

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Милен Венциславов Димитров, дф

Заместник Декан по учебната работа за студентите обучаващи се на български и английски език, Медицински Университет – София, Фармацевтичен факултет

Външен член на НАУЧНО ЖУРИ, назначено съгласно Заповед № Р-109-476/18.12.2024г. 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. Йоана Николова Сотирова - докторант в редовна форма на обучение в катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“

На Тема: „Наноструктурни липидни носители с включен екстракт от *Hypericum perforatum* L. за приложение върху кожата и ускорено заздравяване на рани“

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. Йоана Николова Сотирова комплект материали е в съответствие с чл. 69 от Правилника за развитие на академичния състав в Медицински Университет „Проф. д-р П. Стоянов“-Варна/08.07.2024.

Дисертационният труд съдържа 123 страници, онагледен с 17 таблици, и 38 фигури. Библиографската справка включва 387 литературни източника. Не съм открил пропуски в приложената от Йоана Сотирова документация по процедурата. Декларирам, че нямам общи научни трудове с докторанта.

КРАТКИ БИОГРАФИЧНИ ДАННИ И КАРИЕРНО РАЗВИТИЕ

Ас. маг. фарм. Йоана Николова Сотирова завършва Математическа гимназия „Атанас Радев“, гр. Ямбол, Профил: Математика и информатика през 2015г. Придобива специалност „Фармация“- Образователна и квалификационна степен „Магистър“, във Факултет по фармация на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна през 2020г. Кариерното развитие на маг. фарм. Йоана Николова Сотирова, като преподавател, започва през 2021 г. 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 2024 г. придобива специалност по „Технология на лекарствата с биофармация“. Маг. фарм. Йоана Николова Сотирова е отчислена с право на защита със Заповед Р-109-476 от 18.12.2024 г.

ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Актуалност на тематиката

Темата на дисертационния труд е изключително актуална и в съответствие с приоритетните научни направления, разработвани в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна, а докторската работа- мултифасетна и мултидисциплинарна, с основен акцент върху фармацевтичните технологии и фармакология- *in vivo* проучване на ранозаздравяващия потенциал на разработената полутвърда лекарствена форма върху модел на ексцизионна рана при експериментални животни, интегрираща и елементи от фармакогнозия и фармацевтичен анализ.

Дисертационния труд разглежда разработване на наноструктурни липидни носители с включен екстракт от жълт кантарион, предназначени за дермално приложение и ускорено заздравяване на рани.

Структура на дисертационния труд

Обем и раздели

Дисертационният труд на маг. фарм. Йоана Николова Сотирова е написан на 123 страници, и е онагледен с 38 фигури и 17 таблици. Дисертацията е структурирана в съответствие с възприетите европейски и национални стандарти. Съдържа следните основни раздели: Въведение – 1 стр.; Литературен обзор – 37 стр.; Цели и задачи – 2 стр.; Материали и методи – 12 стр.; Резултати и дискусия – 33 стр.; Изводи – 2 стр.; Научни приноси – 1 стр.; Библиография – 26 стр. Библиографията обхваща внушителните 387 публикации. Приложени са и справки за публикации в научни списания, участията в научни форуми и научни проекти свързани с дисертационния труд.

Литературен обзор

Литературният обзор обхваща задълбочен анализ на кожата с нейната анатомична структура и физиологични защитни функции, като се фокусира върху раните и очертава етапите на ранозаздравяването и основните фактори повлияващи този процес.

По-нататък, в него е представена в резюме, характеристика на жълтия кантарион, с фокус върху неговия фитохимичен състав и фармакологични ефекти, ведно с представените исторически сведения и ботаническа характеристика. Специално внимание в литературния обзор е отделено на наноразмерните лекарстводоставящи системи, които по мое мнение се явяват основополагащ център по проведените изследвания и постигнатите положителни резултати.

Адекватно и пълно е отразена и информацията по отношение полутвърдите лекарствени форми за приложение върху кожа, в тяхното многообразие, възможности и предизвикателства при приложение.

Литературният обзор е изчерпателен, аргументиран, обхваща 387 литературни източника, които са актуални, свързани с темата на дисертационния труд и точно отразяват моментното състояние на проблема, което показва и добрата теоретична подготовка на докторанта.

Цел и задачи

Целта на дисертационния труд е ясно и точно формулирана– разработване на наноструктурни липидни носители с включен екстракт от жълт кантарион богат на НР, предназначен за дермално приложение и ускорено заздравяване на рани.

