

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. Пламен Годоров Пейков, дф

на обявения конкурс за заемане на академичната длъжност „доцент” в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”, по професионално направление 7.3. „Фармация” и научна специалност „Фармацевтична химия” за нуждите на катедра „Фармацевтична химия и фармакогнозия”, Фармацевтичен факултет (ФФ), Медицински университет (МУ) – Плевен, „Държавен вестник”, бр. 30/13.04.2021 г.

В конкурса участва един кандидат, ас. Стефка Ачкова Иванова, дф, който е допуснат за участие в конкурса от комисия по прием на необходимите документи, съгласно чл.64 и чл.67 от ПРАС на МУ-Плевен.

Ас. Иванова е родена през 1990 г. в гр. София. Завършва фармация, магистър по фармация през 2014 г., ФФ, МУ-София с държавни изпити и защита на магистърска теза, разработена във ФФ, МУ-София, катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия”. През 2021 г. защитава дипломна работа за втора магистратура „Магистър по управление на клинични изпитвания”, Факултет по обществено здраве, МУ-София. Ас. Иванова придобива образователната и научна степен „доктор” във ФФ, МУ-Пловдив през 2016 г. с научна проблематика: фармацевтичен анализ - спектрални и хроматографски методи на анализ на стероиди и лекарствена регулация. Има призната специалност по „Анализ на лекарствените продукти”, МУ-София, 2019 г. От 2015 г. до 2016 г. е асистент в катедра „Фармацевтична химия и фармакогнозия”, ФФ, МУ-Пловдив. От 2016 г. до 2020 г. е асистент в катедра „Фармацевтична химия”, ФФ, МУ-София. От 2020 г. и продължава, е асистент в катедра „Фармацевтична химия и фармакогнозия”, ФФ, МУ-Плевен. Академичното развитие на ас. Иванова я определя, като натрупала необходимите професионални знания необходими за нейната реализация като преподавател и учен.

### **Учебно-преподавателска работа**

Трудовият стаж на ас. Иванова след магистратурата по фармация е свързан с преподавателска работа основно по дисциплината „Фармацевтичен анализ”, както и „Броматология” (ФФ, МУ-София) със студенти по фармация на български език (ФФ, МУ-Пловдив и ФФ, МУ-Плевен) и на български и английски език (ФФ, МУ-София). Съгласно учебните програми, ас. Иванова води практически упражнения, семинарни занятия и участва в семестриални изпитни комисии за обучение на магистри по

фармация на български и английски език. Общият хорариум е: ФФ, МУ-Пловдив 296.4 часа; ФФ, МУ-София 574 часа и ФФ, МУ-Плевен 220 часа. Дисциплината „Фармацевтичен анализ“ е елемент от дисциплината „Фармацевтична химия“, специална дисциплина и е с изключителна важност за магистър-фармацевтите, като влиза в Единните държавни изисквания за придобиване специалността „Фармация“ за образователно-квалификационната степен „Магистър“. Учебната натовареност на ас. Иванова през последната академична година е 220 часа проведени във ФФ, МУ-Плевен, като по този показател отговаря на изискванията на Приложение № 2.2 от „Изискванията за придобиване на научна степен и за заемане на академичните длъжности в МУ-Плевен“, IV/13. Ас. Иванова участва в разработването и непрекъснатото актуализиране на учебната програма по дисциплината „Фармацевтичен анализ“ за обучение на студенти по фармация.

Преподавателската работа на Ас. Иванова дава основание да я определя като непрекъснато развиващ се преподавател във ФФ, МУ-Плевен по дисциплината „Фармацевтичен анализ“ преподавана в катедрата „Фармацевтична химия и фармакогнозия“.

#### **Научно-изследователска работа**

По отношение на научно-изследователската работа, ас. Иванова напълно покрива количествените критерии по Закона за развитие на академичния състав в Република България, залегнали в „Изискванията за придобиване на научна степен и за заемане на академичните длъжности в МУ-Плевен“, Приложение 2.2. Общата научна продукция е от 69 публикации. В конкурса участват 45 научни публикации, като 28 от тях се точкуват, като надхвърлят със 100 т. националните изисквания. В списания с IF (Thomson Reuters) има 9 научни публикации. Цитатите (справка от Медицинска Библиотека - Плевен) в чужди издания са 99, а в национални, 27 (Централна Медицинска Библиотека – София). Участията в научни форуми са 26.

Основните научни приноси на ас. Иванова са с научно-приложен и научно-теоретичен характер във фармацевтичния анализ, фармацевтичната химия и фармакологията.

