

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Александър Борисов Златков, дфн,
преподавател в Катедра по фармацевтична химия, Фармацевтичен факултет,
Медицински Университет – София, определен за член на научно жури на
основание чл. 4, ал 1 и 2, ЗРАСРБ, Решение на Факултетния съвет на факултет
„Фармация” при МУ – Варна и заповед на Ректора № Р-109-120/21.03.2022 г.

Относно: дисертационен труд за придобиване на ОНС "доктор" в Област на
висшето образование 7. *Здравеопазване и спорт*, професионално направление:
7.3. *Фармация* и докторска програма: *Фармацевтична химия*

Тема: "Нови стратегии за качествения и количествен анализ на Nitrofurал и
неговите нови производни"

Автор: маг.-фарм. Соня Йорданова Иванова, редовен докторант по докторска
програма „Фармацевтична химия”, зачислена със заповед №
Р-109-62/01.02.2019 г. към катедра Фармацевтична химия при
Фармацевтичен факултет, МУ – Варна.

Научен ръководител: доц. Светлана Георгиева, дф.

I. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в
съответствие с Чл. 69 от Правилника за развитие на академичния състав в МУ –
Варна от 15.09.2020 г. и включва следните документи:

- ✓ Заявление до Ректора за разкриване на процедура по защита;
- ✓ Автобиография с подпис на докторанта;
- ✓ Копие на диплома за завършено висше образование
образователно-квалификационна степен ОКС „Магистър“ с приложението
към нея;
- ✓ Заповед за зачисляване;
- ✓ Протокол от проведен изпит за докторски минимум;
- ✓ Протокол от КС с положително решение за готовността за защита;
- ✓ Заповед за отчисляване с право на защита;
- ✓ Декларация за оригиналност;
- ✓ Списък с публикациите, свързани с темата на дисертационния труд (не
по-малко от 3 публикации) с подпис на докторанта;
- ✓ Копие на публикациите, свързани с темата на дисертационния труд

- ✓ Декларация за достоверност на представените документи
- ✓ Декларация за регистрация на профили в научни бази данни

Докторантката е приложила 4 (четири) научни публикации, от които 1 (една) в списание с IF и 3 (три) в реферирани научни издания, всички свързани с темата на разработеният дисертационен труд.

Бележки и коментар по документите нямам.

Соня Йорданова Иванова е родена на 24.08.1992 г. в гр. Варна. Завършва висшето си образование по специалност „фармация” с ОКС „магистър” през юни 2017 г. във факултет „Фармация” при МУ-Варна. Със Заповед № Р-109-62/01.02.2019 г. е зачислена като редовен докторант в област на Висшето образование „7. Здравеопазване и спорт”, професионално направление: „7.3. Фармация”, докторска програма: „Фармацевтична химия” с научен ръководител доц. Светлана Георгиева, дф към катедра Фармацевтична химия на факултет „Фармация” при МУ-Варна. Със Заповед № Р-109-120/21.03.2022г. е отчислена с право на защита до една година.

II. Кратка характеристика на структурата на дисертацията

Представеният дисертационен труд е написан на 110 страници от които 1 страници въведение, 32 страници литературен преглед, 1 страница цели и задачи, 10 страници експериментална част, 42 страници резултати и обсъждане, 1 страници изводи, 1 страница приноси, 15 страници литература. Работата включва 6 таблици и 72 фигури.

III. Актуалност и дисертабилност на разработката

Темата на разработения от докторантката ас. С. Иванова дисертационен труд е актуална и дисертабилна, предвид същественото влияние на полиморфизма върху някои физични и физикохимични свойства на редица лекарствени молекули и от там върху бионаличността на същите. Често спонтанни полиморфни преходи могат да доведат до силно намаляване или дори загуба на фармакологичната активност, каквито примери са посочени от дисертантката.

От друга страна целенасоченото получаване на определена полиморфна форма може да бъде един от подходите за повишаване бионаличността на съответните препарати при равни други условия.

В този смисъл търсенето на нови производни с подобрени фармакокинетични свойства и редуцирани странични ефекти чрез целенасочено получаване на стабилни полиморфни форми е напълно обосновано.

IV. Критичен анализ на дисертационния труд

Литературният обзор (общо 32 страници) е оформен на базата на 240 литературни източника на латиница. Литературният обзор показва добрата осведоменост на докторантката по разработвания проблем, написан е стегнато и с разбиране, но същевременно е обстоен и отразява теоретичните основи на анализа и доказването на полиморфизма като цяло. Отделено е подобаващо внимание на химията на нитрофурановите производни, химическата им стабилност и характерните им фармакологични ефекти. Все пак възниква въпроса защо избора на обект за изследване е насочен към нитрофурановите производни, като се има предвид, че те не намират широко приложение в последните години, а конкретно Niflural се използва основно за лечение на тропическо заболяване, несрещащо се в България.

Целта на дисертационния труд, коректно обусловена от направения литературен обзор, е поставена ясно и точно, макар и подразделена на три части. За реализирането и са набелязани 9 конкретни **задачи**, формулирани точно и в логическа последователност.

