



***СТУДЕНТСКА  
НАУЧНА  
СЕСИЯ  
2017***

**С ПОДКРЕПАТА НА**



## С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е:

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”	4
Катедра „Фармакогнозия”	27
Катедра „Технология на лекарствените средства и биофармация”	39
Катедра „Организация и икономика на фармацията”	46
Катедра „Фармацевтична химия”	48
Катедра „Химия”	57



**КАТЕДРА  
“ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ И  
ТОКСИКОЛОГИЯ”**

# НЕВРОПРОТЕКТИВНИ ЕФЕКТИ НА ФЛАВОНОИДИ ИЗОЛИРАНИ ОТ НАДЗЕМНАТА ЧАСТ НА *CHENOPODIUM BONUS-HENRICUS L.* В МОДЕЛ НА ОКСИДАТИВЕН СТРЕС *IN VITRO*

**Антония Иванова**

**Фак. № 10415**

*Катедра Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология*

**Научен ръководител: Доц. Вирджиния Цанкова, дф**

**Научни консултанти: Ас. Деница Алуани, дф**

**Гл. ас. Златина Коканова-Недялкова, дф**

Клетъчното увреждане, индуцирано от реактивните кислородни видове (ROS), е важен патогенетичен механизъм при редица патологични състояния, сред които са и невродегенеративните заболявания.

Известно е, че флавоноидните съединения могат да активират ендогенните антиоксидантни защитни системи в невроналните клетки, като по този начин ги предпазват от невродегенерация. Невропротективният потенциал на флавоноидите включва редица ефекти, като защита на невроните от невротоксично увреждане, способност за потискане на невроналното възпаление, потенциал за подобряване на когнитивната функция и др.

Известни от литературата данни за невропротективните ефекти на флавоноиди, дължащи се предимно на антиоксидантния им капацитет и способността им да свързват свободните ROS, ни дадоха основание да направим *in vitro* оценка на протективните ефекти на изолирани от *C. bonus-henricus L.* флавоноиди върху невронален модел на индуциран оксидативен стрес. Ефектите на ChBhnf-2, ChBhnf-4, ChBhnf-6, ChBhnf-7 и ChBhnf-8 бяха проучени в модел на H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуциран оксидативен стрес в невробластомна клетъчна линия SH-SY5Y. SH-SY5Y е подходящ и добре охарактеризиран *in vitro* модел за оценка на процесите на невротоксичност при невродегенеративни заболявания (болест на Паркинсон, болест на Алцхаймер и др.). Механизмът на H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцираното клетъчно увреждане включва генерирането на реактивни хидроксилни радикали и странични продукти, които взаимодействат директно с клетъчните компоненти и причиняват увреждане на протеините, липидите и ДНК. Протективните ефекти на изолираните флавоноиди ChBhnf-2, ChBhnf-4, ChBhnf-6, ChBhnf-7 и ChBhnf-8 бяха оценени чрез показателя клетъчна жизнестойност, след предварително инкубиране на клетките 24 h. Установено бе, че най-добра протекция срещу оксидативния стрес проявяват веществата ChBhnf-2 и ChBhnf-6 (400 µM), ChBhnf-4 (200 µM), ChBhnf-7 и ChBhnf-8 (100 µM). Протективните ефекти на изолираните флавоноиди бяха сравними с тези на silybin (50 µM) – флавонол с доказани антиоксидантни и протективни ефекти.

Начин на представяне- доклад.

# ЦИТОТОКСИЧНИ И АПОПТОГЕННИ ЕФЕКТИ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ ПЛАТИНОВИ И ПАЛАДИЕВИ КООРДИНАЦИОННИ НАНОКАПСУЛИ

**Даниела Христова Попова, Фак. № 10406**

*Катедра по Фармакология, фармакотерапия и токсикология*

**Научен ръководител: Проф. Георги Момеков, дф**

Случайното идентифициране на антинеопластичните ефекти на cisplatin и последващото му въвеждане в терапевтичната практика са повратна точка в химиотерапията на малигнените заболявания. За съжаление, високата активност на съединението води след себе си и много нежелани лекарствени реакции. Освен това наличието на първична и придобита резистентност към cisplatin стимулират търсене на алтернативни метални комплекси, превъзхождащи платиновия прототип във фармакокинетично и фармакодинамично отношение.

Настоящата работа е фокусирана върху бързо развиващото се направление на супрамолекулните метални комплекси, които са интересни със способността си да индуцират алтернативни сигнални пътища в клетката, а същевременно да служат като наноразмерни носители за други противотуморни средства. В хода на проучването е проведен МТТ-тест, който да дефинира цитотоксичния потенциал на нанокапсулни формации, изградени от антраценова обвивка, с включени полюсно разположени координационни центрове от Pt(II)- или Pd(II)-йони. Високата им активност върху клетъчни линии с различна чувствителност към cisplatin – HL-60, HT-29, както и върху резистентните HL-60/CDDP и HL-60/Dox, е поводът да бъде изследвана модулацията на сигналните пътища на апоптоза. Акцентът пада върху следните протеини – прокаспаза 8, прокаспаза 9, проапоптотичния фактор Bid и ксенобиотичната ефлуксна помпа MRP1. Резултатите от проведения Western blot разкриват преобладаващо активиране на вътрешния митохондриален път на апоптоза в тестваните клетъчни линии, което е по-слабо застъпено в химиорезистентните субтипове. При последните значително доминира външният рецепторно-медиран сигнален път, за което свидетелства активацията на каспаза 8.

**Начин на представяне: ДОКЛАД**

# ОЦЕНКА НА ХЕПАТОПРОТЕКТИВНИТЕ ЕФЕКТИ НА ПРОПОЛИС, НАТОВАРЕН В ПОЛИМЕРНИ МИЦЕЛИ, В ИН ВИТРО И ИН ВИВО МОДЕЛИ НА ЧЕРНОДРОБНО УВРЕЖДАНЕ

**Кристиана Татарова, фак. № 10457**

*Катедра Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология*

**Научен ръководител: Доц. Вирджиния Цанкова, дф**

**Консултанти: Доц. М. Кондева, дф**

**Ас. Деница Алуани, дф**

Начин на представяне – доклад

Прополисът е пчелен продукт от природен произход с комплексен състав от биоактивни съединения, включващи флавоноиди, терпени, фенолни киселини и др. Той проявява широк спектър от биологични свойства, между които антибактериална, противовирусна, противовъзпалителна, имуномодулираща, антиоксидантна активност и др. Антиоксидантните му ефекти са най-вероятно свързани с флавоноидното му съдържание. Един от съвременните подходи за преодоляване на проблемите с приложението му, свързани със слабата му водоразтворимост, е включването на прополис в полимерни наночастици. В настоящото изследване са проследени ефектите на ненатоварени и натоварени с прополис полимерни мицели, изградени от съполимери poly(ethylene oxide)-*block*-poly(propylene oxide)-*block*-poly(ethylene oxide), върху *in vivo* модел на CCl<sub>4</sub> - индуцирана хепатотоксичност при плъхове порода *Wistar*. Като маркери за оценка на хепатопротекцията са определяни нивата на малондиалдехид (MDA) и редуциран глутатион (GSH) в чернодробен хомогенат, както и на антиоксидантните ензими супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза (CAT). Проследени са и протективните ефекти на чист и мицелен прополис върху H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуциран оксидативен стрес в чернодробна клетъчна линия HepG2 *in vitro*. Установена бе добра *in vitro* протекция на мицелния прополис в концентрация до 100 µg/ml (съответстваща на концентрация на полимера 1000 µg/ml), която се проявява с повишаване на клетъчната жизненост, спрямо третираните с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> чернодробните клетки. Резултатите от проведеното *in vivo* проучване показват, че полимерните мицели, натоварени с прополис, проявяват изразен протективен ефект, повишавайки значително нивата на GSH с 57%, на SOD с 43% и на CAT с 37 % спрямо тези на CCl<sub>4</sub>-третираните животни (p < 0.05).

# ОНКОФАРМАКОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА АНТИНЕОПЛАСТИЧНИЯ ПОТЕНЦИАЛ НА КРЕАТИН МОНОХИДРАТ ВЪРХУ СПЕКТЪР ОТ МАЛИГНЕНО- ТРАНСФОРМИРАНИ КЛЕТЪЧНИ ЛИНИИ

**Галина Стоименова Джалъзова, Ф№ 10396**

*Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология, Фармацевтичен факултет  
при Медицински университет - София*

**Научен ръководител: проф. Георги Момеков, дф**

Креатинът представлява аминокиселинен метаболит, който способства за възстановяването на макроергичния АТФ и респективно играе ключова роля за клетъчната енергийна хомеостаза. Тези ефекти обуславят дългогодишната му употреба като суплемент при спортисти. През последните десетилетия обаче, множество изследвания показват, че този амнокиселинен дериват притежава мултимодална фармакологична активност, с потенциална клинична трансация при невродегенеративни заболявания (болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон, амиотрофична латерална склероза и др.), кахексия, хронична мускулна дистрофия, сърдечно-съдови заболявания, както и при някои онкологични състояния. Тези данни така разширяват интереса към потенциалното клинично валидиране на креатина като лекарствено вещество. Настоящата студия е насочена към проучване на антипролиферативния потенциал на конвенционален и буфериран (с оглед оптимизиране на стабилността) креатин при спектър от човешки туморни тест-системи -HL-60, LAMA-84, HD-MY-Z, OPM-2, RPMI-8226, U-266, EJ, MCF-7. Клетките бяха третирани с тестваните форми на креатин и след 72 ч. експозиция жизнениостта им бе оценена с МТТ-тест.

