биофармацевтичната класификационна система (БКС). Пероралното им въвеждане обикновено се свързва с ниска бионаличност, висока интра- и интер вариабилност на плазмените нива и липса на дозова пропорционалност. Съществуват различни подходи за повишаване на пероралната бионаличност като един от все по-популярните е включването на тези молекули в липидни лекарстводоставящи системи. Натриевият алендронат е сред средствата на първи избор, използвани във фармакотерапията на остеопороза (постменопаузална и глюкокортикоид индуцирана). Той е представител на ЛВ от клас III на БКС, притежаващи ниска гастроинтестинална абсорбция поради голямата си водна разтворимост. Също така пероралното му приложение се асоциира с възникването на езофагити, както и с неблагоприятни ефекти върху гастроинтестиналния тракт.

На база гореизложеното, считам, че представеният дисертационен труд засяга актуална и значима тема, свързана с възможността за разработване на иновативна лекарствена форма (самоемулгиращи лекарстводоставящи системи), предназначена да повиши интестиналната проникваемост на натриев алендронат.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд на маг. фарм. Ивайло Пехливанов е много добре структуриран и е изготвен спрямо изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“. Дисертационният труд съдържа общо 140 стр., разпределени в следните раздели: Въведение (1 стр.), Литературен

обзор (42 стр.), Цел и задачи (2 стр.), Материали и методи (18 стр.), Резултати и обсъждане (41 стр.), Изводи (1 стр.), Приноси (1 стр.), Използвана литература (24 стр.), Списък с научни публикации и участия, свързани с дисертационния труд (1 стр.). Дисертационният труд е онагледен с 34 фигури и 33 таблици. Използваните литературни източници са общо 302, от които само 1 е на български език.

В *литературния обзор* докторантът е направил подробен анализ на пероралния път на въвеждане на лекарствените вещества, както и подходите за увеличаване на пероралната абсорбция и ограничаване на нежеланите гастроинтестинални ефекти на натриев алендронат. Направен е общ преглед на заболяването остеопороза и съпътстващата терапия с бисфосфонати. Критично са анализирани състава, методите за приготвяне и охарактеризиране на самоемулгиращи се системи и са упоменати фармакопейните тестове за контрол. Умението на докторанта да анализира и обобщава литературни данни обуславя точното формулиране на *целта* на дисертационния труд – да се разработи в/м/в двойно самоемулгираща се лекарстводоставяща система, осигуряваща повишена бионаличност на натриев алендронат при перорално приложение на лекарствената форма. Поставените за нейното реализиране *задачи* са прецизно формулирани и адекватно отразяват проблема, заложен в темата на дисертационния труд.

Материалите и методите са подходящо подбрани спрямо целта на изследването и изпълнението на поставените задачи. Извършената експериментална работа е детайлно представена. За реализацията на дисертационния труд са проведени множество изследвания – разработен и валидиран е UV-Vis спектрофотометричен метод за количествено определяне на натриев алендронат в моделите, приготвени са моделни състави двойно самоемулгиращи се лекарстводоставящи системи, натоварени с натриев алендронат, като е извършена оценка на термодинамичната им стабилност, времето за самоемулгиране, размера на капките след диспергиране, реологичните им характеристики. Проведени са фармакопейни тестове за контрол на твърди желатинови капсули с включените самоемулгиращи се лекарстводоставящи системи и изследвана пероралната бионаличност на натриев алендронат от разработените носители чрез определяне на количеството на екскретираното лекарство в урината на мъжки бели плъхове от порода Wistar.

Резултатите и обсъждането са добре структурирани и следват поставените задачи, като всички резултати от проведените изследвания са задълбочено анализирани и дискутирани. Получените резултати са онагледени с 27 фигури и 19 таблици, включени последователно в 4 подраздела. Много добро впечатление прави последователността в работата на докторанта – от оптимизиране на състава на двойната самоемулгираща се лекарстводоставяща система с натриев алендронат и последващото ѝ включване в твърди желатинови капсули и технологичното и биофармацевтичното им охарактеризиране, до проведените *in vivo* изследвания върху плъхове от породата Wistar, които се явяват естествен завършек на разработения дисертационен труд. Извън съмнение е личното участие на докторанта в провеждането на експерименталните изследвания и анализа на резултатите.

В резултат на проведените експерименти са формулирани добре дефинирани *изводи*, които отразяват същността на работата. *Приносите* на дисертационния труд са коректно обобщени и са разделени на такива с научно-теоретичен и научно-приложен характер. Най-съществените приноси биха могли да се обобщят както следва:

- За първи път са формулирани химично, физично и термодинамично стабилни двойно самоемулгиращи се лекарстводоставящи системи, натоварени с натриев алендронат (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.
- Валидирано е приложението на UV-Vis спектрофотометричен метод за количествено определяне на натриев алендронат, включен в липидно базирани лекарстводоставящи системи, посредством образуване на комплекс с Fe³⁺.
- Дифузионният модел с биомиметична мембрана за изследване на пермеацията на натриев алендронат от двойно самоемулгиращи се лекарстводоставящи системи е подходящ за прогнозиране на поведението на системата *in vivo*.
- За първи път е разработен подход за включване на натриев алендронат в двойно самоемулгиращи се лекарстводоставящи системи с подобрена проницаемост на лекарственото вещество през биологични мембрани.
- Разработеният подход за включване на натриев алендронат в двойно самоемулгиращи се лекарстводоставящи системи с подобрена проницаемост на лекарственото вещество през биологични мембрани е подходящ за мащабиране в индустриални условия.

Автореферат

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията на нормативната уредба, с адекватен обем (64 стр.) и резюмира удачно съдържанието на дисертационния труд.

Публикации и участие в научни форуми свързани с дисертационния труд

Резултатите от дисертационния труд на маг.фарм. Ивайло Пехливанов са отразени в 3 пълнотекстови публикации, две от които на английски език в списания, индексирани в Scopus – *Journal of IMAB* (SJP 0,115) и *Proceedings of science* (SJP 0,115) и една на български език в списание, индексирано в националния референтен списък – *Varna Medical Forum*. Съобщава се за три участия в научни форуми по темата на дисертационния труд, 2 в България и 1 в чужбина (Белград, Сърбия).

Проектно финансиране

Високо оценявам, че част от изследванията са финансирани чрез проект по Фонд „Наука“ № 22023 „Оценка на фармакокинетични параметри на двойно самоемулгиращи се лекарстводоставящи системи с алендронат натрий за орално приложение“ на Медицински Университет – Варна.

Заключение

Дисертационният труд на маг.фарм. Ивайло Пехливанов „Самоемулгиращи лекарстводоставящи системи като метод за повишаване на интестиналната проницаемост на натриев алендронат“ съдържа оригинални резултати с принос в оптимизиране на лекарственото доставяне на натриев алендронат и напълно съответства на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в република България и Правилника за развитие на академичния състав на Медицински Университет – Варна. Дисертационният труд на маг. фарм. Ивайло Пехливанов показва, че докторантът е усвоил широк набор от изследователски методи и умее да анализира коректно получените резултати.

Предвид гореизложеното, давам своята **ПОЛОЖИТЕЛНА ОЦЕНКА** на дисертационния труд и предлагам на уважаемите членове на научното жури да гласуват **ЗА** присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3 Фармация, докторска програма „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“ на маг. фарм. Ивайло Константинов Пехливанов.

Дата: 05.08.2025 г.

гр. Варна

Изготвил становището

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

/ доц. Вилиана Гуглева-Русева, д.ф./