

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. Анри Анжел Аструг, дф

член на Научното жури за оценка на дисертационния труд за присъждане на ОНС  
“ДОКТОР” на Кристина Василева Божинова, Магистър по органична и аналитична  
химия

по професионално направление 4.2 Химически науки (Аналитична химия)

на тема: **“Оптимизационни химико-аналитични и популационни фармакокинетични  
подходи за приложение в експерименталната и клинична фармакология”**

Научно направление: „Химически науки (Аналитична химия)“

Форма на докторантурата – докторант на самостоятелна подготовка

Автор: Кристина Василева Божинова, Магистър по органична и аналитична химия

Научен ръководител: Проф. д-р Димитър Терзииванов, дм, дмн

Научен консултант: Доц. д-р Иванка Атанасова, дм

### 1. ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ПРОЦЕДУРАТА И ДОКТОРАНТА

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Препоръките за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в СУ на професионално направление „Химически науки“ и включва следните документи:

- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта;
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование;
- заповеди за записване в докторантура и за отчисляване с право на защита
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността
- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- копия на научните публикации
- списък на участията в научни форуми
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи

Докторантът е приложил 3 (три) публикации.

Бележки и коментар по документите нямам.

## **БИОГРАФИЧНИ ДАННИ**

Кристина Василева Божинова завършва средно образование в гр. София. От 1985 година до 1988 година учи в Химическия факултет при СУ "Св. Кл. Охридски", който завършва със защита на дипломна работа на тема „ИЧ – спектрално изследване на влиянието на разтворителя върху конформационната предпочетеност при лаурилолактam“ и придобива квалификация Магистър по органична и аналитична химия.

От 1994 до 1995 г. работи като **Химик-специалист, аналитична лаборатория** в Секция фитоценология, Институт по Ботаника, БАН. *Основни дейности – химически анализ на растения.*

От 2000 до 2001 г. работи като **Консултант-изпълнител** в Лаборатория по фармакокинетика, Медико - биологична секция, НИХФИ АД, гр. София. *Основни дейности – Разработване и валидиране на високо-ефективни течно хроматографски методики за количествен анализ на лекарства за целите на проучвания за оценка на бионаличността на лекарства - генерици.*

От 2006 до 2010 г. работи като **Управител на Клинфармконсулт ЕООД**. *Основни дейности – Подготовка на необходимите документи за извършване на клинично-фармакологични проучвания. Организиране на клинично-фармакологични проучвания. Мониторинг на клинично-фармакологични проучвания. Отчет на клинично-фармакологични проучвания. Обработване на документите, необходими за получаване на разрешение за употреба на лекарствени продукти.*

От 1995 до 11.03. 2013 г. е **химик асистент и съответно главен асистент по аналитична химия** в УМБАЛ "Св. Ив. Рилски" – ЕАД, София. *Основни дейности – Внедряване и валидиране нови и съвременни химико-аналитични методи за изследванията на лекарствени средства в биологични течности. Участие във фармакокинетични и фармакотерапевтични проучвания, провеждани в Клиниката. Участие при обучението на студенти, дипломанти, докторанти и специализанти. Работа в съответствие с Добрата Лабораторна Практика и Добрата Клинична Практика.*

От 01.07.2013 – до настоящия момент е асистент по фармация в Факултета по Химия и Фармация, Софийски Университет Св. Кл. Охридски. *Основни дейности – Провеждане на научна и научно-приложна дейност в областта на Фармакологията, Аналитичната химия, Токсикологията и Фармакокинетиката. Провеждане на учебна дейност – подготовка на студенти и дипломанти по медицинска химия и фармация.*

Представеният дисертационен труд е написан на 183 страници, в които са включени 27 фигури, 20 таблици, 32 приложения и 287 цитирани източника (Въведение – 3 страници, Литературен обзор – 32 страници, Цел и задачи – 1 страница, Методи и материали – 16 страници, Резултати и обсъждане – 45 страници, Обобщение – 3 страници, Изводи – 1 страница, Приноси – 1 страница и 32 броя приложения – 35 страници).

