

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Тая Пенева Кунева, дм
специалист по вътрешни болести, клинична токсикология, професионални
болести

Ръководител на катедра и Началник на Клиника по професионални болести
при УМБАЛ "Св. Ив. Рилски" МУ - София
на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен «Доктор»
в професионално направление: 4.2 Химически науки (Аналитична химия)

Автор: Кристина Василева Божинова

Тема: Оптимизационни химико-аналитични и популационни фармакокинетични
подходи за приложение в експерименталната и клиничната фармакология

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

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

Общо представяне на процедурата и докторанта

Със заповед № РД 38-397 / 22.06.2017г. на Ректора на СУ "Кл. Охридски" съм
определена за член на научното жури на процедура за защита на дисертационен труд на
тема: "Оптимизационни химико-аналитични и популационни фармакокинетични
подходи за приложение в експерименталната и клиничната фармакология" за
придобиване на образователната и научна степен **Доктор** в професионално
направление: 4.2 Химически науки (Аналитична химия)

Кристина Божинова е докторант на самостоятелна подготовка към катедра
"Приложна неорганична химия" – при СУ, София.

Божинова е завършила висше образование в СУ "Кл. Охридски" - Химическия
факултет, специалност химия с отличен успех от следването 5,57 и от държавните
изпити 5,75. С диплома № 121126/ 04.01.1994г е магистър по химия със специализация
по органична и аналитична химия.

От 1995 г. до 2013 г. след издържан конкурс последователно работи като
асистент и главен асистент по аналитична химия в Отделение по клинична
фармакология на УМБАЛ "Св. Ив. Рилски". От 2013 г. след издържан конкурс работи
като асистент по фармация във Факултет по Химия и Фармация катедра "Приложна
неорганична химия". От 2015 г. работи и по II трудов договор като химик на 0,5 щат в
Клинична лаборатория на УМБАЛ "Св. Ив. Рилски".

Работата и научните интереси на докторантката включват хроматографски и фармакокинетичен анализ на лекарствата.

Актуалност на темата. При количествено определяне на лекарства в биологични течности високо-ефективния течнохроматографски анализ в настоящия момент намира най-широко приложение. Оптимизирането и валидирането на течнохроматографски методики за анализ на лекарства е от значение при рутинната лабораторна дейност. *Темата за популационния непараметричен фармакокинетичен анализ е актуална и значима, имайки предвид тенденцията за все по-убедителното навлизане на концепциите на популационната фармакокинетика във фармакотерапията в световен мащаб.* Съчетаването на D-оптималния дизайн за пробовземане с популационния фармакокинетичен анализ намалява необходимия брой взети проби и е особено подходящ при определяне дозовия режим за рискови пациенти. Монте Карло симулациите позволяват при малък брой пациенти и само няколко пробовземания да се прецизира оценката на фармакокинетичните лекарствени параметри. В този контекст работата на К. Божинова е с висока степен на приоритет и актуалност. Целта и задачите на дисертационния труд дефинират практическата стойност на разработвания проблем. К. Божинова си е определила за цел да се разработят и приложат подходи за оптимизиране в две области: високо-ефективния течнохроматографски анализ и припопулационния фармакокинетичен анализ, като измерените химически нива на лекарствата след това се използват за създаване на фармакокинетични модели на тези лекарства.

Поставените задачи са конкретни и включват:

- Оптимизиране и валидиране на високо-ефективна течнохроматографска методика за едновременно качествено и количествено определяне: 1) на някои антиепилептични лекарства при пациенти, 2) на кофеин и неговите метаболити при бозайници (плъхове и хора).
- Предсказване на активността на ензима CYP1A2 при хора от данни, получени от популационен фармакокинетичен анализ на кофеин при плъхове.
- Приложение на D-оптималния дизайн при популационния фармакокинетичен анализ на кофеин, теофилин (който е лекарство, но е и метаболит на кофеина) и ампицилин.
- Приложение на метода Монте Карло за целите на лекарственото фенотипизиране активността на CYP1A2.

Познаване на проблема. Литературният обзор е подчинен на задачите на изследването. Разгледани са съвременните насоки в хроматографския анализ и в популационната фармакокинетика. Критично са проследени много хроматографски методики за анализ на изследваните лекарства. Описани са изследваните лекарствени продукти и метаболити. Представени са основните постановки на популационния непараметричен фармакокинетичен анализ, D-оптималния дизайн и Монте-Карло метода. Дисертантката познава важните моменти в оптимизиране и валидиране на лекарствения анализ за получаване на достоверни резултати.

