

## РЕЦЕНЗИЯ

От доц. Величка Йорданова Андонова, дф

Ръководител Катедра „Фармацевтични технологии“, Зам. декан „Учебна дейност, акредитация и качество“ на Факултет по фармация, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Вътрешен член на Научно жури, назначен със заповед № Р-109-120/21.03.2022 г. на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

**Относно:** *Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“*

**Област на висше образование:** *7. Здравеопазване и спорт*

**Професионално направление:** *7.3. Фармация*

**Докторска програма:** *Фармацевтична химия*

**Тема:** *„Нови стратегии за качествения и количествен анализ на Nitrofurал и неговите нови производни“*

**Автор:** *маг.-фарм. Соня Йорданова Иванова*

**Форма на докторантурата:** *Редовен докторант, зачислена със заповед № Р-109-62/01.02.2019 г. на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна*

**Научен ръководител:** *доц. Светлана Георгиева, дф.*

**Катедра:** *„Фармацевтична химия“ при Факултет по фармация на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна*

### **Общо представяне на процедурата**

Представеният комплект материали от докторантката Соня Йорданова Иванова са в съответствие с чл. 69 от Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна (МУ-Варна).

Тя е зачислена като редовен докторант в катедра „Фармацевтична химия“ на Факултет „Фармация“ към МУ-Варна с научен ръководител доц. Светлана Георгиева, дф (Заповед № Р-109-62/01.02.2019 г.). По време на своята подготовка тя е следвала стриктно процедурата по

отношение на изискванията на редовна докторантура, което е видно от представените документи. Отчислена е с право на защита със Заповед № Р-109-120/21.03.2022 г.

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.

#### ***Кратки биографични данни за докторанта***

Соня Йорданова Иванова е родена на 24.08.1992 г. в гр. Варна. Завършва висшето си образование по специалност „Фармация” с ОКС „Магистър” през месец 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 Висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация по 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. В момента работи като магистър-фармацевт в аптеки Sopharmacy - гр. Варна.

#### ***Структура и раздели на дисертационния труд***

Представеният ми за рецензия дисертационен труд е написан на 110 страници, онагледен е с 6 таблици и 72 фигури. Научният труд включва следните раздели: 1 страница въведение; 32 страници литературен обзор, озаглавен като „Теоретична част“; 1 страница цели и задачи; 10 страници експериментална част; 42 страници резултати и обсъждане; 1 страница изводи; 1 страница приноси; 15 страници използвана литература и приложение. Структурата на дисертацията е в съгласие с Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Варна и Правилника на МУ.

#### ***Актуалност на тематиката***

Полиморфизмът на лекарствените молекули е факторът, който до голяма степен предопределя биологичният им ефект, крайната им терапевтична ефективност и прицелните структури на лекарствено взаимодействие. Той може да бъде фактор, с помощта на който да се редуцират или напълно отстранят редица нежелани лекарствени реакции. Целенасоченото получаване на определена полиморфна форма, като например тази на Nitrofurал, може да бъде един от подходите за повишаване бионаличността на съответния препарат. Не на последно място, полиморфният анализ е включен като част от общия аналитичен подход в съдържанието на съвременната Фармакопея.

Всичко до тук показва, че темата на дисертационния труд е **актуална и дисертабилна**. Напълно обосновано е търсенето на стратегии при качествения и количествен анализ на Nitrofurал и неговите нови производни.

#### *Познаване на проблема*

При изготвянето на литературният обзор са използвани 240 литературни източника на латиница. Литературният обзор е написан стегнато. Подробно е разгледана нитрофурановата група лекарствени вещества, като основното внимание е насочено към молекулата на Nitrofurал. Последователно и аргументирано са представени всички значими проблеми, съществуващи в разискваната тема и отразява теоретичните основи на анализа и доказването на полиморфизма като основно внимание е обърнато на термо- и спектроаналитичните техники и кристалографските методи. Демонстрирани са изчерпателност, ясен и разбираем стил на писане, аналитичност и логическа връзка между разделите на литературния обзор.

#### *Цел и задачи на изследванията*

На базата на направения литературен обзор, дисертантката формулира основните **цели на настоящата дисертация**, а именно:

- да се изследват, предимно с помощта на инфрачервен спектрометър, полиморфните особености на фармакопейния представител Nitrofurал и анализират възможностите за едновременното израстване на няколко негови полиморфа над  $As_2Se_3$ .
- да се изследват възможностите за въвеждането на нови и специфични качествени реакции в идентификационния Nitrofurал анализ.
- да се синтезират нови Nitrofurал производни с прекурсор самият Nitrofurал.

