

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Пламен Тодоров Пейков, доктор,

избран за член на научното жури със Заповед № Р 109-295/25.09.2019 г. и за рецензент с Протокол № 1/26.09.2019 г. за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ на ас., маг. фарм. Надя Василева Агова, докторант на самостоятелна подготовка, по докторска програма „Фармацевтична химия“, област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ и професионално направление 7.3. „Фармация“, на тема „Получаване и охарактеризиране на бексаротенови производни с потенциална биологична активност“.

МУ-Варна, Фармацевтичен факултет, катедра “Фармацевтични науки и фармацевтичен мениджмънт“.

Ас. Надя Агова е родена през 1991 г. Завършва гимназия „П. Яворов“ в гр. Петрич през 2010 г. Придобива образователната и квалификационна степен „Магистър фармацевт“ във Фармацевтичен факултет, МУ-Варна през 2015 г. Трудовият стаж на ас. Агова започва през 2016 г. с конкурс като асистент във Фармацевтичен факултет, МУ-Варна, с преподавателска и научно-изследователска работа в област „Фармацевтична химия“. През 2019 г. придобива специалност по „Анализ на лекарствени продукти“ в МУ-София.

Дисертационният труд съдържа 157 страници, 27 таблици и 70 фигури. Цитирани са 132 литературни източника, от които 21 от последните 5 години.

Докторската работа е класически структурирана: синтез; доказване структурите и охарактеризиране на получените съединения; фармакологичен скрининг. Литературният обзор аргументира целта и задачите на научната разработка, които са поставени изключително точно. Дисертацията е изградена на четири основни центъра, които обхващат адаптиране на описани в литературата методи за синтез на нови хидразонови

производни на лекарствената молекула бексаротен, използване на спектрални методи за доказване и охарактеризиране на тяхната химична структура, разработване на фармако-аналитичен HPLC метод за изследване чистотата на новосинтезираните съединения и неговото валидиране, фармакологичен скрининг и теоретично прогнозиране на метаболитни модели за определяне на метаболитната активност на бексаротен, неговите метаболити и на новосинтезираните съединения.

Новите, неописани в литературата производни на бексаротен са синтезирани много ефективно в два етапа. 1. Получаване на метилов естер на бексаротен в един етап, през ацилхлорида и естерификация с метанол. Реакционното време е 2 часа при 60⁰С и добър добив 70%. 2. Хидразидът на бексаротена се получава при взаимодействие на метиловия естер с хидразин хидрат за 1 час при 60⁰С. Ефективен е подходът за не изолиране на хидразида и веднага преминаване към синтез на хидразоните при реакция със съответен алдехид. Реакционното време и реакционната температура са различни за отделните съединения, при добиви между 53-83%. Подбрана е подходяща подвижна фаза за тънкослойно-хроматографски контрол на кинетиката на химичните процеси при синтеза на хидразоните на бексаротена.

Спектралното охарактеризиране и доказване структурата на синтезираните съединения е коректно и включва: 1. Сравнителен ATR-FTIR спектрален анализ на бексаротен, неговия метилов естер и новосинтезираните пет производни в областта 4000-500 см⁻¹. Съвсем логично има сходство в спектралните характеристики на изследваните съединения. Докторантката прави много задълбочен анализ на резултатите от спектралните характеристики на структурите на бексаротена, метиловия естер на бексаротена и съединенията V₁-V₅, при които различията се дължат на различните заместители в страничната верига. 2. Фармако-аналитичното охарактеризиране използва метода на ¹H-ЯМР спектроскопия. Изследвани са бексаротен и новосинтезираните хидразони. Много точно ас. Агова анализира този спектрален анализ за да докаже чистотата на хидразоните, т.е. липсата на онечистване със съответен алдехид използван в синтетичната схема, поради не наличието в ¹H-ЯМР спектрите на специфични сигнали присъщи за алдехидни протони, които би трябвало да бъдат отчетени в диапазона около 12 ppm. 3. Мас-спектроскопия на получените хидразони. Задълбоченият анализ показва характерни различия в резултат на субституентите в страничната верига на хидразоните.