Поставените задачи за нейното изпълнение, са поставени точно и ясно и съответстват на поставената цел, което показва, че докторантът познава задълбочено изследвания проблем.

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 ELS методи, рентгеноструктурен анализ, ATR-FTIR анализ, трансмисионна електронна микроскопия, текстурометрия, вискозиметрия. Оценен е антивирусния ефект (цитотоксичност, инфекциозен вирусен титър, ефект върху вирусната репликация, вирусцидно действие, влияние върху вирусната адсорбция) и антимикробната (антибактериална и противогъбична) активност на NLC и HP-NLC. Проведено е *in vivo* проучване на ранозаздравяващия потенциал на бигел съдържащ екстракт от жълт кантарион, богат на НР и с бигел

съдържащ HP-NLC и определен антиоксидантния статус (антиоксидантен капацитет и степен на оксидативен стрес).

Резултати и дискусия

Получените резултати са представени, стегнато, ясно и добре онагледени с 21 фигури и 11 таблици, включени последователно в 4 раздела, обхващащи, общо 13 подраздела.

За получаване на екстракт от жълт кантарион, богат на хиперфорин (HP), докторантът се насочва към класическия подход на мацерация, който допълнително модифицира, с цел ограничаване на влиянието на светлината и атмосферния кислород, в процеса на екстракция. Акцент в тази част на докторската работа се явява използването на валидиран HPLC-UV протокол с отлична линейност и висока чувствителност (граница на количествено определяне на HP 1,0 µg/ml) за качествен и количествен анализ на HP в получените екстракти, както и проследеното влияние на солватомодула върху екстракционния добив.

По-нататък в хода на работата, докторантът разработва и охарактеризира двадесет състава на натоварени наноструктурни липидни носители, при използване на високоскоростна хомогенизация и последваща ултрасонификация, с цел оценка на влиянието на състава и експерименталните условия върху техните характеристики.

Проведено е изследване за определяне на среден размер, индекс на полидисперсност и зета потенциал, които се явяват важни параметри по отношение на избора на оптимални състави, за по-нататъшна работа. В допълнение, докторантът установява влиянието на експерименталните условия (скорост на хомогенизиране, продължителност на ултразвукова обработка и температура на ултрасонифициране) върху стабилността и физикохимичните характеристики на предложените NLC състави, с цел подбор на оптималните наноносители, в които да бъде натоварен богат на HP екстракт от жълт кантарион.

На избраните и натоварени с богат на HP екстракт от жълт кантарион системи са извършени и допълнителни анализи за определяне на форма и вътрешна морфология (TEM), степен на кристалност (XRD), ефективност на натоварване и екстракт-липидни взаимодействия (ИЧ).

Изследваните липидни наносуспензии натоварени с богат на HP екстракт от жълт кантарион са оценени и за антивирусна активност, като първоначално е определен нетоксичният концентрационен обхват, като след това, последователно са оценени ефекта върху вирусната репликация, вирусоцидното действие, влиянието върху

вирусната адсорбция и антимикробната им ефективност. Доказано е, че установеното антимикробно действие на HP-NLC наносуспензиите се дължи изцяло на натоварения в тях екстракт, а не на някой от структурните им компоненти.

В допълнение, натоварването на богат на HP екстракт от жълт кантарион в наноносители води до повишаване на стабилността на HP, съединение характеризиращо се с изключително ниска химична стабилност, което е още едно доказателство за практическия принос на разработения дисертационен труд.

Разработването на полутвърда лекарствена форма (бифазен хидрогел), като носител на определената за оптимална, в резултат на проведените изследвания липидна наносуспензия HP-NLC4 натоварена с екстракт от жълт кантарион, богат на HP и нейното охарактеризиране се явява естествено продължение и надграждане на проведените вече изследвания, като предоставя възможност за завършване на цикъла за разработване на лекарствен продукт за кожно приложение, като същевременно дава възможност да се преодолеят някои технологични затруднения свързани със свойствата на наносуспензията. Приготвените моделни бигелове са оценени по показателите външен вид, хомогенност на разпределението на двете фази, pH, физична стабилност, механични свойства-размазваемост, твърдост, кохезивност, адхезивност, реологични свойства.

