



## СТАНОВИЩЕ

от доц. Пламен Димитров Кацаров, дф  
Катедра по фармацевтични науки, МУ-Пловдив

Относно процедура по защита на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, по докторска програма „Технология на лекарствените форми и биофармация“.

*Автор:* Николай Станчев Захариев

*Форма на докторантурата:* редовна

*Катедра:* Катедра по фармацевтични науки, Фармацевтичен факултет, МУ-Пловдив

*Тема:* Наноразмерни носители за насочена доставка на лекарства за противотуморна терапия

*Научен ръководител:* доц. Бисера Пиличева, дф, МУ-Пловдив

Становището е изготвено в изпълнение на Заповед № Р-1175/16.04.2024 г. на Зам. Ректор НИД на Медицински университет – Пловдив (Съгласно заповед № Р-3580/05.12.2023 г.) и протокол от I-во заседание на Научното жури от 19.04.2024 г.

### Общо представяне на процедурата и на докторанта

Представеният комплект материали е в съответствие с изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-Пловдив, и включва всички необходими документи.

Николай Захариев придобива магистърска степен по Фармация през 2017 г. от МУ-Пловдив. След спечелен конкурс през 2018 г. той става асистент в Катедра по фармацевтични науки, където участва в преподаването по „Технология на лекарствените форми и биофармация“. Със заповед на Ректора на МУ-Пловдив № Р-2060/17.12.2021 г., Н. Захариев е зачислен за редовен докторант с тема на дисертационен труд „Наноразмерни носители за насочена доставка на лекарства за противотуморна терапия“, а със заповед на Зам. Ректор НИД на МУ-Пловдив № Р-1019/01.04.2024 г. той е отчислен с право на защита.

Докторантът е участвал в обучителни семинари, свързани с усвояване на нови методи за анализ - школа по електронна микроскопия (2019 г.), защита и хуманно отношение към опитните животни, използвани за научни или образователни цели (2022 г.), като провежда и следдипломно обучение в специалност „Технология на лекарствата с биофармация“.

Николай Захариев се включва активно както в преподаването, така и в научно-изследователската дейност на катедрата, за което свидетелства участието му в 5 научни

проекта, 2 национални научни програми, 1 образователен проект, 17 национални и международни конференции и семинари. Впечатление прави високата му публикационна активност – за последните три години с негово участие са реализирани 11 публикации в реферирани в Scopus списания, 3 от които са по тематиката на дисертационния труд и са приложени към комплекта документи.

#### **Актуалност на тематиката**

Дисертационният труд има за цел проектиране на наноразмерна лекарствена система за насочена доставка на цитостатици, която да се характеризира с подобрена безопасност и повишена терапевтична ефективност. Считаю, че тематиката е изключително актуална и значима предвид социалната значимост на раковите заболявания и безспорните терапевтични предимства на наночастиците, които през последните години са едно от основните направления във фармацевтичната технология. Разработването на иновативни лекарствени носители, които да осигурят таргетиране на цитостатици в прицелните туморни клетки и тъкани е едно от основните предизвикателства пред съвременната онкология, свързано със стремежа към ограничаване проявята на нежелани лекарствени реакции и гарантиране на максимален противотуморен ефект.

#### **Познаване на проблема**

Литературният обзор и направените в него анализи показват задълбочено познание на особеностите и проблемите, свързани с конвенционалното приложение на цитостатици и разработването на наноразмерни лекарство-доставящи системи като подход за постигане на подобрена терапия. Подробно са разгледани предимствата на стимули-чувствителните нано-носители и в частност рН-зависимите полимери, които са отличени като предпочитан материал за постигане на насочено освобождаването на включения в тях лекарствен товар към туморните тъкани или клетки. Добре обоснован е изборът на природния биоразградим и биопоносим полимер казеин, като логично са анализирани и възможните подходи за повишаване ефективността на лекарствено включване и постигане на модифицирано освобождаване чрез омрежване на протеина и/или включването му в полиелектролитен комплекс. Детайлно е разгледан методът на нано-разпръсквателно сушене – неговите основни принципи и технологични фактори, което е предпоставка за успешното проектиране на лекарствена система с желани характеристики. Използваната библиография е изчерпателна и включва 232 литературни източника.