Креатиновите продукти предизвикаха маргинално потискане на клетъчната жизнениост, като дори при най-високите концентрации, използвани в условията на избраната експериментална система (500  $\mu$ M) не се постига 50% инхибиране на жизнениостта спрямо нетретирания контрол. Независимо от това, при много от клетъчните линии е налице статистически значимо инхибиране на малигнено-клетъчната популация, което е най-изразено при MCF-7 клетките, с произход от рак на млечната жлеза. Тези данни свидетелстват за отсъствие на директен цитотоксичен ефект, като наблюдаваната инхибираща активност може да се отдаде на потискане на малигнено-клетъчната пролиферация.

Тези данни очертават потенциалните перспективи пред разработване на структурни аналози на креатина като потенциални антипролиферативни средства.

**Начин на представяне: ДОКЛАД**



# **ИН ВИВО ОЦЕНКА ЕФЕКТА НА ФЛАВОНОИДА МАУРИТИАНИН, ИЗОЛИРАН ОТ *ASTRAGALUS MONSPESSULANUS* SPP. *MONSPESSULANUS***

**Йорданка Цанева Ламбева, фак. № 10970**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”*

**Научен ръководител: доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф**

В настоящото проучване са проследени *ин vivo* ефектите на флавоноида мауритианин, изолиран от *Astragalus monspessulanus* spp. *monspessulanus*, приложен самостоятелно и при модел на тетрахлорметан-индуцирана хепатотоксичност.

Ефектите на флавоноида са оценени чрез определяне продукцията на малондиалдеhid (MDA), нивото на редуциран глутатион (GSH) и активността на ензима етилморфин-N-деметилаза (маркер за оценка активността на изоформата CYP3A). Ефектите му са сравнени с тези на класическия хепатопротектор и антиоксидант силимарин.

Животните са третирани в продължение на 21 дни с мауритианин и силимарин в доза 100 mg kg<sup>-1</sup>/р.о. Тетрахлорметанът (10 % разтвор) е прилаган еднократно в доза 1.25 mL/kg р.о.

Самостоятелно приложени мауритианин (F8) и силимарин (S) не променят статистически значимо продукцията на MDA и нивото на GSH. Върху EMND обаче и двете вещества водят до статистически значимо намаляване активността на ензима. F8 я намалява с 23 %, а S – с 32 %, спрямо контролата (не-третирани животни). Самостоятелно приложен тетрахлорметана повишава продукцията на MDA статистически значимо с 46 %, намалява нивото на GSH с 37 % и активността на EMND с 52 %, спрямо не-третираните животни.

В комбинация с тетрахлорметан, мауритианин проявява статистически значим хепатопротективен ефект, съизмерим с ефекта на силимарин, като:

- намаляват продукцията на MDA съответно: F8 – с 22 %, а S – с 31 %, спрямо чистия тетрахлорметан;
- съхраняват активността на EMND съответно: F8 – с 20 %, а S – с 29 %, спрямо чистия тетрахлорметан;
- съхраняват нивото на GSH съответно: F8 – с 32 %, а S – с 39 %, спрямо чистия тетрахлорметан;

*Ин vivo* хепатопротективните ефекти на мауритианин при тетрахлорметановата интоксикация, най-вероятно се дължат на повлияване метаболизма на токсичния агент.

**Начин на представяне: ДОКЛАД**

# ОНКОФАРМАКОЛОГИЧНО ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА СЕРИЯ ОТ ПОЛИЯДРЕНИ ПЛАТИНОВИ КОМПЛЕКСИ С ПОЛИАМИННИ МОСТОВИ ЛИГАНДИ И НА ТЕХНИ ПОЛИЕЛЕКТРОЛИТНИ АСОЦИАТИ

**Калоян Кацаров, Ф№ 9036**

*Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология, Фармацевтичен факултет при Медицински университет - София*

**Научен ръководител: проф. Георги Момеков, дф**

**Научен консултант: доц. Нели Косева, дх (ИП-БАН)**

Полиядрените платинови комплекси са атрактивен клас антинеопластични средства, характеризиращи се с модифициран фармакологичен профил, в сравнение с конвенционалните платиниращи лекарства. Настоящата работа е насочена към сравнителна оценка на цитотоксичните ефекти на серия от полиядрени платинови комплекси с полиаминни мостови лиганди и на техни полиелектролитни асоциати. Последните се образуват в резултат на взаимодействието на противоположно заредени полийонни съединения – отрицателно зареден полифосфат и съответните полиядрени комплекси на платина(II) с положителен заряд  $\geq 3$ . Антинеопластичният потенциал на полиядрените комплекси на платина(II) означени като **Ia**, **IIa** и **IIb**, немобилизирани и имобилизирани към полифосфат, е оценен чрез определяне на тяхната цитотоксичност спрямо спектър от човешки туморни клетъчни линии с различен произход и клетъчен тип: HL-60 (остра миелоидна левкемия); HL-60/CDDP (остра миелоидна левкемия, с индуцирана резистентност към cisplatin); BV-173 (хронична миелоидна левкемия); MDA-MB-231 (аденокарцином на млечната жлеза). Получените IC<sub>50</sub> стойности показват, че полиелектролитните асоциати проявяват по-изразена цитотоксичност в сравнение с немобилизираните платинови комплекси. Както комплексите, така и полиелектролитните асоциати демонстрират по-ниски индекси на резистентност при HL-60/CDDP, в сравнение с референтното лекарство cisplatin.

**Начин на представяне: ДОКЛАД**



# МОНИТОРИНГ НА БИОТОКСИНИ ЧРЕЗ REAL-TIME PCR АНАЛИЗ В ПРОБИ ОТ ХРАНИТЕЛНИ МАТРИЦИ

Паулина Божилова, Фак. № 10410

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

**Научни ръководители:** Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Доц. Цвета Георгиева, дм

**Научен консултант:** Виктория Илиева

Биотоксините са вещества, които са едновременно токсични и имат биологичен произход. Те съществуват в различни форми и могат да бъдат получени от почти всеки тип жив организъм (микотоксини, зоотоксини, фитотоксини). Съгласно новите регламенти, все по-често изискване е провежданите изпитвания да включват микробиологична идентификация чрез класически методи с последваща идентификация чрез прилагане на PCR (Полимеразна верижна реакция) – методи.

Разглежданите в научната разработка условно патогенни и ентеротоксигенни *Escherichia coli* (ETEC) принадлежат към Shiga токсин-продуциращите *E.coli* (STEC). Те са най-честите причинители на възпалителни процеси, най-често в пикочо-половата система (цистити, нефрити, пиелонефрити и др) и стомашно-чревния тракт. Ето защо съгласно Европейското законодателство в Регламент ЕС 2073/2005 и 1441/2007 на ЕС относно микробиологичните критерии за хранителни продукти, са включени плановете за вземане на проби, стандартизираните аналитични методи, количествените норми и допустимите отклонения от тези норми за *Escherichia coli* в различни групи хранимляко и млечни продукти, месо и месни продукти, яйца и продукти от яйца, зеленчуци, плодове и продукти от тях.

Целта на настоящето изследване е апробиране и въвеждане на ефективни методи за ДНК екстракция от критични матрици (води и храни). Изолирането на достатъчно количество ДНК с добро качество е необходимо условие за получаването на реален резултат при последващ RealTime PCR. Наличието на инхибитори в екстрахираните ДНК проби могат да доведат до фалшиво положителни или отрицателни резултати. Използването на този метод ще допълни и обогати опита за мониторинг на шига токсина в храни и хранителни матрици. Откриването и идентификацията чрез полимеразно верижна реакция в реално време (RealTime PCR) е ефективен подход за ранно откриване на биотоксини и подпомага оценката на риска за здравето на човека и околната среда.

**Начин на представяне: ДОКЛАД**

# АНТИОКСИДАНТЕН ЕФЕКТ НА ЕКСТРАКТ ОТ *CLINOPODIUM VULGARE* (LAMIACEAE) ВЪРХУ БЪБРЕК И СЛЕЗКА ОТ СПОНТАННО-ХИПЕРТЕНЗИВНИ ПЛЪХОВЕ (SHR)

**Милена Михайлова**

*Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология”*

**Научен ръководител:** доц. Румяна Симеонова, дф

**Научен консултант:** доц. Ренета Гевренова, дф

Дисбалансът между прооксиданти и антиоксиданти води до оксидативен стрес, който е патогенетичния изход от свръхпродукцията на ROS. Съществуват убедителни доказателства, че оксидативният стрес има ключова роля в патогенезата на хипертонията, и че прилагането на различни антиоксиданти *in vivo*, води до понижаване на артериалното налягане и до подобряване на ендотел-зависимата съдова релаксация при спонтанно хипертензивни плъхове (SHR).