## **2. АКТУАЛНОСТ НА ТЕМАТИКАТА**

**В дисертационния труд** на докторантката Кристина Василева Божинова, Магистър по органична и аналитична химия има 4 акцента:

а) оптимизиране и валидиране на ВЕТХ методи за количествено определяне на лекарства;

б) оценка на активността на изоензима CYP1A2;

в) приложение на D-оптималността при дизайна на популационни фармакокинетични проучвания; и

г) приложение на метода Монте Карло за лекарствено фенотипизиране на активността на CYP1A2 с помощта на кофеин.

**Темата** на разработения от докторанката Кристина Василева Божинова, Магистър по органична и аналитична химия дисертационен труд е актуална и дисертабилна и може да се обобщи така – създаване на бърз оптимизационен подход в комбинация с валидиране на ВЕТХ методи позволяващ прецизното определяне на лекарствени концентрации в биологични среди, което е важно условие за прецизен ФК анализ. Предложеният популационен непараметричен ФК анализ в съчетание с D-оптималния дизайн и метода Монте Карло може да намери приложение в експериментални изследвания и клинични изпитвания, както и за индивидуализиране на терапията при различни популации пациенти.

## **3. ПОЗНАВАНЕ НА ПРОБЛЕМА**

Критичният прочит на литературния обзор на дисертацията недвусмислено показва, че К. Божинова в детайли познава проблемите и приоритетно подрежда известната в литературата информация.

Обзорът включва критична оценка на наличната в литературата информация, отнасяща се до следните проблеми: подходи за оптимизиране на високоефективен течно-хроматографски анализ на лекарства за целите на популационния фармакокинетичен анализ; приложение на алометричното скалиране; подходи за оптимизиран дизайн при популационното фармакокинетично моделиране; и възможности на симулационния метод Монте Карло.

Прави впечатление широката компетентност на дисертантката както по въпросите на количествения анализ в биологични среди, така и по въпросите на дизайна на неклинични и клинични фармакокинетични изпитвания.

Всичко това ми дава основание да твърдя, че докторантката познава задълбочено съвременното ниво на разработваните в дисертацията проблеми и под умелото методично ръководство на своя авторитетен научен ръководител проф. д-р Д. Терзииванов и научния консултант доц. д-р И. Атанасова, подхожда аналитично и сериозно към разрешаване на проблемите.

Ще си позволя да направя една забележка към главата 'Литературния Обзор'.

Добре би било тази глава от дисертацията да завършва с обобщение, което, на базата на наличната информация и съществуващите проблеми да послужи като обосновка на поставените цел и задачи.

Целта и задачите на дисертацията са формулирани стегнато и коректно.

#### **4. МЕТОДИКА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО**

Поставените цел и задачи на дисертацията налага използването на разнообразни методи.

Приложени са чисто химико-аналитични (ВЕТХ) методи за оптимизиране на условията за определяне на концентрациите на антиепилептични средства (натриев валпроат, фенитоин и карбамазепин), кофеин и метаболити, теофилин, ампицилин. Държа да подчертая добрата експериментална подготовка на дисертантката.

Използвани са и методи за дизайн и популационен анализ на фармакокинетични и изпитвания за фенотипизация както при опитни животни, така и при изпитвания с участие на здрави доброволци.

#### **5. ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД И ПРИНОСИТЕ**

Представените резултати и техния анализ следват логиката на поставената в дисертационния труд цел – разработване и прилагане на подходи за оптимизиране на високо-ефективни течнокроматографски методи и на популационни фармакокинетични анализи в експерименталната и клинична фармакология. Поставените шест основни задачи на проучването са адекватно решени, като специално искам да отбележа прецизността, с която те са реализирани.

Резултатите от експериментите са много прегледно представени в таблици и фигури, както и в 32-те приложения. Подчертавам тази характеристика на дисертацията, тъй като я намирам за много значима. Ще си позволя да направя една

забележка във връзка с представянето на резултатите от експериментите – според мене таблиците и фигурите, дадени в приложения спокойно биха могли да присъстват в основното тяло. Това дори би улеснило читателя.

