

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Пламен Пейков, дф,

за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ на маг. фарм. Ивалина Валериева Василева, докторант в редовна форма на обучение, докторска програма „Фармацевтична химия“, област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ и професионално направление 7.3. „Фармация“, на тема „Нови аспекти във фармацевтичния анализ на Quinine и някои негови продукти на окисление“, Катедра „Фармацевтична химия“, Фармацевтичен факултет, Медицински университет (МУ)- Варна.

Маг. фарм. Ивалина Василева е родена през 1982 г. Придобива образователната и квалификационна степен „Магистър фармацевт“ във Фармацевтичен факултет, МУ - Варна през 2015 г. През 2021 г., след успешно положен изпит, придобива права на специалист по „Анализ на лекарствените продукти“, МУ-София. През 2020 г. маг. фарм. Василева е на трудов договор в МУ-Варна и е зачислена като докторант в редовна форма на обучение.

Дисертационният труд съдържа 94 страници, 4 таблици, 41 фигури и 48 схеми. Цитирани са 159 литературни източника.

Структурата на докторската работа включва фармацевтичен анализ и фармако-аналитично охарактеризиране на алкалоидите хинин ((R)-[(2S,4S,5R)-5-ethenyl1-azabicyclo[2.2.2]oct-2-yl](6-methoxyquinolin-4-yl)methanol) и хинотоксин (3-[(3R,4R)-3-ethenylpiperidin-4-yl]-1-(6-methoxyquinolin-4-yl)propan-1-one). Съгласно Европейската фармакопея, терапевтичното приложение на хинина е при форми на малария, като се използват неговите соли: сулфат и хидрохлорид. S-Изомерът на хинина е хинидин, лекарствен продукт с антиаритмична активност, отпадащ от лекарствената номенклатура. Хинотоксинът, назад във времето се е използвал като вазодилатор и с известна антитромбоцитна активност. Темата е актуална, полезна и дисертабилна. Насочена е към химията на хинолина, базова структура на лекарствени молекули и съединения с биологична активност. Основната хипотеза и цел на изследването е разработване на

аналитични методи за качествено охарактеризиране на алкалоидите хинин и хинотоксин и анализ на съответните аналитични характеристики.

Литературният обзор аргументира целта и задачите на докторската работа, които са поставени много точно.

Много аргументирано, докторантката се насочва към вторичната алкохолна функционална група в структурата на хинина и хинидина. Приложен е опростен аналитичен подход за определяне на тази функционална група. Анализът се базира на окислителния потенциал на стопената сяра (S₈) и реактивността на получения H₂S към Pb(OAc)₂. Разработена е и методология за оценка на границата на откриване (LOD) на изследваните алкалоиди (~ 0.006 mg). Разработването на този аналитичен метод е с научно-приложен принос при определянето на хикроксилни групи. Методът е точен, възпроизводим и достъпен, като не се използват агресивни реактиви.

С аналогичен принос е качественият анализ на хинотоксина по отношение пиперидиновия фрагмент в неговата структура. Подходът е описан в литературата – анализ на вторични амини. Този подход търпи литературно развитие – анализ на циклични амини, но не е прилаган при охарактеризиране на природни съединения. Установена е приложимостта на аналитичен тест при качествения анализ на алкалоида хинотоксин – съединение, съдържащо вторична аминогрупа в пиперидиновия фрагмент на молекулата. Структурата на изследвания алкалоид е потвърдена със спектрални методи: инфрачервена- и ултравиолетова спектроскопия във видимата област (UV-Vis). Аналитичният отговор се регистрира веднага с въвеждането на хинотоксина към разтвор на бром-фенотиазин. Границата на откриване (LOD) теста е ~0.0075 mg. Предложен е реакционен път на тази *spot-test* реакция. Оригинално при този подход е анализа на пиперидиновия хинотоксинов фрагмент, а не насоченост към хинолиновия компонент на молекулата.