Целта на настоящето изследване е да се оцени антиоксидантния ефект на лиофилизиран екстракт от *Clinopodium vulgare* (Котешка стъпка) върху слезка и бъбреци, изолирани от SHR.

Експерименталните животни са разпределени в 4 групи, две контролни групи – нормотензивни (NTR) и SHR съответно, третирани с физиологичен разтвор и две експериментални групи NTR и SHR, третирани с лиофилизиран екстракт от *Clinopodium vulgare* в доза 100 mg/ kg/ po/ за период от 7 дни. Спектрофотометрично е оценена активността на супероксиддисмутаза (SOD) и каталаза (CAT) в слезка и бъбрек.

Резултатите от настоящето проучване показват, че активността на изследваните ензими е статистически значимо по-висока в бъбрек при контролните SHR. Активността на CAT е по-висока с 30%, а активността на SOD е по-висока с 29% съответно спрямо контролните NTR. При прилагане на лиофилизирания екстракт от *Clinopodium vulgare* активността на CAT и SOD в бъбрек от NTR нараства статистически значимо съответно с 23% и с 46%. При SHR активността на изследваните ензими в бъбрека също нараства след прилагането на екстракта, както следва: CAT нараства с 19%, а SOD с 39% спрямо контролните SHR. Не се наблюдава промяна в ензимната активност на CAT и SOD в слезката, както при нормотензивни, така и при хипертензивни плъхове.

Данните от проучванията показват, че при условията на проведените експерименти, лиофилизираният екстракт от *Clinopodium vulgare* проявява известен антиоксидантен ефект върху бъбреци, изолирани от нормотензивни и хипертензивни плъхове.

# СРАВНИТЕЛНО *IN VITRO* ПРОУЧВАНЕ НА АНТИНЕОПЛАСТИЧНАТА АКТИВНОСТ НА КУРКУМИН при СКВАМОЗНО-КЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ НА ГЛАВАТА И ШИЯТА

**Благослава Георгиева, фак. № 10489**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“*

**Научни ръководители: проф. Спиро Константинов, дм**

**Prof. Martin Berger, MD**

Оралният сквамозно-клетъчен карцином засяга главата и шията (Head and Neck squamous cell cancer - HNSCC) и е на шесто място като причина за смъртност при онкологичните заболявания. Често се характеризира с висока малигненост.

Целта на дипломната работа е да се проследи противотуморната активност на куркумин, изолиран от *Curcuma longa* сем. *Zingiberaceae* самостоятелно, както и в комбинация с алкилфосфохолина Erufosin. Проведени бяха *in vitro* експерименти като третираните клетъчни линии са HN5 и SCC61 с произход от орален сквамозно-клетъчен карцином.

Установено бе намаляване на способността на клетките да формират колонии чрез CFU-тест. С МТТ оцветяване се определи виталността и пролиферационната активност. Western blot показва модулиране на протеиново ниво на ключови елементи от Akt/mTor и NF-κB сигналните пътища.

Освен това анализ на клетъчния цикъл определи в коя фаза от клетъчния цикъл има ефект третирането. Цитоморфологичният анализ показва наличие на апоптотични промени след въздействие с куркумин.

В заключение нашите резултати показват изразената противотуморна активност на куркумин, както и потвърждават тази на Erufosine при този вид малигнено заболяване.

**Начин на представяне: ОРАЛЕН ДОКЛАД**

# **ЕФЕКТИ НА 3,5-ДИКАФЕИЛХИННАТА КИСЕЛИНА, ИЗОЛИРАНА ОТ *GEIGERIA ALATA* (DC) OLIV. & NIERN. ВЪРХУ НЯКОИ БИОХИМИЧНИ ПАРАМЕТРИ В ЧЕРЕН ДРОБ НА СПОНТАННО ХИПЕРТЕНЗИВНИ ПЛЪХОВЕ (SHR)**

**Славина Туртарова ф. №: 10388**

*Катедра Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология*

**Научни ръководители: Доц. Румяна Симеонова, дф**

**Научен консултант: Гл. ас. Димитрина Желева, дф**

Целта на настоящата Дипломна теза е да бъдат проучени потенциалните хепатопротективни и антиоксидантни ефекти на 3,5-дикафеилхинната киселина (ДКХК), изолирана от африканското растение *Geigeria alata* (*Asteraceae*), приложена перорално в доза 5 mg/kg 7 дни върху нормотензивни (NTR) спонтанно хипертензивни (SHR) плъхове. Проследени са биохимичните параметри редуциран глутатион (GSH), малонов диалдехид (MDA), глутатион-пероксидаза (GPx) и глутатион-редуктаза (GR).

От проведените изследвания се установява, че при SHR статистически значимо е повишено количеството на MDA със 101 %, нивото на GSH е понижено с 27,5 % и активността на антиоксидантния ензим GPx е по-ниска с 41,8 % спрямо контролните NTR. Прилагането на 3,5-ДКХК води до статистически значима промяна в изследваните чернодробни биохимични параметри като понижава продукцията на MDA с 30%, повишава нивото на редуцирания глутатион с 22% и активността на GPx с 95%. Експерименталните данни от проучванията показват, че новоизолираното БАВ – 3,5-ДКХК проявява изявен хепатопротективен и антиоксидантен ефект при изследваната патологична линия спонтанно хипертензивни плъхове.

**Доклад**

# ИЗСЛЕДВАНЕ НА РОЛЯТА НА LYNX1 НЕВРОТОКСИН И НИКОТИН-АЦЕТИЛХОЛИНОВИТЕ РЕЦЕПТОРИ ПРИ ДУКТАЛЕН АДЕНОКАРЦИНОМ НА ПАНКРЕАСА

Мария Николова, фак. № 10400

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Спиро Константинов, дм

Prof. Martin Berger, MD

Аденокарциномът на панкреаса (PDAC, Pancreatic ductal adenocarcinoma) е вид рак с епителен произход, който е с ниска степен на своевременно диагностициране, ниска ефективност на повечето видове терапии и висок леталитет.

В настоящата дипломна работа се разглежда ролята на Lynx1 протеина като регулатор на никотин-ацетилхолиновите рецептори (nAChRs), и тяхната обща роля в развитието на PDAC. Lynx1 протеинът проявява инхибиращ ефект върху функцията на nAChRs. Предполага се, че супресията, която осигуряват Lynx протеините върху холинергичната система повлиява клетъчната пролиферация и туморогенеза. Изследването е проведено по следния план:

- Създаване на клетъчни клонове с успешно реализиран Lynx1 Knock Down. Това става чрез предварителна селекция на клетъчни проби подложени на CRISPR/CAS 9 технология и тяхното подлагане на single cell deposit.
- Успешните Lynx1 Knock Down клонове се тестват чрез Western Blot анализ за изменения в експресията на ключови субстрати от mTOR, MAPK и Akt сигналните пътища.
- Успоредно с това се извършва паралелно третиране на PDAC клетки с Benzethonium chloride и Donepezil chloride. Измененията в пролиферацията на клетките се отчитат чрез МТТ-тест.
- Успешните Lynx1 Knock Down клонове се третират с Benzethonium chloride и се тестват чрез Western Blot анализ за изменения в експресията на ключови елементи от mTOR, MAPK и Akt сигналните пътища.

Резултатите показват, че Lynx1 Knock down води до понижаване в експресията на вътреклетъчните сигнални компоненти: mTOR, RICTOR, MAPK, P-МЕК ½, RSK и phospho-Akt. Те имат ключова роля в клетъчната пролиферация, ангиогенеза и миграция. Клетъчните проби, третирани с Benzethonium chloride, показват занижени нива на пролиферация в сравнение с раковите клетки, които са третирани с Donepezil chloride. Освен това пробите, третирани с Benzethonium chloride показват понижена експресия на Lynx1 протеина при Western Blot анализ. Взети заедно нашите данни показват, че Lynx1 протеинът има пряко влияние върху регулацията на nAChR-и и тяхната клетъчна функция. Установено е, че Lynx1 супресира ацетилхолин-рецепторната функция и по този начин регулира клетъчната пролиферация. Тези факти подкрепят идеята за разработване на таргетна терапия, насочена към nAChRs и Lynx1, която да увеличи ефективността на борбата с PDAC.

Начин на представяне: ОРАЛЕН ДОКЛАД



# **ПАТОЛОГИЧЕН СИНЕРГИЗЪМ МЕЖДУ БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР И ДИАБЕТ ТИП 2: ПРОМЯНА ЕКСПРЕСИЯТА НА КЛЮЧОВИ ПРОТЕИНИ В ПАРИЕТАЛНАТА ЗОНА НА МОЗЪЧНАТА КОРА**

**Станислава Венциславова Войнова, фак. № 10409**

*Катедра: „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“*

**Научни ръководители: Prof. Mercedes Unzeta López**

**Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф**

Болезтта на Алцхаймер (БА) е мултифакторно заболяване, при което прогресивните невродегенеративни процеси са необратими и водят до загуба на неврони и синапси, астроцитна активация и недостиг на невротрансмитера ацетилхолин. Поражения от подобен характер се наблюдават и при пациенти над 65 години, страдащи от диабет. Нарастващ брой епидемиологични проучвания потвърждават ролята на диабета като рисков фактор за развитие на БА. Потенциалният патологичен синергизъм е свързан главно с общи за двете заболявания физиологични промени, резултат от процеси на стареене, възпаление, оксидативен стрес, васкуларни промени и др.

