

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Огнян Иванов Петров
Факултет по химия и фармация, СУ "Св. Климент Охридски"

на дисертационен труд на тема:
*"Синтез, структура и биологична активност на съкристали на
органо-борни киселини с лекарствени вещества"*
представен от **Венцислав Милчов Дюлгер**

за присъждане на образователна и научна степен **"Доктор"**
в професионално направление: 4.4 „Науки за Земята“,
по докторска програма: „Минералогия и кристалография“

Венцислав Дюлгер завършва висшето си образование в Химически факултет на СУ "Св. Кл. Охридски" през 2010 г. като магистър по специалност "Химия", магистърска програма "Медицинска и фармакологична биофизикохимия". Със заповед No 349/РД09 от 27.09.2011 г. е зачислен като редовен докторант в Лабораторията по монокристален рентгеноструктурен анализ в ИКМ-БАН с научен ръководител проф. д-р Борис Шивачев. От 2009 г до момента работи в Софарма, към Дирекция управление на качеството-централна химична лаборатория. Преди това, от 2008 г е заемал позицията Технолог супозитории в същата фирма.

Представеният ми за рецензия дисертационен труд на тема "Синтез, структура и биологична активност на съкристали на органо-борни киселини с лекарствени вещества" обхваща 120 страници, структуриран в следните раздели: Въведение - 2 стр.; Материали и методи - 11 стр.; Кристално инженерство - 5 стр.; Органични борни киселини - 16 стр.; Използвани лекарствени вещества - 20 стр.; Дизайн на съкристали на органо-борати с фармацевтични молекули - 10 стр.; Получаване (кристализация) на съкристали - 16 стр.; Дискусия - 22 стр.; Биологична активност - 6 стр.; Изводи - 1 стр. и Използвана Литература - 7 стр. Цитирани са общо 126 литературни източника. Фактическият материал е богато онагледен с 15 таблици и 101 фигури. Илюстрациите и таблиците спомагат за прегледното представяне на получените данни за изследваните съединения.

Целта на дисертационния труд е получаване, структурно охарактеризиране и изследване на биологичната активност (цитотоксичност) на съкристали на известни лекарствени препарати с органични борни киселини.

В хода на работата са поставени пет конкретни задачи: 1) Дизайн на съкристали на органоборни киселини с известни лекарства; 2) Получаване на съкристали чрез бавно изпарение от разтвор, охарактеризиране и разшифровка на кристалните структури на съкристалите и определяне на физикохимични характеристики с използване на ИЧ и ДТА методи; 3) Определяне на биологичната активност (цитотоксичност) на получените съкристалите на лекарствени субстанции с органоборни киселини.

Дисертационният труд включва изследователски материал на актуална тема в областта на дизайна на нови биологично активни съединения с подобрени фармакокинетични и физикохимични свойства. Доказаната биологична активност на теофилин, кофеин, нитрофурал и др. е причина за непрекъснатото търсене на нови техни аналози, каквито могат да са окажат съкристалните им структури с органични борни киселини. Разработването на такива съкристални форми, могат да окажат влияние върху производствения процес, стабилността на лекарствената форма (например хидратиране), както и върху бионаличността и усвояването от организма.

В съответствие с целта и задачите на дисертационния труд, в литературния обзор (раздели 3 до 6) достатъчно кратко, но същевременно компетентно, е направен преглед на публикуваните предимно през последните години данни относно кристалното инженерство, като по-специално внимание е отделено на приложението му за разработване на нови лекарства с подобрени физикохимични и фармакокинетични свойства. При проектирането и разработването на съкристалите, кристалното инженерство е приложено в частта, базирана на слаби взаимодействия – водородни връзки – между молекулите на арил бороновите киселини и лекарствените вещества.

Разгледани са както някои класически методи за получаване на фенилборонови киселини, така и тяхното приложение в органичния синтез, лъчетерапията и дигностиката. Въпреки, че този раздел в определена степен е информативен, считам че няма отношение към темата на дисертацията и е ненужен. Той би имал по-голямо значение, ако докторанта е синтезирал използваните от него фенилборонови киселини, но никъде не открих такива

данни и вероятно са търговски продукти. Ако е така, е трябвало да бъдат описани в раздела “Материали и методи”. Много по-добре би било в литературния преглед да има раздел, описващ приложението на арил боронови киселина или техни производни като утвърдени лекарства или такива в процес на разработване. Това разбира се би улеснило читателя да разбере по-добре целта на дисертацията, както и получените резултати.