**Изводите** (7 на брой) са адекватни и коректно отразяват резултатите от проведените химико-аналитични, фармакокинетични и статистически изследвания. Последният извод (№ 7) по същество може да се отнесе към приносите на разработката.

Приноси с оригинален характер са свързани основно със създаване и валидиране на D-оптимални популационни фармакокинетични модели на кофеин, теофилин и ампицили, разкриване възможностите, които предоставя D-оптималната стратегия, комбинирана с популационния непараметричен фармакокинетичен анализ, за клинични изпитвания с ограничен брой проби. С оригинален характер е и разкриване възможностите на метода Монте Карло в комбинация с популационния непараметричен фармакокинетичен анализ при лекарственото фенотипизиране активността на CYP1A2.

Приноси с приложен характер са свързани с начините за оптимизиране на VETX методи за едновременно количествено определяне от една страна на комбинации от антиепилептични лекарства натриев валпроат, фенитоин и карбамазепин, така и от друга страна на кофеин и метаболитите му за целите на популационния фармакокинетичен анализ. Принос с приложен характер е и алометричното скалиране, съчетано с популационен фармакокинетичен анализ за оценка на ензимната активност на CYP1A2. Съгласен съм и с извода, който смятам, че би могъл да се определи като принос, че получените резултати биха могли да послужат за индивидуализиране на режима на прилагане на лекарства, които са субстрати на CYP1A2.

Приемам приносите с оригинален и приложен характер като логично последствие от компетентното решаване на поставената цел и задачите в дисертационния труд.

## 6. ПРЕЦЕНКА НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И ЛИЧНИЯ ПРИНОС НА ДОКТОРАНТА

Докторантката е приложила 3 (три) публикации, от които една под печат и 3 (три) резюмета от участия в научни прояви, свързани с дисертацията.

Една от представените публикации е в списание *Clin Pharmacokinet.* с импакт фактор над 4.

Едно от участията е на авторитетна световна конференция в Нюрнберг през 2008 г. в чест на 100 годишнината на Нобеловата награда на Пол Ерлих.

Посочената научна активност се основава директно на разработки от дисертационния труд. Във всички публикации и доклади, представени на научни форуми, Кристина Божинова, е първи (в две публикации и две участия в научни форуми) или втори автор, което показва нейната водеща роля в съответните разработки. Това ми дава основание да приема, че разработения дисертационен труд е нейна лична заслуга.

Отлично впечатление оставя фактът, че публикации по темата на дисертацията са цитирани в статии, публикувани в престижни международни списания като *European Journal of Clinical Pharmacology, Xenobiotica, Clinical Chemistry* и *Journal of Pharmacy Practice*. Бих препоръчал, обаче да се упомене, коя/кои от публикациите на докторантката е/са цитирана/и във всяко от тези списания.

## 7. АВТОРЕФЕРАТ

Авторефератът е направен прецизно и синтетично представя резултатите, описани в дисертацията. Структуриран е адекватно. Накратко, авторефератът предоставя пълна представа за несъмнените качества и достойнства на този дисертационен труд.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Препоръките за критериите при придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности за професионално направление „Химически науки“. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд ясно показва, че докторантът КРИСТИНА ВАСИЛЕВА БОЖИНОВА притежава задълбочени теоретични познания и професионални умения

по научното направление „Химически науки (Аналитична химия)“, а бих добавил и по научната специалност „Фармакология (вкл. Фармакокинетика и Химиотерапия)“ като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на задълбочени и високо информативни научни проучвания и тяхното адекватно представяне.

**Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензираните дисертационен труд “Оптимизационни химико-аналитични и популационни фармакокинетични подходи за приложение в експерименталната и клинична фармакология”, автореферат, постигнати резултати и приноси, и *предлагам на почитаемото НАУЧНО ЖУРИ да присъди образователната и научна степен ‘ДОКТОР’* на Кристина Василева Божинова, магистър по органична и аналитична химия.**

23.06. 2017 г.  София	<b>Изготвил РЕЦЕНЗИЯТА:</b>  (доц. Анри Аструг, дФ)
-----------------------------	---