Предмет на настоящото проучване е проследяване експресията на ключови протеини, характерни за общите патологични процеси при БА и диабет тип 2 в париеталната зона на мозъчната кора. Пробите са взети post-mortem от 4 различни групи пациенти: БА, диабет, БА и диабет (двойна патология), контрола (пациенти без патология). Подбраният протеинов набор е анализиран количествено чрез Western blot анализ. Резултатите показват статистически значима повишена експресия на два от изследваните протеини: IBA-1 (йонизирана калций-свързваща адапторна молекула), който е повишен при двойната патология, спрямо контролата и при двойната патология спрямо диабет тип 2; а GFAP (глиален фибриларен киселинен фактор) е повишен при БА спрямо контролата; при двойната патология спрямо контролата и при двойната патология спрямо диабет тип 2. Промяната в експресията на тези ключови протеини може да се разглежда като потенциален биомаркер за оценка на тези заболявания.

**Форма на представяне: ДОКЛАД**

# МЕТОДИ ЗА ОПРЕДЕЛЯНЕ СЪДЪРЖАНИЕТО НА ТЕЖКИ МЕТАЛИ И АРСЕН В КОЗМЕТИЧНИ ПРОДУКТИ

**Тина Милчева, Фак. № 10414**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“*

**Научни ръководители:      Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф**

**Доц. Росица Георгиева, дм**

Като „Козметичен продукт“ се определя всяко вещество или смес, предназначени за контакт, с която и да е външна част на човешкото тяло (епидермис, коса и окосмени части, нокти, устни и външни полови органи) или със зъбите и лигавицата на устната кухина, с цел тяхното почистване, промяна във външния им вид, тяхната защита, поддържането им в добро състояние или коригиране на телесната миризма. Съгласно разпоредбите на чл.13 от Регламент (ЕО) № 1223/2009, козметичните продукти могат да бъдат пускани и предоставяни на пазара, само ако същите са нотифицирани в Нотификационния портал за козметични продукти на Европейската комисия (CPNP). Нотификацията на козметични продукти се извършва, съгласно две ръководства на Европейската комисия: „Нотификационен портал за козметични продукти (CPNP). Ръководство за потребителя.” и „Ръководство за потребителя за нотифициране на козметични продукти, съдържащи наноматериали”. С цел гарантиране безопасността на пуснатите на пазара козметични продукти, те се контролират за наличие на тежки метали и арсен, както и техни съединения. Един от методите, който се използва за количествено определяне съдържанието на различни елементи е атомно абсорбционната пламъкова спектрофотометрия, който се основава на абсорбцията на електромагнитна енергия от свободни атоми.

В настоящата дипломна работа чрез използването на атомно абсорбционна пламъкова спектрофотометрия е определено количественото съдържание на арсен (As), олово (Pb) и кадмий (Cd) в 6 проби от козметични продукти (червило и сенки за очи) на производители от три различни държави: Турция, Китай и Германия.

Установено е, че и в 6-те проби съдържанието на As, Pb и Cd е в референтните граници.

**Начин на представяне: ДОКЛАД**

# **ЕФЕКТИ НА 3,5-ДИКАФЕИЛХИННА КИСЕЛИНА, ИЗОЛИРАНА ОТ *GEIGERIA ALATA* (DC) OLIV. & NIERN. (ASTERACEAE), ВЪРХУ НЯКОИ БИОХИМИЧНИ ПАРАМЕТРИ В МОЗЪК НА СПОНТАННО ХИПЕРТЕНЗИВНИ ПЛЪХОВЕ (SHR)**

**ЦВETИСЛАВА ГЕОРГИЕВА. Ф. № 10475**

*Катедра Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология*

**Научен ръководител: Доц. Румяна Симеонова, дф**

**Научен консултант: Гл. ас. Димитрина Желева, дф**

Оксидативният стрес (ОС) е основен патофизиологичен процес при много неврологични и в частност невродегенеративни заболявания. Целта на настоящото проучване е да се проследи възможният антиоксидантен и невропротективен потенциал на 3,5 – дикафеилхинната киселина, изолирана от *Geigeria alata*, Asteraceae, върху някои биохимични параметри в мозък на спонтанно хипертеназивни плъхове (SHR) и да се сравнят резултатите с тези при нормотензивни Wistar плъхове (NTR).

За целите на проучването е използвана растителната субстанция - корени от *Geigeria alata*, която е екстрахирана чрез твърдо-течна екстракция. Основният компонент на водно-алкохолния екстракт, 3,5–дикафеилхинна киселина, е изолиран чрез течна хроматография при ниско налягане. Проследена е промяната в активността на ензимите супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT), глутатион трансфераза (GST) и ацетилхолинестераза (AChE) в мозък на NTR и SHR. Установява се, че при SHR активността на CAT и AChE са статистически значимо по-ниски с 29% и 57% съответно и активността на SOD е по-висока с 28% спрямо NTR. След прилагането на изследваното вещество не се установява промяна в активностите на тези ензимни системи при NTR, докато при SHR се наблюдават известни промени. Отчита се статистически значимо повишаване в активността на CAT с 28% спрямо контролните SHR.

При условията на проведените изследвания можем да направим заключението, че новоизолираната 3,5 – дикафеилхинна киселина проявява известен невропротективен и антиоксидантен ефект при прилагането и при нормотензивни и спонтанно – хипертензивни плъхове.

**Доклад**

# STUDY ON THE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF 3,4,5-TRICAFFEOYLQUINIC ACID ISOLATED FROM GEIGERIA ALATA (ASTERACEAE) AGAINST ETHANOL-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN RATS

**Alexandra Papailia, Faculty number: 432**

*Department of pharmacology, pharmacotherapy and toxicology*

**Scientific supervisor: Assoc. prof. Vessela Vitcheva, PhD**

## **Abstract**

Oxidative injury appears to be one of the fundamental mechanisms underlying a number of human disorders, like neurological, endocrine and others. In the recent years there is an ever growing interest on the antioxidants, preferably from natural sources to be used both to prevent the development of such disorders or to support their conventional treatment.

**The aim** of the current study was to isolate and identify one of the secondary metabolites 3,4,5-tricaffeoylquinic acid (TCQA) from roots of the Sudanese plant *Geigeria alata*, Asteraceae and to investigate its antioxidant and neuroprotective activity against ethanol-induced brain injury in rats.

**Methods:** The experiments were carried out in male Wistar rats. The brain injury was induced by 5-day oral administration of 50 % ethanol (1 mL/100 g, p.o.). The tested compound 3,4,5-tricaffeoylquinic acid (TCQA) (5 mg/kg bw) as well as chlorogenic acid (CGA) (5 mg/kg bw), used as a positive control have been administered for 14 days alone and in combination with ethanol. At the end of the study mean body weight and body weight changes as well as the levels of reduced glutathione (GSH), the quantity of malonedialdehyde (MDA) and the activity of the antioxidant enzymes: glutathione peroxidase (GPx), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) have been measured spectrophotometrically in the brain tissue.

**Results:** The 5-day oral ethanol administration (50%) resulted in statistically significant ( $p < 0.05$ ) increased MDA production by 48% and depletion of GSH by 81%, as well as in decreased antioxidant defense, discerned by reduced activity of GPx, SOD and CAT. These results confirmed that an adequate model of ethanol-induced brain injury has been developed. The TCQA, administered alone did not influence any of the measured parameters. It has to be noted, however, that in the combination group (TCQA + EtOH), the 9-day pre-treatment of the animals with TCQA and its following combined administration with ethanol, prevented the development of ethanol injury. This has been discerned by the restoration to the control levels of all measure parameters. The effect of TCQA was commensurable with those of the positive control CGA, which antioxidant and neuroprotective effects have been proved.

**Conclusion:** On the basis of our results and under the conditions of this study, a neuroprotective activity of 3,4,5-tricaffeoylquinic acid (TCQA) against ethanol-induced brain injury has been proved. This effect is most probably due to its antioxidant potential.

**Presentation: Oral**

# THE IMPACT OF ANTICHOLINERGIC MEDICATIONS ON AGING BRAIN

**Giannouli Eleonora-Klara**

*Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология”, Фармацевтичен факултет, МУ-София*

**Научен ръководител: доц. д-р Ирина Николова, дм**

**Aim of study:** Anticholinergic drugs such as antispasmodics, antipsychotics, first generation antihistamines and tricyclic antidepressants are used for the treatment of many diseases. The prevalence of anticholinergic use in older individuals is about 37%. The study provides the results from studies that investigate the hypothesis that there is connection of cognitive impairment with the use of anticholinergic medications and the factors that could worsen their effect in aim to highlight the importance for the control of improper prescription of these medications.