Водещо изследване в научно-изследователската работа е фармако-аналитичното охарактеризиране на лекарствени структури, биологично-активни съединения и природни вещества – моно- и поли-компонентни комбинации. Химията на стероидите е с особена актуалност, защото включва половите хормони и производни, кортикостероидните хормони и производни, анаболите и оралните контрацептиви. За

тяхното охарактеризиране, ас. Иванова прилага и разработва съвременни методи за фармацевтичен анализ: високоефективна течна хроматография (HPLC) с UV-детекция; HPLC-NILIC метод с UV-детекция; газова хроматография; газова хроматография с мас спектрометрия (GC-MS); DPPH метод; денситометрия; UV спектрофотометрия. Използваните аналитични методи са коректно валидирани съгласно ICH (International Conference on Harmonization).

Много удачно, фармацевтичният анализ в научно-изследователската работа на ас. Иванова е насочен към хранителни добавки с включени в техния състав нерегламентирани стероиди с анаболен ефект. Разработен е ефективен GC-MS метод за определяне на Testosterone, Nandrolone и свързани вещества, включващ екстракция и пречистване на анализите, последван от GC-MS анализ на триметилсилициевите (TMS) производни на стероидите.

Хормоналната терапия с Estradiol Hemihydrate потиска костната резорбция и намалява загубата на костна маса, което е от значение при лечение на остеопороза. Съществен принос е разработването на аналитичен подход за определяне на лекарствената молекула във фармацевтични дозирани форми чрез изократичен HPLC-NILIC метод с UV-детекция. Извършен е линеен регресионен анализ. Изградена е кривата за регресионно калибриране. Точността се изчислява чрез стандартно отклонение, относително стандартно отклонение и интервал на доверие. Всички данни за полученото количество Estradiol Hemihydrate съответстват на доверителния интервал. Високата селективност и ефективност на разделяне чрез HPLC-NILIC с UV-детекция при  $\lambda = 230 \text{ nm}$  в аминоколоната и елуирането на неполярни анализи преди полярните (естрадиол) съкращава времето за анализ и води до висока повторямост. Ас. Иванова разработва и TLC-денситометричен метод за охарактеризиране на Estradiol Hemihydrate, който е подходящ за контрол на качеството на лекарствени форми, съдържащи тази стероидна структура. Същият метод е приложен и за анализ на Estradiol Valerate. И двата представени аналитични метода са точни и показващи своята ефективност.

Prasterone (Dehydroepiandrosterone (DHEA)) е от значение за биосинтеза на андрогени и естрогенни и включването му в хранителни добавки определя необходимостта от неговото коректно охарактеризиране. Използвайки хидрофобните свойства на Prasterone е разработен оригинален метод за неговото анализиране чрез използване на HPLC с нормална фаза.

Хроматографските аналитични подходи са удачно използвани и при анализ на биологично-активни структури, като естери на 7-теофилиноцетната киселина и арилхидразони.

С оригинален научен принос е научното изследване на химичната стабилност, фармакологичната активност и потенциалното терапевтично приложение на нова лекарствена комбинация - Galantamine hydrobromide/Pymadine, както и за първи път е проучена антиоксидантната активност на тази комбинацията чрез използване на DPPH метод и резултатите показват, че комбинацията има 15.44% по-добра активност в сравнение с Galantamine hydrobromide. С принос е разработеният HPLC метод за поведението, разделянето и пригодността на хроматографската системата за комбинацията Galantamine hydrobromide/Pymadine в моделни смеси, в съответствие с новата тенденция на многоцелева терапия на болестта на Алцхаймер чрез комбиниране на инхибитора на ацетилхолинестеразата с неговия потенциален синергист. Тестът за годност на системата за едновременно определяне на компонентите се извършва по критериите: време на задържане при анализа на 6 моделни смеси; промяната на стойностите за степени на разделяне при незначителни промени в съотношението на компонентите на подвижната фаза и скоростите на потока на подвижната фаза. Пригодността на системата се доказва от факта, че незначителни промени в съотношението на компонентите на подвижната фаза или в скоростта на потока на подвижната фаза не намаляват степента на разделяне. Разработен е и TLC-денситометричния метод с откриване при  $\lambda = 282 \text{ nm}$ , подходящ за едновременно определяне на Galantamine hydrobromide и Pymadine в моделни смеси.

Сартаните са лекарствени продукти с антихипертензивен ефект и тяхното значение за лечението на хипертонията е определящо за разработването на UV-спектрофотометрични методи за аналитично охарактеризиране на Valsartan, Losartan, Telmisartan самостоятелно и в комбинация с Hydrochlorthiazide.

Във връзка с научно-изследователската работа, ас. Иванова има участие в три научно-изследователски проекта, два финансирани от Съвета по медицинска наука на МУ-София и един финансиран от МУ-Пловдив.

