

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Мая Боянова Георгиева, дф,

Катедра „Фармацевтична химия“ на Фармацевтичен факултет при Медицински Университет – София, определена за член на научно жури на основание чл. 4, ал 1 и 2, ЗРАСРБ и съгласно Заповед № Р-109-546/05.12.2023 г. на Ректора на МУ – Варна.

На дисертационен труд на **Тема: "Нови аспекти във фармацевтичния анализ на Quinine и някои негови продукти на окисление"**

За придобиване на ОНС "доктор" в

Област на висшето образование 7. *Здравеопазване и спорт,*

Професионално направление: 7.3. *Фармация*

Докторска програма: *Фармацевтична химия*

Автор: маг.-фарм. Ивалина Валериева Василева, докторант в редовна форма на обучение в докторска програма „**Фармацевтична химия**“, професионално направление 7.3. Фармация, зачислена със заповед № Р-109-391/09.10.2020 г. към катедра Фармацевтична химия при Фармацевтичен факултет, МУ – Варна.

Научни ръководители: доц. Светлана Фоткова Георгиева, д.ф.

доц. Илиян Николов Колев, д.х.

I. Общо представяне на процедурата

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 21.11.2022 г. и включва следните документи:

- ✓ Дисертационен труд
- ✓ Автореферат на български и английски език
- ✓ 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;
- ✓ Копие на диплома за призната специалност по Анализ на ликарствените продукти;
- ✓ Заповед за зачисляване;
- ✓ Протокол от проведен изпит за докторски минимум;
- ✓ Протокол от проведен изпит по език
- ✓ 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;

- ✓ Копие на публикациите, свързани с темата на дисертационния труд;
- ✓ Декларация за достоверност на представените документи;
- ✓ Декларация за регистрация на профили в научни бази данни;
- ✓ Справка за сходство;
- ✓ Справка за наличие на актуален научен профил в Google Scholar и Orcid.
- ✓ Заповед за промяна на темата.

II. Общо представяне на докторанта

В кратка автобиографична форма Ивалина Валериева Василева е предоставила следната информация, касаеща полученото до момента образование, където е описала, че е завършила специалност „помощник фармацевт“ в Медицински колеж към Медицински Университет – Варна и придобива ОКС „магистър“ по специалност „фармация“ във същият Университет. През 2021 г. е придобила специалност по „Анализ на лекарствените продукти“ в Медицински Университет – София. От 2020 г. е зачислена като редовен докторант към катедра Фармацевтична химия на факултет „Фармация“ при МУ-Варна със Заповед № Р-109-391/09.10.2020 г. в област на Висшето образование „7. Здравеопазване и спорт“, професионално направление: „7.3. Фармация“, докторска програма: „Фармацевтична химия“ с научни ръководители доц. Светлана Георгиева, дф и доц. Илиян Николов Колев, дх и Тема: „Анализ на някои природни хинолинови и пиридинови токсини“. Със Заповед № Р-109-362/21.09.2022 г. темата на дисертационния труд на Ивалина Валериева Василева е променена на „Нови аспекти във фармацевтичния анализ на Quinine и някои негови продукти на окисление“. Със Заповед № Р-109-545/05.12.2023г. е отчислена с право на защита.

Лаконичната форма на представяне на автобиографията не ми дава възможност да преценя и анализирам трудовите способности на докторантката и да оценя в детайли нейното кариерно развитие до момента.

III. Структура на дисертацията

Представеният дисертационен труд е написан на 94 страници от които 1 страница въведение, 28 страници теоретична част, 1 страница цели и задачи, 10 страници експериментална част, 38 страници резултати и дискусия, 1 страница изводи, 1 страница приноси, 1 страница списък на публикациите, свързани с дисертационния труд, 12 страници литература. Работата включва 4 таблици, 49 схеми и 24 фигури.

Правописни и стилистични грешки почти не се забелязват.

IV. Дисертабилност на разработката и анализ на дисертационния труд.

Дисертационният труд разглежда различни аспекти на качествения анализ на алкалоидите хинин и хинотоксин – представители на общия алкалоиден набор на cortex *Chinae*, като литературата показва наличие и на множество получени техни производни с коренно различно поведение и активност. Това определя значимостта на познаването на всеки аспект от анализа на тези алкалоиди, което ще допринесе за познаването на анализа на този клас биоорганични съединения. В настоящият труд дисертантката представя адаптирани аналитични методи, носещи своята принципна иновативност и съчетаващи различни интердисциплинарни мотиви от областта на физиката, фотохимията, финния органичен синтез. В този ѝ смисъл разработката може да се счита за дисертабилна.