**Materials and Methods:** For the purpose of the study have been used mainly the database of PubMed Central® (PMC) a repository for journal literature and author manuscripts. The database was searched with key words such as "acetylcholine", "anticholinergics", "Alzheimer's disease" "dementia" and additional research have been done using the reference lists of the articles that have been found through the search.

**Results:** Anticholinergic medications may affect the memory through central blockade of nicotinic and muscarinic receptors. The results reveal that many studies support the hypothesis of a connection between drugs anticholinergic effects and cognitive impairment could be irreversible upon discontinuation of medications. There are different rating scales for the determination of anticholinergic burden, like Anticholinergic cognitive burden (ACB) scale, the Anticholinergic risk scale (ARS). These studies use different rating scales and covariates; however there is general acceptance that there is a high risk for more permanent cognitive impairment even in individuals without baseline dementia.

**Conclusion:** During investigation of different human observational studies we found that there is an association of anticholinergic medications with the increasing risk for the development of any cognitive dysfunction such as dementia and Alzheimer's disease. The effect of anticholinergic medications is considered to be additive and the overall anticholinergic burden is connected with cognitive dysfunction. The reason that older individuals are susceptible to this effect is due to normal age related pharmacokinetic changes, the polypharmacy, drugs interaction and improper drug prescription. Furthermore there are differences of their effect that is connected with gender and genetic factors. Some drugs act on peripheral but affect also central cholinergic system. Chronic administration of anticholinergic drugs could have a great impact on neurodegeneration especially in older patients. For these reasons monitoring and screening for evidence of changes in clinical signs or symptoms that are related with memory deficit must be performed to avoid the prolong exposure of susceptible individuals to such medications.

# Eicosanoids in inflammation & Specialized pro-resolving mediators

**Paschalaki Chrysoula**

*Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология”, Фармацевтичен факултет, МУ-София*

**Научен ръководител: доц. д-р Ирина Николова, дм**

**Aim of the study:** Inflammation is the initial response of the body to harmful stimuli. The acute inflammatory response is a complex yet highly coordinated sequence of events involving a large number of molecular, cellular and physiological changes. Resolution of inflammation is initiated by an active class switch in lipid mediators, such as classic prostaglandins and leukotriens, to the production of pro-resolution mediators. Studies into the mechanism in resolution of self-limited inflammation have uncovered a new genus of pro-resolving lipid mediators called specialized pro-resolving mediators (SPM) including lipoxins, resolvins, protectins, maresins and the aspirin-triggered forms that are each temporally produced by resolving exudates with the purpose to return to homeostasis.

**Materials and Methods:** Data was collected by numerous scientific publications provided by international scientific journals in databases related to these substances.

**Results:** SPMs evoke potent anti-inflammatory and novel pro-resolving mechanisms as well as enhance microbial clearance and control the magnitude and duration of inflammation. The main events in resolution are cessation of PMN influx and macrophage clearance of debris. The way that the organism returns to the initial state of homeostasis is a multi-step process that includes many participants.

**Conclusion:** Inflammation and resolution are processes which are related with the production of different lipid mediators. All these lipid mediators that participate are derived from polyunsaturated fatty acids (PUFAs), such as arachidonic acid (AA) and the omega-3 PUFA eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA). They are synthesized during normal cell haemostasis, or more often, after cell activation and in conditions of stress, functioning as activators of counter-regulatory, anti-inflammatory and pro-resolution mechanisms. SPMs positioned to have a role in many human diseases associated with inflammation because of their primary actions on effector cells in the innate immune system including both neutrophils and macrophages. With the structures, biosynthetic pathways, receptors and their receptor signaling studies underway, it is possible that therapeutics targeted around the resolvins, protectins and related endogenous pathways will emerge as a unique means to stimulate return to homeostasis in inflammatory diseases rather than the traditional approach of blocking enzyme pathways and receptors using antagonists and enzyme inhibitors.

# EFFECTS OF NEWLY SYNTHESIZED DERIVATIVES OF CAFFEINE-8-THIOGLYCOLIC ACID ON HUMAN NEUROBLASTOMA CELL LINE SH-SY5Y

**Julia Semiramis Fac. № 404**

*Department "Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology"*

**Scientific supervisor: assoc. prof. Magdalena Kondeva-Burdina, PhD**

**Scientific consultant: Alexandra Kasabova-Angelova**

Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of many diseases, such as neurodegenerative, cancer and others. The increased production of reactive oxygen species (ROS) lead to damage of number of biomolecules: lipids, proteins, DNA etc.

Caffeine is the most commonly used psychostimulant, which revealed protective effects in conditions of chronic liver and neurodegenerative diseases.

The aim of the study was to evaluate the effects of newly synthesized derivatives of caffeine-8-thioglycolic acid (in concentration 100  $\mu$ M) on neuroblastoma cell line SH-SY5Y.

SH-SY5Y cells are often used as *in vitro* models of neuronal function and differentiation. They are adrenergic in phenotype but also express dopaminergic markers and as such, have been used to study Parkinson's disease.

On human neuroblastoma cell line SH-SY5Y, administered alone, most of the derivatives didn't show statistically significant neurotoxic effects, compared to the control (non-treated cells).

Only JTA-2Ox, JTA-11, JTA-12 and JTA-13 decreased cell viability, measured by MTT-test. JTA-2Ox decreased cell viability by 41 %, JTA-11 – by 25 %, JTA-12 – by 37 % and JTA-13 – by 39 %, compared to the control.

In conditions of 6-hydroxy dopamine (6-OHDA) (at concentration 100  $\mu$ M)-induced oxidative stress, only JTA-1 and JTA-2 revealed stronger statistically significant neuroprotective effects on SH-SY5Y cell line. JTA-1 preserved cell viability by 78 % and JTA-2 – by 71 %, compared to 6-OHDA.

**Type of presentation: ORAL**

# ***IN VITRO* EFFECTS OF NEWLY DERIVATIVES OF CAFFEINE-8- $\alpha$ -METHYL THIOGLYCOLIC ACID ON ISOLATED RAT BRAIN SYNAPTOSOMES**

**Polyxeni Liazi Fac. № 403**

*Department "Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology"*

**Scientific supervisor: assoc. prof. Magdalena Kondeva-Burdina, PhD**

In this study we investigate the effects of 14 newly synthesized derivatives of caffeine-8- $\alpha$ -methyl thioglycolic acid on isolated rat brain synaptosomes.

The main parameters, characterized functional status of synaptosomes, were synaptosomal viability (measured by MTT-test) and level of reduced glutathione (GSH).

Administered alone, all exam compounds revealed statistically significant toxic effects, compared to the control (non-treated synaptosomes). Three of the compounds J $\alpha$ -6, J $\alpha$ -7 and J $\alpha$ -9 had lower statistically significant neurotoxic effects than the others. J $\alpha$ -6 decreased synaptosomal viability and GSH level with 35 % and 20 %, respectively; J $\alpha$ -7 – with 25 % and 15 %, respectively; and J $\alpha$ -9 – with 11 % and 10%, respectively, compared to the control. All the others decreased synaptosomal viability between 45 % and 61 % and for GSH level – between 50 % and 66 %.

In conditions of 6-OH-dopamine (6-OHDA) (at concentration 150  $\mu$ M) -induced oxidative stress on rat brain synaptosomes, only J $\alpha$ -7 and J $\alpha$ -9 (at concentration 100  $\mu$ M) revealed statistically significant neuroprotective effects by preservation the synaptosomal viability and GSH level. J $\alpha$ -9 preserved the cell viability and GSH level by 130 % and by 200 %, respectively; J $\alpha$ -7 – by 96 % and 110 %, respectively, compared to toxic agent (6-OHDA). J $\alpha$ -6 had no statistically significant protective effects on the exam parameters, compared to 6-OHDA.

**Type of presentation: ORAL**



# **ANTIMYCOBACTERIAL AND CYTOTOXIC ACTIVITY EVALUATION OF HYDRAZIDE-HYDRAZONES CONTAINING A COUMARIN SCAFFOLD**

**Sofia Tropsi, Faculty № 440**

*Department „Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology”*

**Scientific supervisors: Prof. Georgi Momekov, PhD**

**Asst. Prof. Violina Stoyanova, PhD**

The coumarin scaffold is a feasible pharmacophore, associated with a plethora of pharmacological activities, incl. anticoagulant, antimicrobial, anti-inflammatory, and antineoplastic, among others. A convenient method was used for the preparation of a series of coumarin-containing hydrazide-hydrazone analogues. The antimycobacterial activity of the series was evaluated against a reference *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv strain and the cytotoxicity against the human embryonic kidney cell line HEK-293 was tested *in vitro* to allow assessment of the therapeutic index. Within the microbiological assay the compounds demonstrated significant minimum inhibitory concentrations (MIC) ranging 0.28-1.69  $\mu\text{M}$ , which were comparable to those of the reference antimycobacterial agent isoniazid. The cytotoxicity to the "normal", non-tumorigenic cell line HEK-293T was also determined to allow calculation of the corresponding selectivity indices.

