

СТАНОВИЩЕ

дисертационен труд за получаване на образователна и научна степен „Доктор“,
на тема „*Нови аспекти в анализа на Diltiazem базирани полимерни лекарство-доставни
системи*“

с автор *Надежда Антонова Иванова*

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

Професионално направление: 7.3. *Фармация*

Докторска програма: *Фармацевтична химия*

Форма на докторантурата: *Докторант на самостоятелна подготовка*

Научни ръководители:

Доц. Илиян Николов Колев, дх

Проф. Милен Венциславов Димитров, дф

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

Изготвил становището: *доц. Величка Йорданова Андонова, дф*

Научна специалност: *Технология на лекарствените форми и биофармация*

Институция: Факултет по фармация, Медицински университет „*Проф. д-р Параскев Стоянов*“ – гр. Варна

Вътрешен член на Научно жури, назначен със заповед № Р-109-164/01.06.2020 г. на Ректора на Медицински университет „*Проф. д-р Параскев Стоянов*“ – гр. Варна

Адрес за контакт:

Пощенски адрес: гр. Варна 9000, бул. Цар Освободител 84, Факултет по фармация, Катедра по фармацевтични технологии, УС по технология на лекарствените форми и биофармация, каб. 306 (МК, ет. 3)

Електронен адрес: Velichka.Andonova@mu-varna.bg; andonova_v@abv.bg

Тел.: +359 52 677 050; + 359 888 603 272

Общо представяне на процедурата

Представеният комплект материали от докторантката Надежда Иванова са в съответствие с Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет-Варна (МУ-Варна).

Тя е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка в катедра „Фармацевтични науки и фармацевтичен мениджмънт“ на Факултет по фармация към МУ-Варна с научни ръководители проф. Милен Димитров, дф и гл.ас. Илиян Колев, дх (Заповед № Р-109-202/06.06.2017). По време на своята подготовка тя е следвала стриктно процедурата по отношение на изискванията, предявени към докторантите на самостоятелна подготовка, което е видно от представените документи. Отчислена е с право на защита със Заповед № Р-109-164/01.06.2020 г.

Кратки биографични данни за докторанта

Надежда Антонова Иванова е родена през 1989 г. През 2013 г. се дипломира във Фармацевтичен факултет на МУ-София като магистър-фармацевт с допълнителна специализация по „Промислена фармация“. По време на следването си взема активно участие в различни стажантски програми – на „Актавис“ гр. Дупница през 2011 г. и Sanofi pasteur, София. От месец февруари 2014 г. до сега работи в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна като асистент по технология на лекарствените форми и биофармация. Нейните научно-изследователски интереси са в същата област. Тя е административен асистент в Катедрата по фармацевтична технологии, а от октомври 2016 г. Активно участва в обмен по програма Еразъм плус, както като студент във Фармацевтичен факултет на МУ-София, така и като асистент във Факултета по фармация на МУ-Варна: Университета в Севиля, Испания и Университета Алдо Моро, Бари, Италия.

Надежда Иванова придобива специалност „Технология на лекарствата с биофармация“ през юни 2019 г. Завършила е Първа езикова гимназия – гр. Варна и владее отлично немски и английски език.

Познавам лично докторантката. Тя е организиран и отговорен човек, който се отличава с изключителна позитивност, много добро отношение към колегите и умения за работа в екип.

Структура и раздели на дисертационния труд

Представеният ми за становище дисертационен труд е написан на 134 страници, онагледен е с 13 таблици и 52 фигури. Научният труд е оформен много добре и включва

следните раздели: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, изводи, заключение, приноси, списък на публикации по дисертационния труд, приложения и библиография. Структурата на дисертацията е в съгласие с Процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Варна и Правилника на МУ.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Модифициране на лекарственото освобождаване на добре познати лекарствени вещества чрез включването им в иновативни лекарстводоставящи системи е съвременно и приоритетно направление във фармацевтичната технология и практика. В тази връзка, изборът на Diltiazem hydrochloride (блоккер на бавните Ca²⁺ канали) и новосинтезирани негови Eudragit RS 100-базирани лекарстводоставящи носители от microsponge-тип прави работата на маг. фарм. Надежда Иванова **изключително актуална**. Адаптирането на конвенционални аналитични техники и въвеждането на нови такива в анализа на сложно-съставни полимерни системи, носители на лекарственото вещество Diltiazem **категорично подчертава нейната значимост** в научен и приложен аспект. Безспорно, дисертационният труд е мултидисциплинарен – застъпени са фармацевтична химия, фармацевтичен анализ, полимерна химия, фармацевтична технология, биофармация и фармакокинетика. Целта на работата и произтичащите от нея задачи за решаване са много точно и конкретно дефинирани с фокус върху охарактеризиране на новосинтезирани полимерни матрични системи с Diltiazem и проучване на потенциала за приложението им като лекарстводоставящи системи.