Теоретична част от общо 28 страници е базирана на 159 литературни източника на латиница, от които 18 от последните 10 години и 10 от последните 5. Теоретичната част показва осведомеността на докторантката по разработвания проблем. Прави впечатление детайлното разглеждане на методи за получаване на хинин и негови производни, както и

представените с разбиране класически качествени методи за доказване на хинин, хинотоксин и техни съединения. Тук бих искала да отбележа забелязаната липса на цитати за някои от посочените класически качествени реакции.

Като цяло теоретичната част показва добро познаване от страна на докторантката на физичните, физикохимичните и киселинно-основните свойства както на изолатите от общият алкалоиден набор на *cortex Chinae*, така и на техни соли и кристалохидрати.

Въпреки своята пространственост и детайлност, така представеният литературен обзор не предоставя достатъчно информация за необходимостта от разработването на нови качествени методи за анализ на изследваните алкалоиди хинин и хинотоксин, особено отчитайки факта, че за *Quinine* и неговите соли *Quinine sulfate*, *Quinine hydrochloride*, както и за *Quinidine* и *Quinidine sulfate* има описани съответните аналитични процедури в Европейска фармакопея. Още повече, че тези молекули се използват в съвременната практика срезнително рядко, за което свидетелства и факта, че основната част от литературните данни са от период преди повече от 10 години.

От тази гледна точка към докторантката имам следната **препоръка**: В края на теоретичната част да представи критичен анализ на наличната по тематиката литература насочен към изтъкване на необходимостта от разработването и адаптирането на нови методи за качествен анализ на подобрите молекули.

Целта на дисертационния труд, по своята същност е коректно поставена. Задачите свързани с нейното реализиране са 5 на брой и са формулирани точно и в логическа последователност.

Експерименталната част обвързана с разработената тематика е детайлно изложена и добре описана. Начина на представяне на методологията не поражда съмнение и е предпоставка за получаването на дискутираните по нататък коректни резултати.

Разделът „**Резултати и дискусия**” подробно описва получените експериментални резултати, като едновременно с това представя и критичното им обсъждане. В оновната си част е разделен на следните аналитични разработки:

1. S_8 в качествения хининов анализ, където докторантката описва семпла аналитична качествена техника за определяне наличието на вторична алкохолна група в състава на лекарствената енантиомерна двойка – (-)-хинин и (+)-хинидин. Анализът се основава на окислителния потенциал на стопената елементна сяра (S_8) и реактивността на отделения H_2S спрямо $Pb(OAc)_2$. Така предложената методология представлява модификация на метода на Feigl целяща разширяване на потенциала на този подход, като с предложената модификация се постига намаляване на времето за достигане на максимално ниво на аналитично възприятие. В рамките на дискусията докторантката споменава и за някои възможни недостатъци на така предложената процедура като отлагане на анализа извън реакционната среда, което ще намали драстично аналитичната чувствителност като стойност, както и предприемането на специални предпазни мерки при изпаряването на използвания разтворител (ацетон), за да се избегне локализирано прегряване на пробите, тъй като в противен случай значителни количества от тях могат да бъдат изгласкани от капилярния обем.

Въпреки тези забелязани негативи докторантката дефинира представената аналитична стратегия като подходяща за установяване на присъствието на вторични хидроксилни групи в състава на изследваните образци. Като установената точност и възпроизводимост на този подход го определя като напълно приложим и подходящ за рутиния анализ на двата алкалоида.

2. Хинотоксинът в качеството на прекурсор за синтеза на „метиленово синьо“ багрило. Описаната методика е насочена към разработването на подходящ аналитичен способ за идентифициране на наличие на пиперидинов хинотоксинов остатък в структурата на синтетично получен хинотоксин. Целта на настоящото изследване е да се установи приложимостта на този тест при анализа на алкалоида хинотоксин – съединение, съдържащо вторична аминогрупа в пиперидиновия си остатък, като това ще даде възможност за установяването на наличието на този продукт в смес с хинин. Представеният тест може да се възприеме като първи опит за анализа на пиперидиновия хинотоксинов остатък. Като се има предвид, че други налични методи са насочени към хинолиновия остатък, който е общ за този клас алкалоиди, представеният тест притежава потенциала да бъде от избор за реализиране на планираната цел.

