

РЕЦЕНЗИЯ

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
ПЛОВДИВ
Вх. № Р-4722/1 07 JUN 2021 г.

от доц. Стефка Николова Иванова-Титева, дф
Факултет „Фармация“ – Медицински университет, Плевен

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
професионално направление: 7.3 Фармация

докторска програма: „Технология на лекарствата и биофармация“

Автор: Яна Жекова Гвоздева

Форма на докторантурата: редовна/самостоятелна подготовка

Катедра: „Фармацевтични науки“

Тема: „ПОДХОДИ ЗА МАСКИРАНЕ ВКУСА НА ЕНАЛАПРИЛ МАЛЕАТ В
ДИСПЕРГИРАЩИ СЕ В УСТАТА ТАБЛЕТКИ ЗА ДЕТСКАТА ПРАКТИКА“

Научен ръководител: Професор Маргарита Касърва – Трайкова, дф – катедра
„Фармацевтични науки“

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният от докторантката комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Раздел I, Чл.70 (1) от Правилника за академичното развитие в Медицински университет-Пловдив, 2021г. и включва изискваните документи.

Приложените документи удостоверяват съответствието на обучението на докторанта с изискванията на ЗРАСРБ и Правилника на МУ-Пловдив. Те потвърждават личния принос на докторанта при разработването и публикуването на резултатите.

Във връзка с дисертацията са приложени 4 броя публикации, 12 участия в научни форуми.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Яна Жекова Гвоздева е родена на 14.02.1990 година. През 2009 год. завършва езикови гимназия с профил немски език в гр. Пловдив, а през 2015 год. висшето си образование, специалност Фармация във Фармацевтичен факултет при Медицински университет - Пловдив. Същата година след успешно издържан изпит е назначена за асистент по Технология на лекарствените форми и биофармация във Фармацевтичен факултет при МУ Пловдив. През 2020 год. придобива специалност по Технология на лекарствата с биофармация. През февруари 2019 год. е зачислена за докторант на самостоятелна подготовка по докторска програма „Технология на лекарствените форми и биофармация“ с тема на дисертационния труд: „Подходи за маскиране вкуса на еналаприл малеат в диспергиращи се в устата таблетки за детската практика“.

Докторантката участва активно в преподавателската и научноизследователска дейности на катедрата, Взема участие в разработване на научноизследователски проекти, обучителни семинари, осъществява мобилности по програма „Еразъм“, участва в конференции и др.

Притежава добри организационни умения, отлична компютърна грамотност, владее писмено и говоримо английски език и немски език.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Представеният дисертационен труд на ас. Яна Жекова Гвоздева е посветен на един от актуалните и нерешени в технологичната практика проблеми свързани с разработване на подходящи за педиатричната практика перорални лекарствени форми. Поставената цел на дисертационния труд, разработване и охарактеризиране на диспергиращи се в устата таблетки с еналаприл малеат с подобрени вкусови качества е насочена към решаване на често срещащи се затруднения в гериатрията и педиатрията, свързани с преглъщането и не винаги възможност за постигане на добре прикрит неприятен вкус и мирис на лекарствените вещества. Избраният технологичен подход да бъдат изследвани диспергиращи се в устата таблетки (orodispersible tablets), сравнително нова група таблетна лекарствена форма, с която се цели освен подобрен комплайънс на пациента, значително да се повиши разтворимостта, абсорбцията, бионаличността и клиничния ефект на лекарственото вещество в сравнение с конвенционалните лекарствени форми, определя безспорно научния и научно-практически принос на разработваната тема. Въз основа на поставената цел са конкретизирани точно и ясно и задачите на дисертационния труд. На базата на обширен литературен обзор, включващ конкретна информация за съвременното равнище и новите решения на изследванията в технологията на диспергиращи се в устата таблетки са изведени правилно и задачите на дисертационния труд, насочени към изпълнение на поставената цел: изследване на възможностите за максимално прикриване на горчивия вкус на еналаприл малеат с помощта на физикохимични и технологични методи - включване на еналаприл малеат в полимерни комплекси по метода на преципитация и в полимерни микрочастици получени чрез емулсионна техника с изпаряване на разтворителя и разпръсквателно сушене, структурно-морфологично и физикохимично охарактеризиране на приготвените модели микрочастици, оценка на степента на маскиране горчивия вкус на еналаприл малеат чрез *in vitro* изпитване в изкуствени среди и изпитване върху опитни животни и здрави доброволци, получаване на полизахариди от природни източници - ленено семе и дюлево семе с цел използването им като разпадащи помощни вещества в състава на диспергиращи се в устата таблетки, разработване на модели на диспергиращи се в устата таблетки с максимално маскиран горчив вкус на еналаприл малеат, разработване и валидиране UV-спектрофотометричен метод за количествено определяне на еналаприл малеат за целите на експерименталните изследвания.