Научно-изследователската работа на ас. Иванова е насочена към фармако-аналитичното охарактеризиране на структури в различни области на обекти с биологична активност, прилагайки съвременни и убедителни изследователски подходи. Това научно търсене определя ас. Иванова като развиващ се и отговарящ на предизвикателствата на времето учен.

### **Заклучение**

Ас. Иванова отговаря на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Република България и ПРАС на МУ-Плевен за придобиване на академичната длъжност „ДОЦЕНТ“. Оценката ми е ПОЛОЖИТЕЛНА.



01.07.2021.

Проф. Пламен Пейков, дф

## REVIEW

by Prof. Plamen Todorov Peykov, Ph.D.

of the announced competition for the academic position of "Associate Professor" in the field of higher education 7. "Health and Sports", in professional field 7.3. "Pharmacy" and scientific specialty "Pharmaceutical Chemistry" for the needs of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy (FF), Medical University (MU) - Pleven, State Gazette, issue 30/13.04.2021

One candidate participated in the competition, Assistant Stefka Achkova Ivanova, Ph.D., who was admitted to participate in the competition by a document acceptance commission, according to Art. 64 and Art. 67 of the RDAS (Regulations for the Development of the Academic Staff) of MU-Pleven.

Assistant Ivanova was born in 1990 in Sofia City. She graduated in Pharmacy, Master of Pharmacy, in 2014, FF, MU-Sofia, following state exams and defense of a Master's thesis developed at FF, MU-Sofia, Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy. In 2021, she defended her dissertation for a second Master's degree of "Master in Clinical Trials Management", Faculty of Public Health, MU-Sofia. Assistant Ivanova was awarded the educational scientific degree of "Doctor" at FF, MU-Plovdiv in 2016 after studying the following scientific issues: Pharmaceutical Analysis - Spectral and Chromatographic Methods of Analysis of Steroids and Drug Regulation. She has a recognized specialty in "Analysis of Medicinal Products", MU-Sofia, 2019. From 2015 to 2016 she was an Assistant at the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, FF, MU-Plovdiv. From 2016 to 2020 she was an Assistant at the Department of Pharmaceutical Chemistry, FF, MU-Sofia. Since 2020 and to date, she has been an Assistant at the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, FF, MU-Pleven. The academic development of Assistant Ivanova defines her as having accumulated the professional knowledge necessary for her realization as a teacher and scientist.

### **Academic and Teaching Activities**

Assistant Ivanova's work experience after the Master's degree in Pharmacy is related to teaching work mainly in the discipline of "Pharmaceutical Analysis", as well as "Bromatology" (FF, MU-Sofia) with students of Pharmacy in the Bulgarian language (FF, MU-Plovdiv and FF, MU-Pleven) and in the Bulgarian and English languages (FF, MU-Sofia). In line with the curricula, Assistant Ivanova teaches practical exercises, seminar

sessions and participates in semester examination commissions for the education of masters in Pharmacy in the Bulgarian and English languages. Her total number of classes is: FF, MU-Plovdiv 296.4 classes; FF, MU-Sofia 574 classes, and FF, MU-Pleven 220 classes. The discipline of "Pharmaceutical Analysis" is an element of the discipline of "Pharmaceutical Chemistry", a special discipline, and it is extremely important for Master Pharmacists, as part of the Unified State Requirements for acquiring the specialty of "Pharmacy" for the educational qualification degree of "Master". The teaching load of Assistant Ivanova during the last academic year is 220 classes conducted in FF, MU-Pleven, and under this indicator she fulfills the requirements of Appendix No. 2.2 of the "Requirements for acquiring a scientific degree and for holding academic positions at MU-Pleven", IV/13. Assistant Ivanova participates in the development and continuous updating of the curriculum for the discipline of "Pharmaceutical Analysis" for the education of students in Pharmacy.

The teaching work of Assistant Ivanova gives grounds for her to be defined as a constantly developing lecturer at the FF, MU-Pleven in the discipline of "Pharmaceutical Analysis" taught at the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy.

### **Research and Development Work**

As regards her research and development work, Assistant Ivanova fully covers the quantitative criteria under the Act on Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, as laid down in the "Requirements for acquiring a scientific degree and for holding academic positions at MU-Pleven", Appendix No. 2.2. Her total scientific production comprises 69 publications. 45 scientific publications are included in the competition application, 28 of which are scored, exceeding the national requirements by 100 points. She has 9 scientific publications in journals with IF (Thomson Reuters). The citations (reference from the Medical Library of Pleven) in foreign publications are 99, and in national ones - 27 (Central Medical Library of Sofia). She has 26 participations in scientific forums.

The main scientific contributions of Assistant Ivanova are of scientific applied and scientific theoretical nature in Pharmaceutical Analysis, Pharmaceutical Chemistry and Pharmacology.