Познаване на проблема

Литературният обзор е поместен на 30 страници и е базиран на богат литературен материал – **190 източника** от последните 10 години, а така също и от един по-дълъг период от време.

Обзорът показва аналитичен подход със задълбочено проучване и познаване на материята с акцент върху подходите за повишаване на химичната стабилност и терапевтичния потенциал на *Diltiazem*, стабилността и функционалността на лекарствените форми и лекарстводоставящите системи, съвременните методи за качествен и количествен анализ. Изводите от направената литературна справка са последователни и аргументирани. Представени са всички значими проблеми, свързани с темата на работата. 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, докторантката обосновава посочва научния проблем, заложен **в целта на настоящата дисертация**, а именно синтез, структурно и функционално охарактеризиране на новосинтезирани полимерни матрични системи с *Diltiazem* и прогнозиране на потенциалната им приложимост като лекарстводоставящи системи в терапията на *fissura ani*.

Дефинирани са **8 основни задачи**, които са правилно формулирани, а тяхното обстойно изследване, анализиране и решаване води към реализиране на поставената цел.

Методика на изследването

Избраните методики дават възможност за задълбочено, аналитично и логично решение на поставените задачи във връзка с посочената цел на дисертационния труд. Използваните вещества и реагенти са с необходимата чистота и качество. Приложен е богат набор от аналитични методи за охарактеризиране на лекарственото вещество, новосинтезираните негови Eudragit RS 100-базирани лекарстводоставящи носители от microspunge-тип, и биофармацевтично изследване на конвенционални и microspunge-потенцирани хидрогели с Diltiazem hydrochloride: UV-Vis, ATR-FTIR, SEM, SEM-EDX, DSC и HPLC. Приложен е факториален дизайн в етапа на преформулация. Иновативният подход в работата на докторантката е показан и чрез въвеждането на нов инструментален метод – метод на кварцово-кристалната микровезна (QCM) – за оценка на лекарственото натоварване на новоформираните полимерни микрочастици с Diltiazem, а терапевтичният потенциал на получените лекарстводоставящи системи е прогнозиран посредством *in vitro*, *ex vivo* тестове и анализ на стабилността. Докторантката добре познава и успешно прилага богата гама от инструментални методи на анализ.

Анализ на резултатите

Проведените собствени изследвания са представени на 40 страници, онагледени с достатъчен брой ясни, прегледни и информативни таблици и фигури. Изследванията следват логично поставените задачи като резултатите и тяхното обсъждане са представени в 5 точки.

Изводи

В синтезиран вид са направени 8 извода, които произтичат логично от получените резултати от всяка една задача поотделно. Те определят основните научно-теоретични и потенциалните научно-приложни приноси на дисертационния труд на Надежда Иванова и са отлична основа за последващи изследвания и надграждане на този труд.

Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Детайлното ми запознаване с дисертационния труд на Надежда Иванова показва, че в него са налице, както научно-теоретични, така и потенциални научно-приложими приноси, които са с оригинален характер и са реално защитени в представения труд. Ясно и коректно са формулирани 4 приноса с научно-фундаментален характер и 2 приноса с изключителна стойност и потенциал за практическо приложение във фармацевтичната практика.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Докторантката има общо 3 (три) публикации по дисертационния труд, една от които в индексирано издание с импакт фактор (4,19) и две в реферирани издания. Публикуваните статии отразяват експерименталните изследвания, включени в дисертацията. Надежда Иванова е първи автор на две от тях, а на третата е втори автор.

Лично участие на докторанта в проведеното дисертационно изследване

Личното участие на докторантката в обширния преглед на проблема, формулиране на целта 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 терминологията в дисертационния труд. Налице е умение да се представят и описват научните резултати, както и подкрепата на научните ръководители.

Автореферат

Авторефератът е изготвен съгласно изискванията. В него са включени кратко въведение, целта и задачите и описание на използваните материали и методи. Представените изследвания и обсъждане напълно отразяват основните резултати постигнати в дисертацията. Последните са онагледени с достатъчен брой фигури и таблици. Изводите съвпадат с тези в дисертационния труд. Включени са научните приноси, както и списък на публикациите и участия в научни форуми 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 *съдържа оригинални научни и научно-приложни резултати, които представляват принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ-Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантката **Надежда Антонова Иванова притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Фармацевтична химия“ като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

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 Надежда Антонова Иванова* в докторска програма „Фармацевтична химия“ за разработка на тема „Нови аспекти в анализа на *Diltiazem* базирани полимерни лекарство-доставни системи“.

30.06. 2020 г.

гр. Варна

Рецензент:

(доц. Величка Андонова, дф)