

СТАНОВИЩЕ

върху дисертационен труд на тема „ ОПТИМИЗАЦИОННИ ХИМИКО-АНАЛИТИЧНИ И ПОПУЛАЦИОННИ ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ ПОДХОДИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛНАТА И КЛИНИЧНА ФАРМАКОЛОГИЯ ”

на **Кристина Василева Божинова**

представен за присъждане на образователната и научна степен “доктор”

Научен ръководител: Проф. Д-р Димитър Николов Терзииванов, дм, дмн
Научен консултант: Доц. д-р Иванка Атанасова, дм

от чл. кор. проф. дн Тони Георгиев Спасов
Факултет по химия и фармация на СУ “Св. Кл.Охридски”

Кристина Божинова завършва СУ „Св. Кл. Охридски“ през 1993 г., а от 1995 г. до 2013 г. след конкурс е последователно научен сътрудник, асистент, главен асистент по аналитична химия в МФ на МУ, София. От 2013 г. след конкурс е редовен асистент по фармация (биофармация и фармакокинетика) при ФХФ, СУ „Св. Кл. Охридски“. Научните интереси и разработки на ас. К. Божинова са свързани с оптимизиране и валидиране на аналитични методи за определяне на лекарства в биологични течности, приложение на популационния фармакокинетичен анализ и неговото съчетаване с D-оптималния дизайн. Дълги години е била секретар, а сега е член на Местна Комисия по Етика при Болница „Св. Ив. Рилски“. Разработки на колективи с нейно участие са били финансирани от Грантови проекти на МУ, София.

Популационният фармакокинетичен анализ има ключово място в модерната фармакотерапия. Комбинирането му с оптимизиран дизайн за пробовземане, целящ намаляване на броя взети проби, може да се окаже подходящо при рискови популации пациенти. Монте Карло методът намира все по-широко приложение в популационния ФК/ФД анализ за прецизиране на оценката на лекарствените параметри, получени от случайни данни на малък брой субекти и ограничен брой пробовземания на биологичен материал от тях. В този контекст работата на К. Божинова се характеризира с висока степен на актуалност и практическата значимост.

Литературния обзор направен от К. Божинова включва критичен анализ на няколко приложения на оптимизационни процеси в различни области на фармакологията. Разгледани са хроматографските методи за лекарствен анализ и тяхното оптимизиране. Божинова е представила информация за D-оптималната стратегия при различни видове клинични изпитвания. Допълнително се изследва приложението на методологията на популационния фармакокинетичен анализ в т.н. еволюционна фармакокинетика - алометрично скалиране за достоверно предсказване на фармакокинетичното поведение на лекарства при хора въз основа данните получени от животни. Съвсем логично К. Божинова завършва литературния обзор с приложение на Монте Карло метода в непараметричния популационен фармакокинетичен анализ. Всичко това ми дава основание да твърдя, че докторантът познава задълбочено разработвания в дисертацията проблем и под методичното ръководство на своя научен ръково-

дител проф. д-р Димитър Терзииванов и консултанта доц. д-р Иванка Атанасова подхожда аналитично към неговото разрешаване.

В процеса на изработване на дисертационната работа са използвани четири високоефективни течено-хроматографски (ВЕТХ) методики, с помощта на които са анализирани лекарства и техни метаболити в различни биологични течности: високоефективна течна хроматография (ВЕТХ) за количествено определяне на валпроева киселина, карбамазепин и фенитоин в серум; ВЕТХ за количествено определяне на кофеин и първичните му метаболити в плазма; ВЕТХ за количествено определяне на кофеин и 13 негови метаболита в урина и ВЕТХ за количествено определяне на ампицилин в плазма. Приложени са оптимизационни подходи, така че с минимален брой експерименти да се намерят най-подходящите условия за качествен и количествен анализ на изследваните вещества. Към лекарствените концентрации, които се въвеждат за популационен непараметричен фармакокинетичен анализ се поставят високи изисквания за точност, чувствителност и възпроизводимост. Представени са данни за валидиране на използваните ВЕТХ методики за анализ на лекарствени концентрации в плазма или в урина. Използваният статистически апарат за анализ е адекватен. Преди да бъдат инжектирани в хроматографската колонка, пробите са били подложени на предварителна обработка чрез преципитация и екстракция за очистване на част от примесите от биологичните течности. Дизайнът на отделните експерименти е високо информативен и предоставя възможност за получаване на релевантни и адекватни на поставените цели и задачи отговори. Клиничните и експериментални изследвания са били проведени като са спазени съвременните етични изисквания за работа със здрави доброволци, пациенти и лабораторни животни. За да се осигури сравнимост на получените резултати са използвани контролни групи животни, изследваните индивиди при необходимост рандомизирано се разделят на обучаващи и валидиращи групи.

Представените резултати и техния анализ следват логиката на поставената цел в дисертационния труд – разработване и прилагане на оптимизационни химико-аналитични и популационни фармакокинетични подходи в експерименталната и клинична фармакология. Поставените задачи на проучването са адекватно решени. Без да се спирам поотделно на данните, които резултатират от решението на всяка една от тези задачи поотделно, ще отбележа прецизността, с която те са реализирани. Приносите са логично следствие от надеждното решаване на поставените цели и задачи в дисертационния труд. Като принос с висок приоритет за клиничната практика ще посоча установените възможности, които предоставя D-оптималната стратегия, комбинирана с популационния непараметричен фармакокинетичен метод за клинични проучвания в специални таргетни популации и приложението на метода Монте Карло в комбинация с популационния непараметричен фармакокинетичен анализ при лекарственото фенотипизиране.

Анализирани в тяхната цялост и взаимовръзка, резултатите и приносите в дисертационния труд предоставят работещ алгоритъм за приложение на оптимизационни подходи в експерименталната и клинична фармакология.

В заключение убедено смятам, че дисертационният труд съдържа научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ). Дисертационният труд ясно показва, че докторантът Кристина Божинова притежава задълбочени теоретични

познания и професионални умения в областта на аналитичната химия и фармакологията, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на задълбочени и високо информативни научни изследвания.

Въз основа на гореизложеното смятам, че представеният дисертационен труд притежава всички необходими качества и дисертантът заслужава присъждането на образователната и научна степен “доктор”.

27.06. 2017 г.

Изготвил СТАНОВИЩЕТО:

София

(чл. кор. проф. дхн Тони Спасов)