МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
ПЛОВДИВ
Вх. № Р-4608 / 03 JUN 2021 г.

СТАНОВИЩЕ

от проф. Николай Георгиев Ламбов, дф – Фармацевтичен факултет, МУ-София

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен **„доктор"**

Професионално направление: *7.3. Фармация*

Докторска програма: *Технология на лекарствените форми и биофармация*

Автор: Яна Жекова Гвоздева

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Фармацевтични науки, Фармацевтичен факултет, МУ-Пловдив.

Тема: „Подходи за маскиране на вкуса на еналаприл малеат в диспергиращи се в устата таблетки за детската практика"

Научен ръководител: проф. Маргарита Касърова-Трайкова, дф, Фармацевтичен факултет, МУ-Пловдив.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в пълно съответствие с Чл.70 (1) от раздел I - Придобиване на ОНС „доктор" от Правилника за академичното развитие в Медицински Университет - Пловдив, 2021 . Документите са изготвени прецизно и включват цялата необходима информация.

Докторантката е приложила 4 броя публикации.

Асистент Я.Гвоздева се е дипломирала във Фармацевтичния факултет на МУ-Пловдив през 2015 г. като „магистър фармацевт". Същата година е назначена за асистент в катедра „Фармацевтични науки" на Фармацевтичния факултет, МУ-Пловдив. През 2020 г. придобива специалност по „Технология на лекарствата с биофармация".

Ас. Я.Гвоздева е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка по докторска програма „Технология на лекарствата и биофармация" през 2019 г. (заповед № Р-388/11.03.2019 г. на Ректора на МУ-Пловдив), а през 2021 г. е отчислена с право на защита (заповед Р-555/20.04.2021 г. на Ректора на МУ-Пловдив.) Като докторантка е участвала в образователен проект „Докторант-2" в МУ-Пловдив.

Ас. Гвоздева е участвала в разработването на 1 национален научен проект и 2 вътрешно университетски научни проекта.

Обучавала се е неколкократно по програма Еразъм във водещи европейски университети (Виена, Братислава, Истанбул) и е участвала в специализирани семинари (Fot expo, Eudragit), което безспорно е допринесло за нейната много добра професионална подготовка в областта на фармацевтичната технология.

Владее отлично английски и немски език.

2. Актуалност на тематиката

Темата на дисертационния труд е определено актуална и значима за фармацевтичната и клинична практика. Създаването на специфични лекарствени форми за деца е изключително важно за постигането на висока ефективност и сигурност на терапията. В тази връзка разработването на бързодиспергиращи се в устата таблетки (ODT) представлява особен интерес, защото съчетават предимствата на твърдите лекарствени форми с възможността за безпроблемен прием при децата. Освен постигането на много бързо разпадане (под 3 мин.), сериозен технологичен проблем се явява коригирането на неприятния вкус на активните вещества, особено притежаващите горчив вкус.

Именно разрешаване на тези проблеми при конкретно лекарствено вещество – еналаприл малеат е целта на представения дисертационен труд.

3. Познаване на проблема

Литературният обзор и направения в него анализ показват задълбочено познаване на особеностите и проблемите свързани с разработването на бързоразпадащи се таблетки за орално приложение и прикриване на горчивия вкус на активните вещества, както и подходите за разрешаването им по технологичен път. Това личи и при избраната методика на изследванията и проведените проучвания, обобщаването и анализа на получените резултати.

4. Методика на изследването

Безспорно избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и решаване на задачите, свързани с нея. Интересен и удачен е подхода за получаване микрочастици като възможност за прикриване на горчивия вкус на активното вещество. Методите за тяхното получаване, както и тяхното химично, физико-химично и биофармацевтично охарактеризира са правилно подбрани, съвременни, прецизно и точно описани и гарантират изпълнението на най-високо ниво на поставената цел и задачи. Удачен е и подхода за използването като „супер" дезинтегранти на сухи растителни екстракти.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Представеният ми за становище дисертационен труд е написан на 140 страници и е онагледен е с 49 фигури и 35 таблици. Специално искам да отбележа изключително доброто му оформяне.

Структурата на дисертацията е в пълно съгласие с Процедура за придобиване на ОНС „доктор" в МУ – Пловдив, Правилник на МУ от 2021г. и включва изискваните основни раздели: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, изводи, приноси, използвана литература и приложения.

Въведението е кратко, но умело въвежда към тематиката на изследователската работа очертавайки особеностите при приготвянето на детски лекарствени форми за перорално приложение и свързаните с това проблеми.

Литературният обзор е написан компетентно. Богатия литературен материал (165 литературни източника) основно от последните 10 години е творчески оценен, при което ясно

се показва, както много доброто познаване на проблематиката от докторантката, така и възможностите й да анализира и обобщава.

Материали и методи. Всички те са съвременни, прецизно и точно описани и гарантират изпълнението на поставената цел и задачи.

Това се отнася, както за получаване на микрочастиците с еналаприл малеат, които са добре подбрани и гарантират получаването на възпроизводими резултати, както и тяхното охарактеризиране, при което са използвани най-съвременни химични и физикохимични методи - сканираща електронна микроскопия (SEM), прахова рентгенова дифракция (XRD), инфрачервена спектроскопия (FTIR), термичен анализ (TG-DTA) и „ин виво" методите за изследване на вкуса.