A leading study in her research work is the pharmaco-analytical characterization of drug structures, biologically active compounds and natural substances - mono- and poly-component combinations. The chemistry of steroids is particularly relevant because it includes sex hormones and derivatives, corticosteroid hormones and derivatives, anabolics and oral contraceptives. For their characterization, Assistant Ivanova applied and developed

modern methods for pharmaceutical analysis: high performance liquid chromatography (HPLC) with UV detection; HPLC-HILIC method with UV detection; gas chromatography; gas chromatography with mass spectrometry (GC-MS); DPPH method; densitometry; UV spectrophotometry. The analytical methods used were correctly validated according to the ICH (International Conference on Harmonization).

Very aptly, the pharmaceutical analysis in the research work of Assistant Ivanova was focused on food supplements with unregulated steroids with anabolic effect included in their composition. She developed an effective GC-MS method for the determination of Testosterone, Nandrolone and related substances, including extraction and purification of the analytes, followed by GC-MS analysis of trimethyl silicon (TMS) derivatives of steroids.

Estradiol Nemihydrate hormone therapy inhibits bone resorption and reduces bone mass loss, which is important in the treatment of osteoporosis. A significant contribution is the development of an analytical approach for the determination of the drug molecule in pharmaceutical dosage forms by an isocratic HPLC-HILIC method with UV detection. A linear regression analysis was performed. The regression calibration curve was constructed. The accuracy was calculated by standard deviation, relative standard deviation and confidence interval. All data on the amount of Estradiol Nemihydrate obtained correspond to the confidence interval. The high selectivity and separation efficiency through HPLC-HILIC with UV detection at  $\lambda = 230$  nm in the amino column and the elution of non-polar analytes before the polar ones (estradiol) shortens the analysis time and leads to high repeatability. Assistant Ivanova also developed a TLC-densitometric method for characterizing Estradiol Nemihydrate, which is suitable for quality control of dosage forms containing this steroid structure. The same method was used to analyze Estradiol Valerate. Both analytical methods presented are accurate and demonstrate their effectiveness.

Prasterone (Dehydroepiandrosterone (DHEA)) is important for the biosynthesis of androgens and estrogens and its inclusion in food supplements determines the need for its correct characterization. Using the hydrophobic properties of Prasterone, an original method was developed for its analysis through the use of normal phase HPLC.

Chromatographic analytical approaches were also successfully used in the analysis of biologically active structures, such as esters of theophylline-7-acetic acid and aryl hydrazones.

An original scientific contribution was made by the scientific study of the chemical stability, pharmacological activity and potential therapeutic application of a new drug combination - Galantamine hydrobromide/Pymadine, and for the first time the antioxidant activity of this combination was studied using a DPPH method and the results show that the



combination has 15.44% better activity as compared to Galantamine hydrobromide. A contribution was made by the HPLC method developed for the behavior, separation and suitability of the chromatographic system for the Galantamine hydrobromide/Pymadine combination in model mixtures, in line with the new trend of multi-target therapy of Alzheimer's disease by combining the acetylcholinesterase inhibitor with its potential synergist. The test for suitability of the system for simultaneous determination of the components was performed according to the following criteria: retention time in the analysis of 6 model mixtures; the change in the values for degrees of separation in case of insignificant changes in the ratio of the components of the mobile phase and the flow rates of the mobile phase. The suitability of the system was demonstrated by the fact that minor changes in the ratio of the components of the mobile phase or in the flow rate of the mobile phase do not reduce the degree of separation. A TLC-densitometric method with detection at  $\lambda = 282$  nm was also developed, which is suitable for the simultaneous determination of Galantamine hydrobromide and Pymadine in model mixtures.

Sartans are medicinal products with antihypertensive effect and their importance for the treatment of hypertension is crucial for the development of UV spectrophotometric methods for analytical characterization of Valsartan, Losartan, Telmisartan alone and in combination with Hydrochlorthiazide.

In connection with her research work, Assistant Ivanova has participated in three research projects, two funded by the Medical Science Council of MU-Sofia and one funded by MU-Plovdiv.

The research work of Assistant Ivanova is focused on the pharmaco-analytical characterization of structures in different areas of objects with biological activity, applying modern and convincing research approaches. This scientific search defines Assistant Ivanova as a developing scientist responding to the challenges of her time.

### **Conclusion**

Assistant Ivanova fulfills the requirements of the Act on Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Implementing Regulations of the Act on Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the RDAS of MU-Pleven for acquiring the academic position of "ASSOCIATE PROFESSOR". My assessment is POSITIVE.

01.07.2021



Prof. Plamen Peykov, Ph.D.