Методика на изследването. Обект на наблюдение са както животни: бели мъжки плъхове порода Wistar, така и хора: здрави доброволци и пациенти. При експериментите с животни са спазени международните изисквания за работа с тях и принципите на Добрата Лабораторна Практика. Участниците в клиничните проучвания са включвани след получаване на тяхното информирано съгласие. Всички документи по проучванията са получили одобрение от Комисия по Етика. Дългогодишният опит на К. Божинова и посетените от нея курсове, семинари и симпозиуми са стабилна основа за задълбочените изследвания, които е провела. За събиране на информацията са използвани експериментални методи, които са оптимизирани и валидирани от докторантката. При статистическата обработка са използвани редица специализирани компютърни програми.

Характеристика и оценка на дисертационния труд.

Дисертационният труд е представен на 182 стандартни страници и включва 20 таблици, 27 фигури и 32 приложения. Съдържа следните раздели: I. Литературен обзор и поставяне на проблема (32 страници), II. Цел и задачи (1 стр) III. Материал и методи (17 страници) IV. Резултати и обсъждане (57 стр) V. Изводи (2 страници), VI. Приноси (1 страница) VII. Приложения (35 страници) и VIII. Библиография (28 стр)

В първият раздел прегледът на литературата по темата е направен с прецизност и е съобразен с поставените задачи. Божинова показва умения и знания за извършване и представяне на фармакокинетичните изследвания.

Целите и задачите са формулирани ясно и точно.

В Материали и методи подробно са описани прилаганите аналитични методики и дизайните на експерименталните и клинични проучвания, включени в разработката, както и използваните статистически методи при обработката на данните.

В Резултати и обсъждане дисертантката последователно представя и обсъжда резултатите от оптимизиране и валидиране на течно-хроматографските методики, както

и получените данни за съответните лекарствени и метаболитни нива. Направено е алометрично скалиране на кофеиновия клирънс за оценка ензимната активност на CYP1A2 между плъхове и хора. Намерени са и са валидирани D-оптималните времена за пробовземане на кофеин, теофилин и ампицилин. При прилагане на метода Монте Карло при 250 симулирани пациенти е установено три модално разпределение на CYP1A2 ензимната активност.

Резултатите са намерили отражение в публикациите, представени от дисертантката.

Изводите произтичат от представената разработка, ясно и добре са формулирани.

Литературата е оформена според изисквания на БДС, литературните източници са използвани целесъобразно и цитирани правилно в текста. Книгописът включва 287 литературни източника (9 на кирилица и 278 на латиница).

Преценка на личния принос на докторанта

Проучването е дело на самата докторантка. Данните получени от приложените оптимизирани и валидирани от докторантката течно-хроматографски методи се използват в представените фармакокинетични анализи в дисертационния труд и са личен принос на Божинова.

Технически, научното изследване е много добре оформено. Качеството на графиките, таблиците и фигурите е на високо равнище, текстът се чете с лекота, стилът е в необходимата научност и яснота.

Използваната статистическа обработка е на съвременно ниво.

Във връзка с дисертационния труд са представени 3 публикации в български и международни списания, едно от които е с импакт фактор и 5 цитирания в международни списания.

Приносите: Създаване и валидиране на D-оптимални популационни фармакокинетични модели на кофеин, теофилин и ампицилин с ограничен брой взети кръвни проби за лекарствен анализ за целите на клиничните проучвания и Приложение на метода Монте Карло в комбинация с популационния непараметричен фармакокинетичен анализ при лекарственото фенотипизиране активността на CYP1A2 **имат оригинален характер и могат да се използват във фармакологични проучвания.**

С научно приложен характер са: Разработване на подход за оптимизиране на течно-хроматографски методики за едновременно количествено определяне на антиепилептични лекарства и на кофеин и метаболитите му; и Комбиниране на

алометричното скалиране с популационния фармакокинетичен анализ за оценка ензимната активност на CYP1A2 .

Голяма част от приносите са приложими във фармакологичната практика. Разработените популационни фармакокинетични методи могат да се използват при хора за индивидуализиране на режима на терапия с лекарства, метаболизиращи се от CYP1A2 ензим.

Препоръките ми към Божинова са за използване на получените резултати-прилагане на популационния непараметричен фармакокинетичен анализ при терапевтичното лекарствено мониториране на други лекарствени продукти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа приноси с оригинален, научно-приложни и приложни резултати в областта на фармакокинетиката.

Дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), и показва, че докторантката Кристина Божинова *притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.*

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка за проведеното изследване, постигнати резултати и приноси и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор”** в професионално направление Химически науки (Аналитична химия).**

Изготвил становището:

проф. д-р Таня Кунева, дм

27.06.2017г