Методика на изследването

В разделът **Експериментална част**, дисертантката е изложила подробно описание на използваните в настоящия научен труд методики. Начинът им на представяне показва, че дисертационният труд е разработен чрез подходящо и правилно подбрани методи, позволяващи постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд. Разработени и приложени са методично добре конструирани синтетични, аналитични (основно спектрални), микробиологични методи и *in vitro* експерименти върху култивирани специфични клетъчни линии. Методологията не поражда съмнение и е предпоставка за получаването на дискутираните по нататък коректни резултати.

Характеристика и оценка на собствените изследвания и приносите

В частта „**Резултати и обсъждане**” Иванова детайлно описва получените експериментални резултати и паралелно с това представя критичното им обсъждане. В работата ясно се очертават четири дяла. Първият от тях е посветен на синтеза и спектралното охарактеризиране на различни полиморфни форми на Niflural. Много подробно са разгледани трептенията на функционалните групи. За по-пълно идентифициране на трептенията е приложена математическа деконволуция на спектрите и статистическа обработка на резултатите. Наред с това е проведен изчислителен анализ за намиране на енергетичния минимум на наличните конформации.

Структурното охарактеризиране на новополучените съединения е извършено коректно с използване на съвременни инструментални методи. Представена е детайлна интерпретация на FTIR спектрите, която изцяло

потвърждава предложените структури. Използвани са съвременни методи за изследване на получените кристални модификации. Съгласен съм с направените изводи относно позицията на amidните протони в спектрите и тълкуванията на разликите в вълновите числа, регистрирани за някои групи. Считаю обаче, че тези изводи е по-добре да бъдат подкрепени с теоретични изчисления, предвид ниските стойности на тези девиации. Заснетите UV-vis спектри доказват активността на съединенията в UV спектъра и наличието на абсорбционни максимуми, притежаващи аналитична стойност.

Това намира приложение в следващия дял от работата на дисертантката, който условно ще нарека „аналитичен”. В него е представен разработените от Иванова аналитични методи:

- Качествен фотоколориметричен метод базиран на взаимодействие на Niflural с реактива на Гибс (2,6-дихлорохинон-4-хлороимид);
- Електрохимичен микроанализ на Niflural в присъствие на тринатриев аминопентацианоферат(II) ;

И двата метода имат предимно теоретичен характер, особено вторият, като независимо от твърдението на дисертантката за лесна адаптируемост и приложимост в качествения и количествения анализ те са далеч от същата. Най-малкото поради обективни трудности при евентуалното им валидиране.

Третият дял от изследванията на дисертантката е посветен на синтез и охарактеризиране на производни на Niflural. Приложени са разнообразни подходи за синтезирането им, вкл. реакцията на Зандмайер. Съединенията са коректно охарактеризирани посредством инструментални методи. Прави впечатление умелото използване на разнообразни синтетични подходи в изследователската работа на докторантката.

В последният, четвърти, дял на разработките на дисертантката са отразени резултатите от проведените изследвания върху потенциалната антимикробна активност на новополучените съединения спрямо щамове *St. aureus* и *E. coli*. Резултатите показват наличие на антимикробна активност, почти съизмерима с тази на Niflural. Проведени са и експерименти за определане на фото- и цитотоксичността на новополучените съединения, като резултатите показват липса на такива.

Изводите (7 на брой) са адекватни и коректно отразяват резултатите от проведените изследвания.

V. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Във връзка с дисертацията са публикувани 4 научни статии, като в една от публикациите маг.-фарм. Иванова е водещ автор. Няма данни части от дисертационния труд да са представени на национални и международен научни

форуми От направения критичен прочит на представената дисертация и свързаните с нея публикации личи, че формулираните приноси и получените резултати до голяма степен са лично дело на докторантката.

По отношение тези наукометрични показатели, дисертантката напълно покрива изискванията за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”, залегнали в Правилника на МУ – Варна. Докторантката не представя справка за цитиране на представените научни публикации. Направената справка в Scopus показва, че статията, публикувана в Journal of Molecular Structure вече е цитирана 1 път през 2021 г.

VI. Автореферат

Авторефератът (общ обем 53 страници) е направен според изискванията и отразява точно и в достатъчна степен съдържанието на дисертационния труд.

VII. Критични забележки и препоръки

Както отбелязах по-горе, твърдението за лесна адаптируемост и приложимост в качествения и количествен анализ на предложените аналитични методи на този етап е твърде смело. Съгласен съм обаче, че в теоретично отношение в тях има рационалност.

Дисертантката е представила план за бъдещи изследвания, които се явяват логично продължение на нейните творчески търсения. Това показва нейните виждания за бъдещо развитие, което искрено адмираiram.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Трудът е написан на добър научен език, печатни и граматични грешки в текста почти няма. Като цяло дисертационния труд засяга актуална от теоретична гледна точка тема. Поставените цели и задачи са изпълнени успешно, а докторантката е усвоила и използвала редица съвременни синтетични, аналитични и микробиологични методи.

Дисертационният труд съдържа главно научно-теоретични резултати, които представляват оригинален принос в изследванията върху полиморфизма при лекарствените продукти и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна. Представените материали и дисертационни резултати съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Варна за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантката маг.-фарм. Соня Йорданова Иванова притежава необходимите теоретични знания и

професионални умения и демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Предвид гореизложеното, 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 маг.-фарм. Соня Йорданова Иванова в докторска програма по Фармацевтична химия.

София.

25 май 2022 г.

Рецензент:


(проф. Ал. Златков, дфн)