

# СТАНОВИЩЕ

от

проф. Мая Боянова Георгиева, дф, Фармацевтичен факултет, МУ – София, определена за член на научно жури на основание чл. 4, ал 1 и 2, ЗРАСРБ, Решение на Факултетния съвет на факултет „Фармация” при МУ – Варна и заповед на Ректора № Р-109-114/09.02.2023 г.

за придобиване на образователна и научна степен „доктор” в *Област на висшето образование: 7. Здравеопазване и спорт: Професионално направление: 7.3. Фармация; Докторска програма: Фармацевтична химия*

от маг.-фарм. Ивелин Росенов Илиев, редовен докторант по докторска програма „Фармацевтична химия”, зачислен със заповед № Р-109-53/31.01.2020 г. към катедра Фармацевтична химия при Фармацевтичен факултет, МУ – Варна с тема: **"Синтез, охарактеризиране и изследване на токсичността на естери на бексаротен"** с научни ръководители доц. Светлана Георгиева, дф и доц. Яна Колева, дх.

## **Биографични данни:**

Ивелин Росенов Илиев е роден на 11.11.1994 г. През 2019 г. завършва висшето си образование в специалност „фармация” с ОКС „магистър” във факултет „Фармация” при МУ-Варна. Със Заповед № Р- Р-109-53/31.01.2020 г. е зачислен като редовен докторант към катедра Фармацевтична химия на факултет „Фармация” при МУ-Варна 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. Яна Колева, дх. Със Заповед № Р-109-114/09.02.2023 г. е отчислен с право на защита до една година, считано от 09.02.2023 г.

Представеният дисертационен труд обхваща изследвания в една актуална научна област свързана със оценка на възможностите за извеждане на насоки за оптимизиране на търсенето при разработването на нови синтетични ретиноиди. Научните изследвания са насочени към прилагането на оптимизирани синтетични подходи за получаване и охарактеризиране на естерни производни от групата на ретионидите, както и последващото им изследване върху проявяваните *in vivo* общотоксични ефекти и анализ, предварителна оценка и прогнозиране на метаболитната им активност.

**Дисертационният труд** е написан на 171 стандартни страници и включва следните основни елементи: Въведение, Теоретична част, Цели и задачи, Експериментална част, Резултати и дискусия; Изводи, Приноси, Списък на публикациите свързани с дисертационният труд и Използвана литература. Работата съдържа 63 фигури и 37 таблици, 1 приложение с 5 фигури, както и 1 страница използвани съкращения. Цитирани са 213 литературни източника.

**Целта на предоставеният ми за становище дисертационен труд** е синтез, структурно охарактеризиране и изследване на група нови, не описани в литературата естерни производни на бексаротена и изготвяне на многокомпонентен токсикологичен

профил на ретиноидните аналози. За постигането и са поставени 6 конкретни **задачи**, формулирани точно и в логическа последователност.

В изпълнение на поставените задачи е формулирана и реализирана подходяща методика за получаването на серия естерни производни на антинеопластичният препарат бексаротен. В допълнение е извършено коректно структурно охарактеризиране на синтезираните съединения с използване на съвременни инструментални методи, като представената интерпретация на получените FTIR спектри изцяло потвърждава предложените структури. За оценка на хода на реакцията е модифициран и разработен подходящ ТСХ метод. Чистотата на новосинтезираните съединения е потвърдена с подходящи физикохимични характеристики, включващи определяне на точката на топене. В допълнение е разработен модифициран и валидиран подходящ UV/Vis метод. За потвърждаване на чистотата на новополучените производни и създаване на възможност за анализирането им в смес е модифициран и и приложен литературен HPLC метод.

На следващ етап са приложени съвременни *in silico* подходи за прогнозиране на бeологичната активност на новосинтезираните естерни производни на бексаротен чрез два подхода: оценка на потенциалната метаболитна активност с помощта на софтуерът QSAR ToolBox и оценка на лекарствено подобие и вероятност на проява на рецепторна и/или ензимна активност с помощта на уеб-базираният сървър Molinspiration cheminformatics. В допълнение е направен опит за прогнозиране на фармакокинетичните характеристики определящи ADMET свойствата на новополучените молекули с помощта на PreADME/Tox софтуер. Извършена е и оценка на общотоксичните ефекти *in vivo* на бексаротен и неговият етилов естер, като са оценени и някои биохимични параметри.

Резултатите от извършените изследвания са обобщени в 7 на брой **извода**. Прави впечатление, че в така представените изводи не се споменава разработеният и валидиран UV/Vis спектрален метод, но се акцентира върху модифицираният но не валидиран HPLC метод. В останалата си част изводите са добре дефинирани и отразяват резултатите от извършените изследвания.

**Автореферетът** е изготвен на 108 страници в съответствие с установените изисквания и правилно отразява основните приложения и научно-приложните приноси на дисертационния труд.

**Дисертационният труд** е съобразен с изискванията, заложи в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в МУ - Варна в частта му, засягаща условията за придобиване на образователната и научна степен „доктор” и същността му съответства на професионално направление 7.3. Фармация („Фармацевтична химия”).

**Резултатите от научните изследвания** в научния труд на дисертанта са отразени в 4 научни публикации, като в две от тях докторантът е първи/последен автор. Части от дисертационния труд са представени на 14 национални и международни научни форуми. Представените работи логично отразяват получените от дисертанта резултати.

### **Въпроси:**

След запознаването ми с дисертацията бих искала да отправя към докторанта следните въпроси:

1. Защо модифицираният течнохроматографски метод не е валидиран?
2. Защо при модифицирането на хроматографският метод, като подходяща дължина на вълната на детектора е приета 260 nm?

Бих искала да отбележа, че забележаните неточности не намаляват постиженията на докторанта и научната стойност на извършените изследвания.

### **Заклучение**

Дисертационният труд е посветен на актуален проблем. Изследванията са проведени на научно ниво и резултатите са със научно-приложна насоченост. По обем, цялостно оформяне и научни публикации във връзка с него дисертационният труд отговаря на изискванията за придобиване на образователна и научна степен „доктор“. Наукометричните параметри са в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Правилника на МУ – Варна.

Това ми дава основание да дам **положителна оценка** на дисертационният труд на тема: „Синтез, охарактеризиране и изследване на токсичността на естери на бексаротен“ и да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждането на маг. фарм. **Ивелин Росенов Илиев** на образователната и научна степен „доктор“ по *Професионално направление: 7.3. Фармация в Докторска програма: Фармацевтична химия*, съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България.

гр. София  
10.04.2023 г.

  
.....  
/проф. Мая Георгиева, дф/