Дефинирани са **9 конкретни задачи**, които са формулирани точно и в логическа последователност.

#### *Методика на изследването*

Избраните методики дават възможност за задълбочено, аналитично и логично решение на поставените задачи във връзка с посочените цели на дисертационния труд.

В раздел Експериментална част, докторантката е изложила подробно описание на използваните методики за синтез и приложените инструментални методи за анализ на получените от нея нови полиморфни форми на Nitrofurал. Разработени и приложени са микробиологични методи и *in vitro* експерименти върху култивирани специфични клетъчни линии, както и фотобиологични изследвания. Всички те са описани подробно, ясно и точно.

Методологията не поражда съмнение и е предпоставка за получаването на дискутираните по нататък коректни резултати.

### ***Анализ на резултатите***

Проведените собствени изследвания са представени на 42 страници и включват 4 таблици и 26 фигури, които са ясни и прегледни.

В частта „Резултати и обсъждане” Соня Иванова детайлно описва различните полиморфни форми на Niflural и по-конкретно трептенията на функционалните групи. За по-пълно идентифициране на трептенията е приложена математическа деконволуция на спектрите, статистическа обработка на резултатите и 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.

Иванова разработва следните два 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 аминоквартацианоферат(II);

И двата метода имат предимно теоретичен характер и биха били трудни за валидиране.

В дисертационният труд са описани и приложени разнообразни подходи за синтез на производни на Nitrofurazone. Получените нови производни са коректно охарактеризирани чрез подбраните от докторанта инструментални методи. Прави впечатление умелото използване на разнообразни синтетични подходи в изследователската работа на докторантката.

Проведено е изследване на антимикробната активност на новополучените съединения спрямо щамове *St. aureus* и *E. coli*. Резултатите показват наличие на близка и съизмерима антимикробна активност на производните на Niflural, сравнени с активността на изходната молекула. Проведени са и експерименти за определяне на фото- и цитотоксичността на новополучените съединения, като резултатите показват липса на такива.

### ***Изводи***

В синтезиран вид са направени 7 извода, които произтичат логично, адекватно и коректно от получените резултати от всяка една задача.

***Приноси и значимост на разработката за науката и практиката***

Детайлното ми запознаване с дисертационния труд на Соня Иванова показва, че в него има налице, както научно-теоретични, така и научно-приложни приноси (формулирани са 5 приноса), които са с оригинален характер и са реално защитени в представения труд.

#### ***Преценка на публикациите по дисертационния труд***

Във връзка с дисертационния труд са публикувани 4 научни статии, като в една от публикациите Соня Иванова е водещ автор.

По отношение на тези наукометрични показатели, дисертантката напълно покрива изискванията за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”, залегнали в Правилника на МУ – Варна. Общият брой точки на докторанта по група показатели Г е 47. Минималните изисквани точки по група показатели Г за придобиване на научна степен „Доктор“ в област 7. Здравеопазване и спорт, съгласно ЗРАСРБ са 30. Убедена съм, че участието на Соня Иванова, в експерименталната част, е съществено и неоспоримо. 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. Няма данни части от дисертационния труд да са представени на национални и международен научни форуми.

#### ***Лично участие на докторанта в проведеното дисертационно изследване***

Личното участие на докторантката в прегледа на проблема, формулиране на целите и задачите, провеждане на експерименталните изследвания, анализ на резултатите и изведените приноси е налице. Видно е задълбочено разбиране на специфичната материя и свободно боравене с терминология в дисертационния труд. Налице е умение да се представят и описват научните резултати, както и подкрепата на научния ръководител.

#### ***Автореферат***

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията. В него са включени въведение, кратка теоретична част, целите и задачите и описание на използваните материали и методи. Представените изследвания и обсъждане напълно отразяват основните резултати постигнати в дисертацията. Получените резултати са онагледени с достатъчен брой фигури и таблици. Изводите съвпадат с тези в дисертационния труд. Включени са научните приноси, както и списък на публикациите във връзка с дисертационния труд. Запознаването с автореферата дава възможност напълно да бъде разбран разработвания проблем, проведените изследвания и тълкуване на получените резултати.

#### ***Критични забележки и препоръки***

Нямам съществени критични забележки към представения дисертационен труд.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд на Соня Йорданова Иванова *съдържа оригинални научни и научно-приложни резултати, които представляват принос в науката* и отговарят на **всички** изисквания на Закона за висшето образование, Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна.

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 Соня Йорданова Иванова в докторска програма по „Фармацевтична химия“, Професионално направление 7.3 „Фармация“, Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт.*

10.06. 2022 г.

гр. Варна

Рецензент: .....

(доц. Величка Андонова, дф)