4. Познаване на проблема

Докторантката е отлично запозната с проблема, както до известните в науката факти, така и до нерешените проблеми. Потвърждение на това, че целта и задачите са поставени точно и ясно е представения аналитичен и изчерпателен обзор, който отразява много добре равнището на поставения за разрешаване проблем. В теоретичната обзорна част на дисертацията в логическа последователност и много добре интерпретиране на литературните данни на база 165 литературни източника са разгледани терапевтичните и технологични аспекти при избора на лекарствена форма за деца и възможностите за включване на еналаприл малеат в диспергиращите се в устата таблетки като подходяща лекарствена форма за детската практика. Направен е подробен анализ на методите за получаване на диспергиращи се в устата таблетки, като особено внимание докторантката обръща на използването на природните

полизахариди като супердезинтегранти. Направен е критичен анализ на най-често използваните технологични методи и подходи за маскиране на горчивия вкус на лекарствените вещества в диспергиращи се в устата таблетки и на методите за оценка на вкуса.

5. Методика на изследването

За решаване на поставената цел и задачи докторантката използва голям набор от прецизно подбрани съвременни спектрални и физикохимични методи. Разработен и валидиран е UV-спектрофотометричен метод за количествен анализ на еналаприл малеат в среда - изкуствен стомашен сок с рН 1,2 и среда - изкуствена слюнка – буфер с рН 6,8. Прецизно са определени технологичните условия на използваните методи за маскиране вкуса на еналаприл малеат: метод на преципитация, метод на емулсионна техника с изпаряване на разтворителя и метод на разпръсквателно сушене. С помощта на оптична и сканираща електронна микроскопия, Beckman coulter particle size analyzer, инфрачервена спектрофотометрия, рентгенова прахова дифрактометрия, диференциален термичен и термогравиметричен анализ са определени технологичните характеристики на получените полимерните микрочастици: добив, натоварване и ефективност на включване, форма и морфология на частиците, среден размер и разпределение на частиците по големина, съдържание на влага. Проведени са изследвания за определяне на възможно химично взаимодействие между лекарственото вещество и използваните помощни вещества, определено е физичното състояние на лекарственото вещество в полимерните частици. С помощта на използвания набор от *in vitro* и *in vivo* методи е направена комплексна оценка на вкуса на полимерни частици с еналаприл малеат, използвана като основа за избор на най-подходящия метод за прикриване на горчивия вкус на еналаприл малеат.

Проведени са задълбочени изследвания за получаване и технологично охарактеризиране на сухи екстракти от семена на лен (*Linum usitatissimum*, Linaceae, L.) и семена от дюля (*Cydonia oblonga*, Rosaceae) по метода на разпръсквателно сушене с цел използването им като супердезинтегранти в диспергиращи се в устата таблетки.

Много добро впечатление прави подробният коментар и изводите на получените експериментални данни. За аргументираното научно интерпретиране на резултатите има заслуга и натрупания опит на докторанта в резултат на осъществено съвместно сътрудничество с катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“ при МУ- Пловдив и Институт по минералогия и кристалография на БАН. Част от изследванията са осъществени в Технологичен център по спешна медицина Пловдив.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд на Яна Гвоздева е оформен много добре и включва съдържание, списък на използваните съкращения, увод, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, изводи, научни приноси и използвана литература, списък на публикациите и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд. Написан е общо на 140 страници, в които са включени 49 фигури, 35 таблици. Библиографията съдържа 165 литературни източници.

Експерименталните изследвания са проведени в строга последователност, следвайки изпълнението на поставените задачи и включват:

1. Избор на метод за маскиране вкуса на еналаприл малеат чрез включването му в лекарство-полимерни комплекси. Проведени са задълбочени изследвания за изясняване влиянието на концентрацията на полимерите и методите за приготвяне - преципитационен

метод, емулсионна техника с изпаряване на разтворителя разпръсквателно сушене, върху морфологичната и физико-химична характеристика на получените модели частици с еналаприл малеат и тяхното максимално обективно оценяване по отношение на маскирането горчивия вкус на лекарственото вещество с помощта на подходящо подбрани методи - *in vitro* изпитване в среда, имитираща изкуствена слюнка и изпитвания върху опитни животни и здрави доброволци.

За всеки от използваните методи за приготвяне на лекарство-полимерни комплекси на еналаприл малеат са изведени оптимални състави, характеризиращи се с най-добри вкусово-маскирани свойства, добив и среден размер на частиците.

Независимо от използвания метод е установена промяна във физичното състояние на еналаприл малеат- полимерните частици – преминаване от кристалната структура в аморфна.

Не са установени химични взаимодействия между лекарственото вещество и използвания полимер и допълнителните помощни вещества.