В раздел 5 “Използвани лекарствени форми” се представят на цели 20 стр. исторически данни за лекарствата, обект на настоящето изследване, тяхната фармакология и приложение в терапията, но според мен най-информативни са данните относно възможността им за образуване на водородни връзки. В този раздел още в началото е допусната терминологична неточност, а именно “лекарствени форми” вместо лекарствени вещества или само лекарства. Лекарствена форма представлява удобната за прилагане и приемане форма, в която се приготвят лекарствените вещества. Подобен тип грешки има навсякъде в дисертацията. Безразборно се използват термини като фармацевтичен продукт, лекарствен препарат, фармацевтична форма, диасистолно и систолно кръвно налягане, нестероидно обезболяващо средство и т.н.

Експерименталната част на дисертационния труд е описана в раздел 7 “Получаване (кристализация) на съкрисали”. Написана е доста подробно, описвайки голям брой еднотипни експерименти - успешни и неуспешни, което затруднява четенето. Вместо това можеше да бъдат обединени в общи процедури и представени само в табличен вид. И в този раздел не липсват терминологични грешки. Във всички експерименти за получаване на съкрисали, а и в цялата дисертация, вместо фенилборонови киселини е написано “фенил борат”, например “7.1. Съкрисализация на Фенил борат с Теофилин”. Реагентите не би трябвало да се изписват с главни букви, или като две отделни думи. Най-смущаващо е, че фенилбороновите киселини се представят като борати, т.е. производни на борната киселина - соли или естери. В такъв случай пример 7.1. трябва да бъде със заглавие “Съкрисализация на фенилборонова киселина с теофилин” или “Получаване на теофилин фенилборонат”. Тази препоръка е валидна и по-нататък в текста.

Същността на дисертационния труд е изложена в разделите “Дискусия” и “Биологична активност”. Те заемат 22 стр. и съответно 6 стр., илюстрирани с 28

фигури и 8 таблици, което много добре онагледява и резюмира резултатите. Представени са основни структурни параметри и индекси на получените съкристали. Накрая е направена оценка на токсичното действие на съкристалите спрямо лекарствата и фенилбороновите киселини.

Основните резултати, постигнатите от Венцислав Дюлгеров, могат да се резюмират както следва:

- Получени са и са структурно разшифровани 10 нови вещества, а именно: теофилин фенилборонат; теофилин 4-хлорофенилборонат; кофеин фенилборонат; пролин фенилборонат; нитрофураол 4-хлорофенилборонат (INN, Fugacin); аминофилин 4-карбоксифенилборонат; натриев 4-карбоксифенилборонат; две полиморфни форми на 3-ацетамидофенилбороновата киселина. Пет от структурите са съкристали на лекарствени вещества и органоборни киселини, а три са полиморфни форми.
- Получена е метал органична мрежа (MOF) на натриева сол на органоборонова киселина;
- Структура на съкрисстал на теофилин, етилендиамин и фенилборонова киселина показва възможна реакция на N-формилиране;
- Резултатите от *in vitro* биологичните изследвания върху MG63 клетки на съкристалите показват подобряване на свойствата на лекарствените вещества (токсичност и разтворимост) в сравнение с чистите активни сустанции.

Независимо от направените критични бележки, считам че дисертацията съдържа оригинални научни изследвания, резултати и приноси. Имам няколко въпроса към докторанта:

- 1) В раздел 8.6. пише: “Теофилин - нов полиморф и реакция на N-формилиране между N-N'-диформаид, Кадмиев ацетат, Фенилборна киселина и Теофилин”. Наистина ли става въпрос за нова полиморфна кристална форма и на кое вещество?
- 2) Как е доказано образуването на етилендиамин N,N'-диформаид? Наличието на диметиламониев катион (дедектиран, неясно как) достатъчно доказателство ли е?
- 3) Бихте ли пояснили, какво означава: “...съкристалите показват подобряване на свойствата на лекарствените вещества...”, текст от извод 6?

Авторефератът е изготвен старателно и включва всичко най-съществено от представения ми за рецензия дисертационен труд. Част от работата по дисертацията е отразена в 3 публикации, цитирани общо 2 пъти и 4 участия в научни форуми което съответства на препоръчителните изисквания за присъждане на тази образователна и научна степен.

Заключение: Дисертационният труд представя Венцислав Дюлгеров като перспективен млад учен в областта на монокристалния рентгеноструктурен анализ. Докторантът притежава необходимите теоретични знания по специалността, както и способност за бъдещи самостоятелни изследвания. Извършената работа е достатъчна по обем и напълно съответства на изисквания на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и Правилникът за условията и реда за придобиване на научни степени и за заемане на академични длъжности в ИМК.

Оценката ми за дисертационния труд “Синтез, структура и биологична активност на съкристали на орвано-борни киселини с лекарствени вещества” е изцяло положителна. С убеденост ще гласувам „ДА” за присъждане на образователната и научна степен „Доктор” на Венцислав Милчов Дюлгеров по професионално направление: 4.4 „Науки за Земята“ (Минералогия и кристалография).

31.03.2017 г
София

Рецензент:
(проф. д-р Огнян Петров)