Херапатитният тест, разработен от Herapath за хинин е описан в литературата. Този тест идентифицира хинин сулфат в таблетни лекарствени форми. Херапатитът има капилярна кристална форма, в която неговите йодни атоми са ориентирани в посоката на главната ос на капилярната кристална форма. Реагентите, които класически се използват

са оцетна киселина, 95% алкохол, 10% разтвор на сярна киселина и 10% алкохолен разтвор на йод. Докторантката оптимизира този класически тест, като вместо йод прилага калиев йодид. Проведени са достатъчен брой експерименти при вариране на съотношенията на реагентите: сярна киселина; вода; калиев йодид; оцетна киселина и етанол. Количеството на анализирания хинин сулфат е константно. При облъчване на пробите със слънчева светлина, количеството на получения херапатит в пробите се повишава и нараства големината на кристалите. Много удачно е анализирано количественото значение на отделните реагенти. С оптимизиране на този тест, аналитичният резултат се постига плавно за един час и процедурата е лесно осъществима. Тази разработка, определено е с научно-приложен принос в областта на качествения анализ.

Хемилуминесценция е явлението, при което материята излъчва светлина с определена дължина на вълната, без да отделя топлина и се връща в основно от възбудено състояние, след като е абсорбирала външна енергия от електромагнитна вълна, топлина, триене, електрическо поле или химическа реакция. С приносно значение е насочеността в това научно изследване към редуцията на Ce(IV) до Ce(III) йони и отделяне на електромагнитно лъчение. Това е една хемилуминесцентна система за анализ на лекарствени молекули в лекарствени форми. Източник на Ce(IV) е $(\text{NH}_4)_8[\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_8] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (CAS), предвид неговата реактивоспособност и отчитайки структурата на хинина като сенсibiliзатор. Конкретното изследване е насочено към възможността на алкалоида да взаимодейства с окислителя. След направени n -брой експерименти се установява внасяне на метални йони от металната инжекционна игла в анализирания разтвор с внасяния хининов разтвор. Експериментално се доказва тяхното каталитично действие. Предложена е схема за окислението на хинина с CAS. Представен е фотоемисионен спектър, отразяващ взаимодействието на 4-аминофенол с CAS в присъствието на хинин. Така се доказва възможността на този метод, конкретно за доказване на 4-аминофенол, като потенциално онечистване при синтеза на парацетамол.

Докторантката насочна научното изследване към техниката на кварцово-кристалната микровезна (QCM/Quartz Crystal Microbalance), като е реализиран хинин-отпечатан полимерен слой върху повърхността на QCM пластина (QI-QCM/quinine-

imprinted QCM). Хиралността на хининовата молекула дава насока към хиралност на нейните молекулни отпечатащи в полимерния слой. Анализът е осъществен с два карвонови енантиомера: R-carvone и S-carvone. По-големият адсорбционен потенциал на QI-QCM повърхността е спрямо (S)-енантиомера. Сорбционният капацитет на този слой надвишава приблизително от 7 до 10-кратно този на (R)-енантиомера. Разработеният полимерен слой може да регистрира фините пространствени/конфигурационни разлики в двата карвонови енантиомера, което допълнително доказва хининовия отпечатък на полимерен слой върху QCM повърхност. Тази разработка е с потенциален приложен характер.

В докторската работа са допуснати някои неточности и пропуски. Нейното структуриране е малко разхвърлено. Има смесване на резултатите и дискусиата с експеримента и елементи от обзора. Резултатите в областта на анализа не са напълно валидирани съгласно Международната конференция по хармонизация (ICH). Липсва еднаквост при изписване на литературата. В някои текстове се използват неподходящи термини и думи. Тези забележки не намаляват извършеното от докторантката.

Наукометрия

Докторската работа покрива напълно докторската програма по „Фармацевтична химия“ и отговара на изискванията на Правилника за развитието на академичния състав в МУ-Варна и Минималните наукометрични изисквания на МУ-Варна (Показател Г, 7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация и 8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове). Научните публикации свързани с докторската работа са две, в Bulgarian Chemical Communications и Scripta Scientifica Pharmaceutica.

Авторефератът напълно покрива дисертационния труд.

Заклучение

Това е една сериозна научна разработка в областта на фармако-аналитичното охарактеризиране на лекарствени молекули. Докторантката маг. фарм. Ивалина Валериева Василева е овладяла и разработила различни методики в областта на фармацевтичния анализ. Научната хипотеза и целта са на докторската работа са изпълнени, експериментът е достатъчен по обем, изводите са точни и приносите са основно с научно-приложен характер. 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 маг.фарм. Ивалина Валериева Василева.

Оценката ми е убедено ПОЛОЖИТЕЛНА.

10.01.2024.

Рецензент:

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

(проф. Пейков,дф)