Интерпретирането на резултатите от спектралните изследвания на съединенията V₁-V₅ убедено показва овладяването на спектралното фармако-аналитично охарактеризиране на химични структури от докторантката Агова.

Принос е и разработването на HPLC метод за установяване чистотата на новосинтезираните бексаротенови хидразони. На база литературни данни за хроматографски анализ на бексаротен е установена опитно оптималната подвижна фаза от ацетонитрил и 1% мравчена киселина в съотношение 80:20. Методът е коректно валидиран по отношение линейност, степен на разделне R_s, селективност, прецизност, точност, граница на количествено определяне (LOQ), границата на откриване (LOD),

Проведено е изследване за потенциалната метаболитна активност на бексаротен, бексаротенови метаболити и новосинтезираните хидразонови производни посредством прогнозиране на метаболитни модели. Този теоретичен модел за оценка на потенциалната метаболитна активност на хидразоните на бексаротен показват потенциал за свързване с ДНК и протеини, което насочва като причина за токсични ефекти.

Фармакологичният скрининг включва три метода (електронен пренос – ABTS-тест, пренос на водороден атом-DPPH-тест и електрохимичен път) за изследване на антиоксидантна активност. Резултатите са интересни, защото липсва антиоксидантна активност.

Приносите в докторската работа на ас. Агова са с научно-теоретичен и потенциален приложен характер.

Наукометрия

Научните публикации свързани с докторската работа са 3, индексирани в международната база данни за научни списания. Има 4 участия на научни форуми. Докторантката има участие в 3 научни проекта, финансирани от МУ-Варна и университет „Проф. д-р Асен Златаров” – Бургас.

Авторефератът напълно покрива дисертационния труд.

В докторската работа има пропуски, неточности и възможност за отговори на съответни въпроси за по-подробно изясняване на научната разработка.

Цитираната литература е представена „насипно“, без възможност за мой коментар.

В автореферата има само 7 цитата и нито един касаещ синтетичната част на докторантурата.

В административната папка липсва публикацията в Oxidation Communication.

От списъка с участия на научни форуми не става ясно – постери или доклади? Не е посочено къде се е провел научният форум Bio-Antioxidants 2018.

Коректно е „докторска програма“, а не „научна специалност“.

Под нивото на една докторска работа е подробно обяснение за изчисляване на добив.

Първият извод не е коректен. Няма нов хидразид, защото това съединение не е изолирано и не му е доказана структурата.

Метиловият естер на бексаротен или е известно съединение в литературата (няма цитат), или е нов продукт? Какви са страничните продукти при неговия синтез?

Петте хидразона, като нови, неописани в литературата съединения са охарактеризирани и е докарана структурата им само със спектрални методи. Липсва елементен анализ и температури на топене.

В литературния обзор има само 2 стр. касаещи синтез на бексаротенови аналози (4.3.) с един цитат-патент от 2010 г. Фиг. 18. няма цитат и не е ясно дали касае същия патент. Тези аналози на бексаротен са получени при модифициране на ароматното ядро, свързано с карбоксилната група, а новополучените съединения са синтезирани по карбоксилната група. Има или няма описани в литературата бексаротенови производни чрез модифициране на карбоксилната група в неговата структура?

Тези бележки в никакъв случай не поставят под съмнение извършеното положително от докторантката.

Заклучение

Това е една сериозна разработка в областта на органичния синтез и получаването на хидразони на бексаротена - синтез на 5 нови, неописани в литературата химични структури, оптимизиране на синтетичния процес, изолиране с добри добиви, доказване на структури и охарактеризирането им, разработване и валидиране на HPLC метод за доказване на чистотата на съединенията, както и фармакологични изследвания. Характерът на научните приноси е обогатяване на съществуващите знания и потенциалното приложение на тези научни постижения в практиката.

Предлагам да се присъди образователната и научна степен “Доктор” на ас., маг. фарм. Надя Василева Агова.

Оценката ми е убедено ПОЛОЖИТЕЛНА.

30.09.2019.

Рецензент:



(проф. Пл. Пейков, доктор)