**Presentation type: ORAL**

# PROTECTIVE EFFECTS OF ENCAPSULATED PRAMIPEXOLE ON OXIDATIVE STRESS MODELS *IN VITRO*

**Athanasios Margetis, Fac. № 511**

*Department “Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology”*

**Scientific supervisor: Assoc. prof. Virginia Tzankova, PhD**

**Scientific consultants: Assist. Prof. Denitsa Aluani, PhD  
Head Assist. Prof. Borislav Tzankov, PhD**

Inorganic mesoporous silica nanoparticles are attractive class of carriers for drug delivery. The mesoporous structure allows efficient drug loading and eventual protection of the loaded drug from environmental factors. Pramipexole is a dopamine agonist which is applied for the treatment of early and advanced Parkinson's disease. It was firstly introduced as an immediate – release form, but recently there is an increasing interest to develop the extended-released formulation. The potential advantages of extended-released forms include maintaining a steady-state plasma levels which will allow constant dopaminergic activity with increased tolerability, less adverse events and greater compliance.

The present study aims to explore the protective effects of pramipexole loaded in HMS silica nanoparticles in a model of oxidative stress damage in human neuroblastoma SH-SY5Y cells *in vitro*. The protective effects of non-coated and coated with chitosan, sodium alginate and chitosan-alginate nanoparticles were evaluated in a model of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced (1 mM, 15 min) oxidative damage in neuroblastoma cells. Both free and encapsulated pramipexole demonstrated protective potential in the model of neuronal damage in SH-SY5Y cells. However, encapsulated in chitosan – coated nanoparticles pramipexole showed significantly higher protection. Interestingly, sodium alginate coated nanoparticles showed increased concentration dependent toxicity *in vitro* and absence of neuroprotection in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induces oxidative stress model, compared to chitosan-coated nanoparticles.

**Oral presentation**



**КАТЕДРА  
“ФАРМАКОГНОЗИЯ”**

# ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА ФЛАВОНОИДНИЯ СЪСТАВ НА НАДЗЕМНИТЕ ЧАСТИ НА *CHENOPODIUM FOLIOSUM* ASCH. (AMARANTHACEAE) ЧРЕЗ UHPLC-HRMS

**Автор: Марио Цветанов Борисов, Фак. № 10445**

*Катедра „Фармакогнозия“*

**Научен ръководител: доц. Параскев Недялков, дф**

**Научен консултант: гл. ас. Златина Коканова, дф**

*Chenopodium foliosum* Asch. (сем. Amaranthaceae) е познат в народната медицина като "гърличе" или "свински ягоди". Традиционното приложение на отварата от надземните части е при лечение на онкологични заболявания, а също така като имуностимулант и антиоксидант. Предишни изследвания на надземните части на това растение са установили 6-метоксифлавонолови гликозиди и сапонини с генин 30-нормедикагова киселина.

Целта на настоящата дипломната работа е да се охарактеризира флавоноидния състав на надземните части на *C. foliosum* чрез UHPLC-HRMS и GC-MS.

Надземните части на *C. foliosum* бяха екстрахирани с етанол (EtOH) и полученият EtOH екстракт беше подложен на фракциониране чрез колонна хроматография върху Diaion HP-20, MCI-gel и Sephadex LH-20. Получените фракции, както и процесите на екстракция и колонно хроматографиране бяха мониторирани чрез UHPLC-HRMS. Малки порции от фракциите, съдържащи флавоноиди бяха подложени на киселинна хидролиза, като получените захари бяха силилирани и подложени на GC-MS анализ. Установени са над 25 гликозида на патулетин, гомфренол, спинацетин, 6-метоксикемпферол, 3,5,3',4'-тетрахидрокси-6,7-метилendioксифлавоон и 3,5,4'-трихидрокси-3'-метокси-6,7-метилendioксифлавоон. Установени са в малки количества или в следи гликозиди на кемпферол, кверцетин и изорамнетин, а като главни захари в хидролизатите са установени D-глюкоза, D-апиоза и L-рамноза. Преобладават ди- три- гликозиди, като и ацилирани флавоноиди.

Начин на представяне: доклад

# ВЕТХ-НАПРАВЛЯВАНО ОПТИМИЗИРАНЕ НА ПРОЦЕСА НА ЕКСТРАКЦИЯ НА ФЕНОЛНИ КИСЕЛИНИ ОТ *ECHINACEA ANGUSTIFOLIA* (ASTERACEAE)

**Автор: Пламен Красимиров Момчев**

*Катедра по Фармакогнозия*

**Научен ръководител: проф. И. Кръстева, дф  
prof. Marijana Zovko Končić, PhD**

Растенията са неизчерпаем и перспективен източник за получаване на ефикасни лекарствени продукти. От години обект на интензивни проучвания са представителите на род *Echinacea* (*Asteraceae*) поради тяхната широка употреба в официалната медицина като имуностимулиращи средства. Те намират приложение при лечение на състояния с понижен имунитет, при инфекции на дихателните пътища, за лечение на рани и язви.

Настоящата дипломна работа е продължение на започнатите в катедрата по Фармакогнозия в Университета в Загреб фитохимични проучвания върху видове *Echinacea* за съдържание на фенолни киселини. Обект на изследване е надземната част на *Echinacea angustifolia*. Чрез ВЕТХ в различни по полярност и технология на приготвяне екстракти са идентифицирани хикориева и кафтарова киселини. От глицеролния екстракт са изолирани две известни фенолни киселини. Получените резултати показват, че най-висока концентрация за кафтарова киселина (0.3920 mg/ml) се получават при следните условия: 60% глицерол, температура 60 °C, 72 W сила на ултразвука и продължителност от 60 min. В най-висока концентрация (1.2370 mg/ml) хикориева киселина се получава при следните условия: 70% глицерол, температура 60 °C, 72 W сила на ултразвука и продължителност от 60 min. Получените резултати ще намерят приложение при изолиране и охарактеризиране на фенолни киселини от род *Echinacea*.

**Начин на представяне – ДОКЛАД**

# ЦИТОТОКСИЧНИ АЦИЛФЛОРОГЛУЦИНОЛИ ОТ *HYPERICUM OLYMPICUM* L.

Елена Петрова Русева, фак. №10434

Катедра по Фармакогнозия

Научен ръководител: Доц. Параскев Недялков, дф

От дихлорметановия екстракт, получен от надземни части на *Hypericum olympicum* L. (сем. Hypericaceae) са изолирани три познати (**1**, **2**, **3**) и едно ново (**4**) ацилфлороглуцинолови производни. Структурите на съединенията са установени чрез спектрални (HR-ESI-MS, ЯМР) и химически методи. Познатите компоненти са идентифицирани като 4,6-дихидрокси-2-О-(3'',7''-диметил-2'',6''-октадиенил)-1-(2'-метилбутаноил)бензен или олимпицин А (**1**), (1R,5S,7S)-4-хидрокси-1,6-диметил-3,7-бис(3-метил-2-бутенил)-5-(2-метилпропирил)-6-(4-метил-3-пентенил)бицикло[3.3.1]нон-3-ен-2,9-дион или хиперибин J/хиперполифилин (**2**) и 1-(2-{(2E)-3,7-диметилокта-2,6-диен-1-ил}окси)-4,6-дихидроксифенил)-2-метилпропан-1-он (**3**). Въпреки, че вещество **3** е известно и споменато в литературата, то спектрални данни за него досега не са публикувани. Вещество **4** проявява кето-енолна тавтомерия и е нестабилно в аprotни разтворители, а при използването на CD<sub>3</sub>OD като разтворител при заснемане на ЯМР не се откриват всички въглеродни атоми, което създава проблеми за неговото структурно охарактеризиране. С цел да се преодолее този проблем, вещество **4** беше метилирано с CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, при което се получават две стабилни метилни производни. По този начин вещество **4** беше идентифицирано като (1R,5S,7S)-4-хидрокси-1,6-диметил-3,7-бис(3-метил-2-бутенил)-5-(2-метилбутирил)-6-(4-метил-3-пентенил)бицикло[3.3.1]нон-3-ен-2,9-дион, и на което беше дадено тривиалното наименование олимпифорин. В допълнение беше изследвана цитотоксичността на изолираните съединения върху панел от туморни и нетуморни клетъчни линии чрез МТТ-тест. Установено е, че цитотоксичната активност на изследваните компоненти е по-силно изразена върху туморните клетъчни линии в сравнение с нетуморните.