Резултати и обсъждания. Проведените изследвания могат да се групират в следните три основни направления:

1.Проведени са изследвания по получаване и охарактеризиране на полимерни микрочастици с еналаприл малеат осигуряващи прикриване на горчивия вкус на активното вещество при използването на три основни метода на приготвяне - преципитация, емулсионна техника с последващо изпаряване на разтворителя и разпръсквателно сушене. Изследвани са серия модели с различни съотношения еналаприл малеат : полимер (Eudragit EPO®). При получените по метода на преципитация комплекси не се постига задоволителен ефект, независимо от количествените съотношения. При емулсионната техника едва след допълнителното включване на втори структурообразуващ полимер (етилцелулоза) се получават микрочастици с правилна форма и подходящи размери. При тях се постига задоволително прикриване на вкуса, но това е за сметка на много ниската ефективност на включване. Най-добри резултати се получават по модифицирания метод на разпръсквателно сушене, позволяващ елиминиране на органичния разтворител. Получените полимерни микрочастици с Eudragit EPO® (съотношение активно вещество : полимер 1:6) се характеризират с оптимални технологични (среден размер 9.10 μm, натовареност 13.39 %, ефективност на включване 95.41 %), биофармацевтични (количество освободен еналаприл в слюнката 1.81 % и в стомашния сок 78.33 % на 150 мин.) и органолептични свойства.

2. Получени са сухи растителни екстракти от водни извлеци от семена на лен и дюля. Изследвано е влиянието на температурата при мацерацията, както и параметрите на режима на сушене върху получените добиви. Съдържанието на полизахариди в екстрактите осигурява високи индекси на набъбване (семена от лен – 67% и дюля – 79 %), което е предпоставка за успешно използване като „супер" дезинтегранти при приготвянето на таблетки;

3. Приготвени са таблетни лекарствени форми за приложение в устата по метода на директно таблетиране, при които са варирани вида и количеството на включените сухи екстракти от ленено и дюлево семе (0.5% - 2 %). Установено е, че най-ниската концентрация осигурява най-бързо разпадане (50 – 60 s). В резултат на проведените изследвания като оптимален модел е определен съдържащият 0.5 % полизахариди от ленено семе характеризиращ се с много бързо разпадане (50 s), свързана с много бързото омокряне (20 s) и висока степен на омокряне (23.1 %), освобождаващ 92 % в рамките на 45 мин. По оценка на доброволците той се характеризира и с най- добро прикриване на горчивия вкус.

Изводи. Направените изводи са коректни и отразяват пълно и точно получените резултати.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката: Научните и научно-приложните приноси на дисертационния труд се свеждат до:

1. Установени са възможностите за маскиране на горчивия вкус на еналаприл малеат при включване в полимерни микрочастици с Eudragit EPO®, получени по модифициран метод на разпръсквателно сушене при елиминиране на органични разтворители;

2. Изведени са оптимални параметри за получаване на сухи растителни екстракти от ленено и дюлево семе по метода на разпръсквателно сушене и е доказана възможността за приложението им като „супер" дезинтегранти в диспергиращи се в устата таблетки;

3. Предложен е оптимален модел на бързо диспергиращи се в устата таблетки (50 s) за педиатрията на базата на вкусово коригирани полимерни микрочастици с еналаприл малеат и сух екстракт от ленено семе като дезинтегрант, с много добри технологични, биофармацевтични и органолептични свойства.

При обобщаване на постигнатите резултати може да се направи извода, че е налице реална възможност за внедряване в практиката на създадената лекарствена форма с енаприл малеат за приложение в педиатрията. Приложеният подход при разработването й може да се прилага и при създаването на бързо разпадащи се твърди дозирани лекарствени форми за приложение в устата и с други проблемни активни вещества.

Библиографията е оформена прецизно и съгласно изискванията.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторантката

Получените резултати от изследванията са отразени в **4** публикации, **2** от които в международни научни списания – **1** в реферирано списание (*Folia Medica*) и **1** в списание с импакт-фактор (*Die Pharmazie – Int.J.Pharm.Sci.* IF=1.198). Публикуваните статии отразяват значителна част от експерименталните изследвания включени в дисертацията.

Общият брой точки на докторантката получени от реализираните публикации е 37.5 при минимално изискване от 30 точки по ЗРАСРБ за научната степен „Доктор".

Представени са доказателства за общо 3 цитирания на две от публикациите. Две от цитиранията са в списания, реферирани в Scopus.

Дисертантката е представила свой изследвания свързани с разработката на дисертационния труд на **12** научни форума – **4** международни (Унгария, Гърция и Германия) и **8** в България, от които 2 на английски език.

Ас. Гвоздева е участвала в 1 вътреуниверситетски проект по темата на дисертационния труд.

Определено считам, че основната част от изследванията свързани с получаването на еродиспергиращи се таблетки с енаприл малеат, тяхното детайлно технологично и биофармацевтично охарактеризиране са лично дело на дисертантката. Предвид комплексния характер на изследванията част от тях са проведени в сътрудничество със специалисти от други

звена, които Гвоздева коректно споменава, но и при тях считам, че тя има водеща роля и нейния личен принос, както при тяхното планиране, така и при дискусията на получените резултати е значителен.

Нямам значими критични бележки. Направените от мен бележки в хода на обсъждане на дисертационния труд предимно от технически характер и по-отношение на някои от обобщенията са взети в предвид от докторантката и отразени в окончателния вариант на дисертацията. Те не променят цялостната ми положителна оценка на дисертационния труд.

7. Автореферат

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията на Правилника на МУ-Пловдив и отразява адекватно съдържанието на дисертационния труд. В него са представени основните резултати получени при проведените изследвания и направените обобщения и заключения. Изводите и научните приноси съвпадат напълно с посочените дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд ***съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален 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 Правилника на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантката Яна Гвоздева притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по докторска програма „Технология на лекарствените форми 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 анализираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и напълно убедено предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор" на Яна Жекова Гвоздева по докторска програма „Технология на лекарствените форми и биофармация".

19.05.2021 г. **Изготвил становището**: .....

/проф. Николай Ламбов, дф/