Изведени са условията на използвания метод на преципитация в системата полимер Eudragit EPO[®] и лекарственото вещество-еналаприл малеат. Проучено е влиянието на съотношението полимер-лекарствено вещество върху физико-химичните и технологични характеристики на получените полимерни комплекси. Установени са ниски стойности на натоварване и ефективност на включване на еналаприл малеат в полимерните комплекси, наличие на голямо количество свободно, несвързано лекарствено вещество и незадоволително вкусово маскиране

При метода на емулсионна техника с изпаряване на разтворителя при изведен оптимален състав на микрочастиците еналаприл малеат : Eudragit EPO[®] : етилцелулоза (0.2 : 0.27 : 0.53) независимо от високия добив на получените микрочастици и значително подобряване на вкусовото маскиране при по-високо съдържание на етилцелулоза, получените ниски стойности за ефективност на включване на еналаприл малеат в полимерните микрочастици, ги прави неподходящи за изпълнение на поставената цел на дисертационния труд.

Проведени са задълбочени изследвания за приготвяне на еналаприл малеат - Eudragit EPO[®] - микрочастици с помощта на метода на разпръсквателното сушене, при опитно установени оптимални параметри на процеса на сушене. Установени са оптималните съотношения между полимер-лекарствено вещество за получаване на микрочастици със сферична форма, гладка повърхност, висок добив и висока ефективност на включване, при задоволителни стойности за натоварване с еналаприл малеат. Доказано е предимството на метода на разпръсквателно сушене в сравнение с метода на преципитация и метода на емулсионна техника с изпаряване на разтворителя, както по отношение на характеристиките на получените полимерни микрочастици, така и по отношение на маскиране на вкуса.

На базата на избрания метод на разпръсквателно сушене е изведен оптимален модел на еналаприл малеат - Eudragit EPO[®] микрочастици, подходящ за включване в състава на диспергиращи се в устата таблетки, предназначени за детската практика.

2. Научен и практически интерес представляват резултатите от проведените технологичните проучвания за възможностите за използване на полизахариди получени от растителни субстанции като източници на полизахариди богати на слюзни вещества - семена от лен (*Linum usitatissimum*, *Linaceae*, *L.*) и семена от дюля (*Cydonia oblonga*, *Rosaceae*) като супердезинтегранти в диспергиращи се в устата таблетки. Изведени са условията и параметрите на процеса на разпръсквателното сушене за получаване на сухи екстракти, от ленено семе и семена от дюля и са проучени основните им технологични характеристики – форма, големина и раз-пределение по големина на частиците, реологични свойства, индекс на набъбване. На база на изведени оптимални състави на сухите екстракти на семена от дюля и лен характеризиращи се с частици със сферична форма, малки размери (4,36 µm до 27,41 µm) и висок индекс на набъбване е доказана възможността за използването им като разпадащи помощни вещества в диспергиращи се в устата таблетки.

3. Проведени са задълбочени технологични изследвания на процесите на приготвяне и охарактеризиране на модели диспергиращи таблетки съдържащи оптимално изведен състав на лекарство – полимерни микрочастици и сухи екстракти от ленено семе и дюлево семе. Установено е влиянието на вида и концентрацията на полизахаридите върху времето за разпадаемост на таблетките и свързаните с него показатели - време за омокряне на таблетките и степен на омокряне. На базата на сравнителни резултати получени за модели таблетки съдържащи референтни супердезинтегранти - натриев нишестен глюколат и соев полизахарид е изведен оптималния технологичен модел на диспергиращи таблетки с еналаприл малеат-полимер микрочастици, характеризиращи се с добре маскиран вкус и предпоставка за бъдещата реализация на таблетна лекарствена форма за деца.

В часта Изводи на дисертацията са формулирани общо 6 извода, които са логично свързани и произтичат от проведените изследвания и получените резултати:

1. Разработеният и валидиран спектрофотометричен метод осигурява точен и възпроизводим количествен анализ на еналаприл малеат в изкуствена слюнка без ензими (pH 6,8) и изкуствен стомашен сок без ензими (pH 1,2).
2. Получените чрез преципитация комплекси на еналаприл малеат и Eudragit EPO[®] показват незадоволително маскиране на горчивия вкус независимо от изследваните съотношения полимер-лекарствено вещество, постигнатите добиви и размера на частиците.
3. При използване на емулсионната техника с изпаряване на разтворителя за получаване на микрочастици с еналаприл малеат и Eudragit EPO[®] с високи добиви и оптимални размери на частиците е необходимо включване на втори структурообразуващ полимер с хидрофобна природа – етилцелулоза. Постигнатото задоволително вкусово маскиране е резултат от ниската ефективност на включване на еналаприл малеат в микрочастиците.
4. Установени са подходящи параметри на процеса на разпръсквателно сушене за получаване на еналаприл малеат - Eudragit EPO[®] микрочастици. Получените микрочастици се характеризират с оптимални физикохимични и структурно-морфологични показатели и подобрени вкусови качества.
5. Изведени са оптимални условия за получаване на сухи екстракти от семена на дюля (*Cydonia oblonga*, *Rosaceae*, *Mill.*) и лен (*Linum usitatissimum*, *Linaceae*, *L.*) за приложение като супердезинтегранти в състава на диспергиращи се в устата таблетки.
6. Предложен е перспективен модел на диспергиращи се в устата таблетки с постигнато вкусово маскиране на еналаприл малеат и оптимални технологични и биофармацевтични свойства.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Основните постижения на разработения дисертационен труд са систематизирани и обобщени много добре и могат да се оценят както следва:

Научно-приложни приноси:

1. За първи път е проучен потенциалът на Eudragit EPO[®] за вкусово маскиране на еналаприл малеат чрез методите на преципитация, емулсионна техника с изпаряване на разтворителя и разпръсквателно сушене.

2. Предложен е модифициран метод за разпръсквателно сушене на Eudragit EPO[®] с воден носител (0,1 M HCl) за подобряване на условията на технологичния процес и елиминиране използването на органични разтворители.
3. За първи път са изведени оптимални параметри за получаване на сухи екстракти, съдържащи полизахариди от семена на лен (*Linum usitatissimum*, *Linaceae*, *L.*) и дюля (*Cydonia oblonga*, *Rosaceae*, *Mill.*) чрез разпръсквателно сушене и е доказан техният потенциал като разпадащи помощни вещества в диспергиращи се в устата таблетки.
4. Предложен е оптимален модел на детска лекарствена форма - диспергиращи се в устата таблетки, съдържащи микрокапсулиран в Eudragit EPO[®] еналаприл малеат и сух екстракт от ленено семе като супердезинтегрант.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Представени са 4 публикации, които отразяват резултатите от дисертацията. Всички статиите са публикувани в научни списания, от които едно международно (*Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*) с **IF=1.198**. Във представените публикации Яна Гвоздева е първи автор, което потвърждава личното участие на докторантката в проведените изследвания и тяхното публикуване.

Забелязани са 3 броя цитирания, от които 2 в списания реферирани в Scopus.

Общ брой точки на докторанта по група показатели $\Gamma = 37,5$

Минимални изисквани точки по група показатели Γ за придобиване на научна степен „Доктор“ в област 7. Здравеопазване и спорт, съгласно ЗРАСРБ са 30.

Представени са материали за 12 участия в научни форуми свързани с темата на дисертацията, от които 4 на международни конгреси и конференции, 5 доклада са изнесени на национални конференции и 3 доклада на национален конгрес с международно участие.

9. Лично участие на докторантката

Проведените проучвания, получените резултати и подробния анализ въз основа, на който са формулирани изводите и приносите са дело и лична заслуга на докторанта.

10. Автореферат

Авторефератът е написан на 64 страници, съдържа 28 фигури, 21 таблици и има много добро техническо оформление. По структура и съдържание отговаря на общоприетите изисквания и отразява точно извършените проучвания, постигнатите резултати, изводите от тях и основните приноси.

11. Критични забележки и препоръки

Критични забележки и препоръки по дисертацията са споделени с докторантката предварително и са взети предвид.

12. Лични впечатления

Личните ми впечатления от асистент Яна Гвоздева са много добри. Прецизна и точна в работата си, с много добра теоретична и практическа подготовка и доказани творчески възможности и перспективи за бъдещи приноси в научноизследователската работа.

13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Разработването на лекарствени форми за детската практика и търсене на рационални технологични решения представлява предизвикателство и възможности за реализиране в фармацевтичната практиката разработената таблетна лекарствена форма за деца с еналаприл малеат - диспергиращи се в устата таблетки. Интерес за бъдещи изследвания представляват и сухите екстракти от семена на лен и дюля, съдържащи висок процент слузни вещества и тяхното използване не само като разпадащи помощни вещества в диспергиращи се в устата таблетки, но и за получаване на полимерни микрочастици за маскиране на вкусовите качества на лекарствените форми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

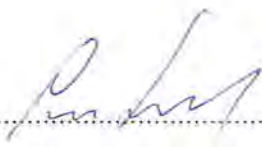
Дисертационният труд *съдържа научно-приложни резултати, които представляват принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Пловдив.

Наукометричния анализ показва, че общият брой точки на докторантката надхвърля минималните изисквани точки за придобиване на научна степен „Доктор” в област 7. Здравеопазване и спорт, съгласно ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантката Яна Гвоздева **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Технология на лекарствата и биофармация като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на Яна Жекова Гвоздева в докторска програма по Технология на лекарствата и биофармация.

25.05.2021 г.

Рецензент: 

(Доц. Стефка Титева, дф)