#### **Методика на изследването**

Избраната методика дава възможност напълно да бъде реализирана поставената цел, като включва логически свързани етапи на изследване – определяне на оптимални условия за получаването на казеинови наночастици, последвано от включване на моделното лекарствено вещество в тях и функционализиране на формулираните структури посредством добавяне на втори полимер – фукоидан. Усвоени и правилно приложени са

статистически модели на експериментален дизайн ( $3^2$  пълен факториален дизайн и  $3(k, p)$  частичен факториален дизайн), които позволяват прецизна оценка на технологичните променливи при разработване на наночастиците и извеждане на оптимални производствени параметри. За решаване на поставените задачи докторантът използва голям набор от съвременни методи за анализ, включващ сканираща и трансмисионна електронна микроскопия, инфрачервена спектроскопия, динамично светлоразсейване, прахова рентгенова дифракция, термогравиметричен и диференциален термичен анализ, RP-HPLC-UV анализ, диференциална сканираща калориметрия, флуоресцентна спектроскопия. Получените лекарствени системи са охарактеризирани и чрез *in vitro* постановки за разтваряне и оценка на цитотоксичност, като е приложена и *ex vivo* методика за изследване на ефекта на моделното лекарство и наночастиците върху спонтанната съкратителна активност на гладко мускулни препарати.

#### **Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите**

Структурата на представения дисертационен труд напълно отговаря на изискванията в Правилника на МУ-Пловдив за придобиване на ОНС „Доктор“, като съдържа всички основни раздели: въведение; литературен обзор; цел и задачи; материали и методи; резултати и обсъждане; изводи; приноси; библиография; приложения. Написан е на 156 страници, онагледен е с 50 фигури и 20 таблици. Литературният обзор показва отлично познаване на литературата, добра теоретична основа на докторанта по проблематиката на дисертацията и способност умело да анализира научна информация. Целта на дисертационния труд е ясно формулирана, като за реализирането ѝ са определени 8 конкретни и правилно дефинирани задачи. Използваните материали и методи са детайлно и коректно описани, което гарантира получаването на точни и възпроизводими резултати. Резултатите са дискутирани компетентно и задълбочено, с умело аргументирани заключения. Собствените резултати представляват най-обемната част от дисертационния труд. Те са представени на 60 страници и са илюстрирани с 37 фигури и 17 таблици. Докторантът представя 8 извода, които са изчерпателни и са изведени на база на получените резултати. Приносите на дисертационния труд са правилно формулирани и са предимно с научно-приложен характер. Като най-значим принос може да се изтъкне проектирането на иновативна даунорубицин-доставяща наноситема на базата на казеин и фукоидан, както и изследването въздействие на даунорубицин върху спонтанната съкратителна активност на гладко-мускулни препарати от корпусната част на стомаха на морско свинче.

#### **Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Резултатите от дисертацията са докладвани в 3 реферирани в Scopus публикации, с което са изпълнени наукометричните изисквания за присъждане на ОНС „Доктор“. Трябва да се отбележи високият импакт фактор и квантил на списанията, в които е публикувал докторантът (Polymers IF 5.0; Q1; Pharmaceutics IF 5.4; Q1), както и големият брой

цитирания до този момент (14 цитата в списания, реферирани в Scopus). Нещо повече, на базата на разработената лекарствена система е регистриран полезен модел, което е безспорно свидетелство за актуалността и значимостта на представената разработка. Докторантът е първи автор и в трите публикации, както и в представените 6 участия в международни и национални научни форуми, което е доказателство за личния му принос в изследването, анализа и обобщаването на резултатите от дисертационния труд.

#### **Автореферат**

Представеният автореферат е в обем от 70 страници с включени 17 таблици и 41 фигури. Той точно и ясно отразява получените резултати и приноси на дисертационния труд като напълно отговаря на изискванията заложиени в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-Пловдив.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд на Николай Захариев на тема „Наноразмерни носители за насочена доставка на лекарства за противотуморна терапия“ отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени в МУ-Пловдив.

Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката. Докторантът Николай Захариев притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „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 рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’ на Николай Станчев Захариев по докторска програма „Технология на лекарствените форми и биофармация“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация.

Заличено на основание  
Чл.5 §1, б. “В” Регламент (ЕС)2016/679

14.05.2024 г.

Изготвил становището

(~~д-р~~ Пламен Кацаров, дф)