Начин на представяне: Доклад

# LC/MS СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА ТРОПОЛОНОВ ТИП АЛКАЛОИДИ В *IN VITRO* КУЛТУРИ И НАТИВНИ ГРУДКИ ОТ *GLORIOSA SUPERBA*

**Сиана Веселинова Видинска**

*Катедра по Фармакогнозия*

**Научен ръководител: проф. Ил. Йонкова, дфн**

*Gloriosa superba* (Colchicaceae) е катерливо, целогодишно, грудково растение, достигащо височина до 5 m, широко разпространено в тропическа Африка, югоизточна Азия и Индия, но днес е широко култивирано по света и като декоративно растение. Приложението на *G. superba* в традиционната медицина е тясно свързано с основните вторични метаболити за вида – трополоновите алкалоиди. В хода на настоящото изследване е проведен сравнителен анализ на основните алкалоиди, присъстващи в предварително разработените *in vitro* култури от *G. superba* и нативни грудки. За тази цел получените тотални екстракти от *in vitro* култури: надземни части, грудки, корени, калус и суспензионни култури и нативни грудки са подложени на предварително нецелево фракциониране върху MCI gel. Химическият профил на получените фракции е определен чрез UPLC-HRESI-MS. Чрез сравняване на получените резултати с база данни (Metlin) и литературни източници са идентифицирани 16 метаболита. Сред тях са охарактеризирани агликони, производни на колхицина: демеколцин; 2,3-дидеметилколхицин; 2-деметилколхицин; 3-деметилколхицин; колхицин; глориозин; 2-деметилколхицилин; 3-метилколхицинова киселина; корнигерин; колхинол; *N*-ацетил-метилетер; алкалоид А-283; 2-деметилколхицеин и колхицеин. Идентифицирани са и моногликозидирани производни: колхикозид и донгдуенгозид А. Изброените са идентифицирани само в култури с висока степен на клетъчна диференциация - *in vitro* надземни части, както и от *in vitro* и нативни грудки. Основният метаболит за вида, колхицин, е идентифициран и в диференцирани *in vitro* корени от *G. superba*.

Проведеното проучване доказва значението на *in vitro* културите от *G. superba* като потенциален алтернативен източник за продуциране на аналози на колхицина с ценна химична структура.

**Начин на представяне – Доклад**

# АЦИЛИРАН ГЛИКОЗИД И НЕГОВ АРТЕФАКТ ОТ МЕТАНОЛНИЯТ ЕКСТРАКТ НА *HYPERICUM CERASTIOIDES* (SPACH) N. ROBSON

**Автор: Кристиян Цветославов Иванов**

*Катедра по Фармакогнозия*

**Научен ръководител: доц. Параскев Недялков, дф**

*Hypericum* L. е космополитен род от сем. Hypericaceae, към който принадлежат над 450 вида, 22 от които се срещат в България. В литературата се откриват данни за фитохимични изследвания на над 200 вида от този род. Разнообразният химичен състав на проучените видовете *Hypericum* определя широкия спектър на биологично действие, както и специалния интерес към изследването и откриването на нови фармакологично активни съединения. До сега в *Hypericum cerastioides* (Spach) N. Robson са установени фенолни киселини, флавоноиди, катехини, ксантони, бензопхенонови гликозиди и пренилирани ацилфлороглуциноли. По-задълбочено изследване на метанолния екстракт от *H. cerastioides* доведе до изолиране и структурно охарактеризиране на два нови ацилирани гликозиди. С помощта на спектрални ( $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, COSY, HSQC, HMBC, HRESI-MS, HRESI-MS/MS) техники и химични трансформации (киселинна хидролиза) структурите на съединенията са установени като: 4-*O*-{6-[(2*E*)-*p*-хидроксицинамоил]- $\beta$ -D-глюкопиранозил}-6-изопропил-тетрахидро-2H-пиран-2-он (**1**) и метил 3-*O*-{6-[(2*E*)-*p*-хидроксицинамоил]- $\beta$ -глюкопиранозил}-6-метил-5-хидроксихептаноат (**2**). Изолираните съединения са наименовани с тривиалните наименования хиперцерастииозид В (**1**) и хиперцерастииозид С (**2**). При UHPLC-HRMS изследване на етанолен екстракт от *H. cerastioides* не се установи наличието на съединение **2**. Вероятно този компонент се получава в процеса на екстракция с метанол. Също така при UHPLC-HRMS изследване на **1** се наблюдава в малки количества компонент, който по маса съответства на нелактонната форма. Предполага се, че лактоната и нелактонната форма на компонент **1**, когато са в разтвор се намират в равновесие. Най-вероятно в присъствие на метанол свободната карбоксилна група в нелактонната форма частично се метилира и се получава компонент **2**. Трябва да се отбележи, че новоизолираните съединения **1** и **2** споделят обща част с молекулите на статините (ловастатин, аторвастатин, флувастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин и симвататин), а именно хидроксихептаноевата киселина. Бъдещи фармакологични изследвания на **1** и **2** ще дадат отговор на въпроса дали те споделят и обща активност със статините.

**Начин на предаване: Доклад**



# PHYTOCHEMICAL INVESTIGATION OF *ASTRAGALUS GLYCYPHYLLOIDES* DC.

**Author: Despoina Spyridoula Mitsopoulou**

*Department of Pharmacognosy*

**Scientific supervisor: Prof. Iliana Krasteva, PhD**

Saponins are one of two important groups of secondary metabolites, found in *Astragalus* plants, together with flavonoids. They exert varied pharmacological activities as antineoplastic, immunomodulatory, anti-inflammatory activities, etc.

*Astragalus glycyphylloides* DC., family Fabaceae (Pseudoliquorice Milk Vetch) is a clump-forming perennial herb, native to Europe and widely distributed in Bulgarian flora. In previous research, ethanol extract from *A. glycyphylloides* was proved to have for possible protective and antioxidant effect on carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-induced cytotoxicity in isolated rat hepatocytes, near to those of silymarin. In addition, the same extract displayed hepatoprotection against CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in male Wistar rats. From this extract quercetin, isorhamnetin, kaempferol, and their corresponding glycosides were isolated.

In this study we report the isolation of one novel pentacyclic saponin 3-*O*- $\beta$ -D-glucopyranosyl-28-*O*-[ $\beta$ -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucopyranosyl] oleanolic acid from an n-butanol extract, obtained from the aboveground parts of the species. Its structure was elucidated by 1D and 2D NMR experiments and HRESIMS.

In the model of 6-OH-dopamine-induced neurotoxicity in isolated rat synaptosomes, the saponin had statistically significant protective activity, similar to that of silybin at 100  $\mu$ g/ml.

**Report: Oral presentation**

# ELICITATION OF PODOPHYLLOTOXIN PRODUCTION IN CELL CULTURES OF THRACIAN FLAX (*LINUM THRACICUM* SSP. *MULTIFLORUM* DEGEN).

**Aikaterini Bakoula**

*Department of Pharmacognosy*

**Scientific Supervisor: Prof. D Sci, PhD Iliana Ionkova**

The lignan family of natural products includes compounds with important antineoplastic and antiviral properties such as podophyllotoxin and two of its semi-synthetic derivatives, Etoposide and Teniposide. These are included in a wide variety of anticancer chemotherapy protocols. Due to these biological activities, lignans, and especially cyclolignans, have been the objective of numerous studies focused to prepare better and safer anticancer drugs.

The aim of this thesis is to determine the influence of 50, 100 and 150  $\mu\text{M}$  Methyl jasmonate on the accumulation of biomass and on the production of aryltetralin lignans in suspension cultures of *Linum thracicum* ssp. *multiflorum*. The quantity of podophyllotoxin (PTOX), 6-methoxy podophyllotoxin (6-MPTOX) and acetyl podophyllotoxin (acetyl PTOX) were examined by LC-MS analysis.

Our results showed that the highest amount of biomass (GI= 2,53) of the plant cells of *Linum thracicum* ssp. *multiflorum* was observed on 136<sup>th</sup> h of cultivation in the sample untreated with Methyl jasmonate, while the lowest amount (GI=0.28) was detected on 72<sup>th</sup> h in the sample treated with 50  $\mu\text{M}$  Methyl jasmonate. The production of PTOX is increased 5 times by elicitation with 100  $\mu\text{M}$  Methyl Jasmonate on 48<sup>th</sup> h from cultivation of the plant cells, compared to the untreated cultures. The highest concentration of 6-MPTOX ( $8.5 \times 10^{-5}$  g/gDW) was observed on 48<sup>th</sup> h from the development of suspension cultures of *Linum thracicum* ssp. *multiflorum* treated with 50  $\mu\text{M}$  Methyl Jasmonate. The production of acetyl podophyllotoxin was increased 1.2 times by elicitation with 50  $\mu\text{M}$  Methyl Jasmonate on 48<sup>th</sup> h from cultivation of the plant cells, compared to the untreated plant cells.

The results of the study indicate *Linum thracicum* ssp. *multiflorum* can serve as an alternative source of production of podophyllotoxin.

**Report: Oral presentation**

# PHYTOCHEMICAL INVESTIGATION OF *ASTRAGALUS SPRUNERI* BOISS.

**Author: Haido Mani**

*Department of Pharmacognosy*

**Scientific supervisor: Prof. Iliana Krasteva, PhD**

*Astragalus* is a large genus of herbs and small shrubs, belonging to the legume family Fabaceae. In the folk medicine *Astragalus* plants are used for treatment of common cold, upper respiratory infections, allergies, and to regulate the immune system. It is also used for, kidney disease, diabetes, and high blood pressure. The species have been proved to accumulate three main groups of pharmacologically significant metabolites – saponins, flavonoids and polysaccharides. Many flavonoids isolated from some *Astragalus* species have been proved to exert antioxidant effects that inhibit free radical production and acting as their scavengers and cytoprotectors.

