

## СТАНОВИЩЕ

от доц. Лили Пламенова Пейкова, дф,

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ на ас., маг. фарм. Силвия Йорданова Атанасова-Стамова - докторант в редовна форма на обучение в докторска програма „Фармацевтична химия“, област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ и професионално направление 7.3. „Фармация“, на тема „Синтез и охарактеризиране на заместени производни на имидазола с потенциален биологичен ефект“, Катедра „Фармацевтична химия“, Фармацевтичен факултет, МУ-Варна.

Ас. Силвия Атанасова-Стамова е родена през 1982 г. Придобива образователната и квалификационна степен „Магистър фармацевт“ във Фармацевтичен факултет, МУ-Варна през 2016 г. Трудовият стаж на маг.фарм. Атанасова-Стамова, като преподавател, започва през 2017 г. като асистент в Катедра „Фармацевтична химия“, Фармацевтичен факултет, МУ-Варна, с преподавателска и научно-изследователска работа в областта на фармацевтичната химия.

Дисертационният труд съдържа 176 страници, 28 таблици и 122 фигури.

Структурата на докторската работа е мултидисциплинарна: органичен синтез; фармако-аналитично охарактеризиране и доказване структурите на получените съединения; фармакология и изчислителна химия.

Литературният обзор аргументира целта и задачите на докторската работа, които са поставени точно. Докторантката използва за базово съединение Метронидазол, антиинфекциозен лекарствен продукт с приложение основно при анаеробни бактериални инфекции. Тази структура се характеризира с хидроксилна група в страничната верига при *N*-атом на 1-во място много удобна за модифициране, метилова група на 2-ро място и нитро група на 5-то място. Метронидазол спада към групата prodrugs, като нитро групата на 5-то място се редуцира за осъществяване на биологичния ефект. В получените амиди, тази нитро група е запазена, което дава възможност за сериозни анализи по отношение на биологичното им действие.

Синтетичната схема е класическа, като са приложени известни литературни методи: Метронидазол (2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)етанол) - 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)оцетна киселина (84 %) – амиди на Метронидазол (етил 4-(2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)ацетамидо)бензоат (50%) и бутил 4-(2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)ацетамидо)бензоат (82%)). Много ефективно е използван карбодиимидният метод за синтез на амидите. Кинетиката на синтетичния процес е определена с тънкослойна хроматография. Получените нови, неописани съединения са с високи добиви. Структурата им е коректно доказана със спектрални методи: инфрачервена спектроскопия; ЯМР-спектроскопия и UV-ViS спектрофотометрия.

Докторантката изследва стабилността на новополучените амиди, което е абсолютно необходимо за коректни биологични изследвания. За целта е използвана UV/ViS спектрофотометрия. Резултатите при  $pH = 1.2, 6.0, 7.4, 9.0$  показват стабилност на структурите, т.е. липса на хидролизни процеси, което е от значение за биологична активност на цялата молекула. За пълното охарактеризиране на Метронидазола и неговите производни, докторантката разработва хроматографски методи: изократичен RP-HPLC/UV метод и градиентен UHPLC/UV метод. Тези методи са валидирани съгласно изискванията на ICH Q2(R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology по параметрите: линейност на стандартната права; степен на разделяне; селективност; прецизност; точност; граница на откриване (LOD) и граница на количествено определяне (LOQ). Резултатите показват, че градиентният UHPLC/UV метод е по-подходящ за определяне на Метронидазол и негови производни самостоятелно и в смеси.

Изследванията за антиоксидантна активност показват липса на такава, което би било интересно за бъдещо доказване на отсъствието на антиоксидантен потенциал на тези структури. Логично, амидите имат много слаба антимикробна активност спрямо *S. aureus* и *C. albicans*. При търсене на антибактериална активност спрямо референтн анаеробен щам *B. fragilis* ATCC25285, анализът на резултатите показва перспективност за бъдещи изследвания. Теоретичната оценка за потенциален кожен и микробен метаболизъм показва потенциал за метаболитна активация.

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

## Наукометрия

Докторантката Атанасова-Стамова напълно отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и ПРАС на МУ-Варна.

Научните публикации свързани с докторската работа са три в реферирани научни списания. Докторантката има четири участия на научни форуми ( две в Талин, Естония и две в Боровец, България), както и в два научни проекта – Фонд Наука, МУ-Варна.

Авторефератът напълно покрива дисертационния труд.

Докторската работа е много добре структурирана, написана и онагледена. Фармакологичната част би могла да бъде с по-задълбочен анализ относно липсата на антиоксидантна активност. Изписаната библиография е разхвърлена, без порядък и не следва никакъв шаблон на изписване.

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

## Заклучение

Това е една сериозна разработка в областта на новосинтезирани амиди на Метронидазол, тяхното фармако-аналитично структурно и функционално охарактеризиране със спектрални методи, изследване за стабилност, разработване и валидиране на два HPLC метода, биологична активност (антиоксидантна и антимикробна) и теоретични изчисления за потенциална метаболитна активност.

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. Силвия Атанасова-Стамова.

Оценката ми е убедено **ПОЛОЖИТЕЛНА**.

04.03.2021.

Рецензент:



(доц. Пейкова, дф)