Проведените *in vivo* проучвания, посредством ексцизионен ранев модел, на ранозаздравяващия потенциал на определената за оптимална, в резултат на проведените изследвания, крайна лекарствена форма (HP-NLC-BG2) се явяват естествен завършек на разработения дисертационен труд и трасира пътя към потенциално приложение на разработената форма в клиничната практика.

В динамика е проследено и ранозаздравяването, посредством визуално наблюдение и фотографичане на раневите области. Оценен е плазмения антиоксидантен статус, антиоксидантен капацитет и степен на оксидативен стрес, като от получените резултати може обосновано да се предположи, че антиоксидантния ефект на разработената лекарствен форма се осъществява предимно чрез свързване на свободните радикали.

Отлично впечатление, прави умението на докторанта да анализира и интерпретира получените резултати и сложни зависимости, което ми дава основание да считам, че тя е вече изграден изследовател.

Обсъждането на получените резултати в раздела „Резултати и дискусия“ е направено с разбиране, прецизност и задълбоченост, което показва отличната

теоретична подготовка на докторанта, както и способността и да мисли мултифасетно, аналитично и критично.

Изводи и научни приноси

Изводите /седем на брой/ и приносите /седем на брой- пет с научно-теоретичен характер и два с научно-приложен характер / са адекватно формулирани и са логична агрегация от задълбочения анализ и интерпретиране на получените данни.

Оценка на приносите на дисертационния труд

Приносите на дисертационния труд, ясно формулирани и коректно представени, с преобладаващ научно-теоретичен характер, но включващи и такива с научно-приложен характер.

Най-съществените приноси на дисертационния труд могат да бъдат обобщени по следния начин:

- ✓ Изведен е оптимален липиден състав и установени експериментални условия за получаване на стабилни наноструктурни липидни носители (NLCs)
- ✓ За първи път NLCs, включително и базирани на глицерил бехенат и бадемово масло/масло от пореч, са натоварени с екстракт от жълт кантарион, богат на HP (> 40%).
- ✓ Разработен е оптимален по отношение на среден размер и разпределение по размер на частиците, зета потенциал, степен на кристалност, ефективност на натоварване, физична стабилност, *in vitro* антимикробна ефективност и антивирусно действие NLC носител на богат на HP екстракт от жълт кантарион
- ✓ За първи път бигел е ползван като полутвърд носител за дермално приложение на NLCs, включително и на такива, натоварени с богат на HP екстракт от жълт кантарион.
- ✓ Формулиран е бигел, базиран на желирана с полуксамер 407 HP-NLC4 нанодисперсия, масло от пореч и сорбитан моностеарат, с оптимални за приложение върху кожата механични и реологични характеристики.
- ✓ Разработен е оригинален протокол за получаване на екстракт от жълт кантарион с високо съдържание на HP (> 40%)
- ✓ Приготвена е иновативна полутвърда лекарствена форма – комбинация от бифазен гел и NLCs (желирана с полуксамер 407 липидна нанодисперсия и

масло от пореч, структурирано със сорбитан моностеарат), за дермално приложение на богат на НР екстракт от жълт кантарион.

Публикации и участия в научни форуми свързани с дисертационния труд

Резултатите от дисертационния труд на маг. фарм. Йоана Сотирова са отразени в 2 пълнотекстови, реални статии на английски език, едната от които е в списание Gels с IF 5.0 (2023), по JCR на Clarivate analytics, а другата в списание Scripta Scientifica Pharmaceutica- официално научно списание на Медицински университет – Варна. Представени са доказателства за 3 участия в научни форуми, 2 национални и 1 международен (Малмьо, Швеция). 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.

Автореферат

Авторефератът е написан съгласно изискванията на нормативната уредба, в стегнат вид, с адекватен обем и резюмира удачно съдържанието на дисертационния труд.

Проектно финансиране

Отлично впечатление прави фактът, че проучванията на основата на които е оформен дисертационният труд са получили финансова подкрепа от фонд „Наука“ на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на тема: „Наноструктурни липидни носители с включен екстракт от *Nupercicum perforatum* L. за приложение върху кожата и ускорено заздравяване на рани“, с автор ас. маг. фарм. Йоана Николова Сотирова, е актуален, оригинален и покрива 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. Йоана Николова Сотирова 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 и познания по научната проблематика. Докторантът е усвоил и голям брой съвременни изследователски методи, което и 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. Йоана Николова Сотирова по научна специалност „Фармакология (вкл. фармакокинетика и химиотерапия)“.

София,
27.01.2025

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

/...../
проф. Милен Димитров, дф