3. Фотоиницииран синтез на херапатит.

Въпреки добре дефинираната приложимост на хинин-херапатитният тест за качествен анализ на хинин в лекарствена форма от представеният от докторантката критичен анализ на предложената от нея модификация за мен остава неясна причината за осъществяването ѝ. Още повече след въведената промяна по думите на докторантката резултатът „се реализира плавно, в рамките на относително кратък период от време (един час)“. Идеята за употребата на този подход за академични цели безспорно е интересна, но по своята същност без необходимата си обосновка звучи самоцелна.

4. Хемилуминесцентен хининов анализ.

За мен е озадачаваща причината за дефинирането на тази разработка като задача в настоящият труд, поради факта, че в посоченият метод хининът играе ролята единствено на сенситизатор, но не и обект на анализа, както предполага зададената тема и произтичащата от нея цел. Разбира се това не намалява значимостта на свършената по тази задача работа и получените от нея резултати.

5. Сорбционно поведение на хинин-отпечатана кварцово-кристална микровезна спрямо (+)- и (-)-карвон.

Съчетавайки елементите на т.нар. сензорни техники, докторантката успешно създава хинин-отпечатан полимерен слой върху повърхността на QCM пластина (QI-QCM; quinine-imprinted QCM), като въвежда употребата на двата карвонови енантиомера – R-(+)-carvone и S-(-)-carvone като хирални сонди, основавайки се на хиралността на молекулата на хинина. Получените резултати потвърждават, способността на създадения полимерен слой да отчете фините пространствени/конфигурационни разлики в двата карвонови изомера. Постигнатото може да се използва и като допълнително показание за успешното получаване на хининов отпечатък в така отложения полимерен слой върху QCM повърхност. Получените резултати са насърчителни в посока прилагането на този подход спрямо други лекарствени молекули, но в течен слой.

Изводите (5 на брой) съответстват на поставените задачи и добре отразяват и обобщават резултатите от проведените изследвания.

V. Публикации свързани с дисертационният труд

Докторантката е приложила 2 (две) научни публикации свързани с темата на разработения дисертационен труд, от които 1 (една) в реферирана и индексирана в световноизвестни бази данни с научна информация научна периодика и 1 (една) в нереферирано издание с научно рецензиране. И в двете публикации маг.-фарм. Василева е водещ автор. Озадачаваща е липсата на единият от научните ръководители в авторските колективи на придружаващите дисертационният труд научни публикации. Няма данни за

представяне на части от дисертационния труд на национални и международен научни форуми.

По отношение тези наукометрични показатели, дисертантката покрива изискванията за присъждане на образователната и научна степен “Доктор”, залегнали в Правилника на МУ – Варна.

VI. Автореферат

Придружаващият **Автореферат** е в общ обем от 37 страници, отразява точно и в достатъчна степен съдържанието на дисертационния труд и е направен според изискванията.

VII. Критични бележки и въпроси.

В обобщение като цяло представената ми за рецензиране разработка е интересна и засяга съвременна от теоретична гледна точка тематика. Въпреки множеството усвоени от докторантката техники и методики за мен остава под въпрос приложимостта на разработените аналитични подходи в практиката. Като основна критична бележка бих подчертала предимно теоретичният характер на поставената цел.

Към докторантката имам следните въпроси:

1. Каква е основната причина за необходимостта от разработване на методи за качествен анализ на хинотоксин, предвид изтеглянето му от употреба и каква е приложимостта на модифицираните от нея методи при анализ на тази молекула?

2. С какво предложените от нея модификации превъзхождат наличните и прилаганите в практиката и понастоящем качествени методи за анализ на хинин?

3. Ако може по-детайлно да индикира новите аспекти в анализа на хинин и продукти на неговото окисление?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа главно научно-теоретични резултати, които по своето съдържание и същност 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. Ивалина Валериева Василева е придобила разнообразен набор от теоретични знания и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Предвид гореизложеното, считам представеният ми за рецензиране дисертационният труд на тема: „Нови аспекти във фармацевтичния анализ на Quinine и някои негови продукти на окисление“ за дисертабилен и предлагам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждането на образователната и научна степен „доктор“ по професионално направление: 7.3. Фармация; докторска програма: Фармацевтична химия на маг. фарм. Ивалина Валериева Василева.

София.

30 януари 2024 г.

Рецензент:

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

/ (проф. М. Георгиева, дф)