*Astragalus spruneri* Boiss. (Spruner's Milk-vetch) is a clump-forming perennial plant endemic for the Balkan Peninsula and Turkey. The total and differential flavonoid content of the species has been recently evaluated. Up to date there is no information present on its pharmacological action, as well as little it is known about its phytochemical content.

In this study we report the isolation of two new flavonol glycosides for the species, namely quercetin-3-*O*- $\beta$ -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-glucopyranoside and quercetin-3-*O*- $\alpha$ -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)-[6-*O*-(3-hydroxy-3-methylglutaryl)- $\beta$ -D-galactopyranoside] from an n-butanol extract, obtained from the aboveground parts of the species. Their structures were elucidated by 1D and 2D NMR and HRESIMS experiments.

In the model of 6-OH-dopamine-induced neurotoxicity in isolated rat synaptosomes, the isolated flavonoids displayed statistically significant protective activity, similar to that of silybin at 100  $\mu$ g/ml.

**Report: Oral presentation**

# EFFECT OF SALYCILIC ACID ON PRODUCTION OF ARYLTETRALIN LIGNANS IN *LINUM UCRAINICUM*

**Laskari Regina Anna Maria**

*Department of Pharmacognosy*

**Scientific Supervisor: Prof. D Sci, PhD Iliana Ionkova**

Podophyllotoxin is the most active cytotoxic natural product. It is used as starting compound for the synthesis of anticancer drug Etoposide and Teniposide. Podophyllotoxin acts as an inhibitor of microtubule assembly. These drugs are used for lung cancer, testicular cancer, neuroblastoma, hepatoma and other tumors. Availability of podophyllotoxin from plants has its limitations. The use of biotechnological approaches using *in vitro* cell cultures proves to be an attractive alternative for production of podophyllotoxin.

The aim of this thesis is to determine the influence of 50, 100 and 150  $\mu\text{M}$  Salicylic acid (SA) on the accumulation of biomass and on the production of cytotoxic lignans in suspension cultures of *Linum ucrainicum*. The quantity of podophyllotoxin (PTOX) and 6-methoxy podophyllotoxin (6-MPTOX) were examined by LC-MS analysis.

As results, the highest amount of biomass (GI= 4.61) of the plant cells of *L. ucrainicum* was observed on 136<sup>th</sup> h of cultivation in the sample untreated with SA, while the lowest amount (GI is 0,10) was detected on 96<sup>th</sup> h in the sample treated with 50  $\mu\text{M}$  Salicylic acid. The highest concentration of 6-MPTOX ( $9.2 \times 10^{-3}$  g/g DW) was observed on 136<sup>th</sup> h from development of suspension cultures of *L. ucrainicum* treated with 50  $\mu\text{M}$  Salicylic acid, while the concentration of 6-MPTOX in the untreated sample is  $5.5 \times 10^{-3}$  g/g DW. The production of PTOX is increased 7 times by elicitation with 100  $\mu\text{M}$  Salicylic acid on 136<sup>th</sup> h from cultivation of the plant cells, compared to the untreated cultures.

The results of the study indicate *Linum ucrainicum* can serve as an alternative source of production of podophyllotoxin.

**Report: Oral presentation**

# INVESTIGATION OF *IN VITRO* CULTURES OF *ASTRAGALUS GLYCYPHYLLOS* L.

**Vasiliki Bakatselou**

*Department of Pharmacognosy*

**Scientific Supervisors: Prof. Iliana Ionkova, DSci  
Prof. Iliana Krasteva, PhD**

Due to their complex structures saponins, polysaccharides and flavonoids are still most efficiently synthesized the plants. Variable quantities and qualities of the wild plant material, plants that need to grow several years before they are ready for harvesting (*Astragali mongholicum* radix) and over collecting of endangered species are just a few of the problems connected with the production of these natural substances. Therefore, cultured cells rather than plants are a possible alternative production method.

Our goal was to establish of *in vitro* cell cultures from *Astragalus glycyphyllos* and to determine the content of flavonoids and saponins in extracts from these cultures. Explants from several parts of large intact *A. glycyphyllos* plants were used to form callus. Suspension cultures were established by transferring small pieces of callus to liquid medium which was subsequently placed on a gyratory shaker. In all cultures flavonoid and saponins quantity was determined by LC-MS method. Rutin was proved in highest amount in shoot cultures on MS culture medium (8.72 ng/mg dw). Camelliaside A was determined in highest quantity in shoots (74.65 ng/mg dw). Saponin S1 was quantified as 225.00 ng/mg dw for the same culture. All cultures, developed in the dark, proved lowest amounts of analytes, despite of hormones. Calluses grown in light, displayed higher quantity if the three monitored compounds, than suspension cultures.

The results of the study indicate that *in vitro* cultures of *A. glycyphyllos* could serve as an alternative way for production of flavonoids and saponins.

**Report: Oral presentation**

# EFFECT OF METHYL JASMONATE ON PRODUCTION OF CITOTOXIC LIGNANS IN *IN VITRO* CULTURES OF *L.* *TAURICUM* SSP. *TAURICUM*

**Foteini Belivani**

*Department of Pharmacognosy*

**Scientific Supervisors: Prof. Iliana Ionkova, DSci**

Podophyllotoxin (PTOX), a natural compound in numerous plants, contains remarkable biological properties that include anti-tumor, anti-viral such as anti-human immunodeficiency virus (HIV) activities. In order to avoid its adverse effects, various compounds have been derived from PTOX. 6-methoxy PTOX (6-MPTOX) is one of the natural PTOX derivatives with an extra methoxy group. Up to the present the only source for podophyllotoxin are the Podophyllum plants, which is mainly collected from the wild. If we want to save this species from extinction we have to develop a new and sustainable way of producing lignans from other plant species.

The aim of this thesis is to determine the influence of 50, 100 and 150  $\mu$ M Methyl jasmonate on the accumulation of biomass and on the production of 6-methoxy podophyllotoxin (6-MPTOX) in suspension cultures of *Linum tauricum* ssp. *tauricum*.

As results, the highest amount of biomass (GI= 2.25) of the plant cells of *Linum tauricum* ssp. *tauricum* was observed on 136<sup>th</sup> h of cultivation in the sample untreated with Methyl jasmonate, while the lowest amount (GI=0,01) was detected on 96<sup>th</sup> h. The production of 6-MPTOX is increased 6 times by elicitation with 50  $\mu$ M Methyl Jasmonate on 96<sup>th</sup> h from cultivation of the plant cells, compared to the untreated cultures. The lowest concentration of 6-MPTOX  $1.6 \times 10^{-8}$  g/g DW was detected on 24<sup>th</sup> h of cultivation the plant cells treated with ethanol.

The results of the study indicate *Linum tauricum* ssp. *tauricum* can serve as an alternative source of production of podophyllotoxin.

**Report: Oral presentation**



**КАТЕДРА  
“ТЕХНОЛОГИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ СРЕДСТВА И  
БИОФАРМАЦИЯ”**

# РАЗРАБОТВАНЕ И ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА ПОЛИМЕРНИ МИЦЕЛИ КАТО ЛЕКАРСТВО-ДОСТАВЯЩА СИСТЕМА ЗА КУРКУМИН

**Милена Момчилова**

*Катедра по Технология на лекарствените средства с биофармация,  
Фармацевтичен Факултет, Медицински Университет, София  
Департамент по Инфекциозна Микробиология,  
Институт по микробиология, БАН, София*

**Научни ръководители: Проф. д-р К. Йончева  
Чл.-кор. проф. д-р Хр. Найденски, д-р**

В последните години полимерните мицели представляват една от най-интензивно изследваните наноразмерни лекарство-доставящи системи. Особено важно предимство на полимерните мицели е високият капацитет за включване на хидрофобни лекарствени вещества в хидрофобното ядро на мицелите. Включването на хидрофобни лекарствени вещества може да допринесе за решаване на проблемите с ниската стабилност и бионаличност. Куркуминът е полифенолно съединение, което притежава редица фармакологични ефекти - антиоксидантен, антиамилоиден, противотуморен, антибактериален, хипогликемичен и др. Проблем за широката му клинична употреба са ниската водоразтворимост, нестабилност в слабо алкална среда и ниска бионаличност. Включването на куркумин в мицелна лекарство-доставяща система е сред подходите, които могат да решат проблемите, произтичащи от неблагоприятните му свойства.

Целта на настоящата работа бе да се разработи технологичен режим за натоварване на куркумин в наноразмерни мицели и да се проучи антибактериалната му активност. Като носители за разработването на мицелите бяха използвани триблокови съполимери на поли(етиленов оксид) и поли(пропиленов оксид) (Плуроник P123 и F127). Формирането и натоварването на мицелите с куркумин бе извършено по няколко метода – разтваряне, изпаряване на разтворителя и филм хидратиране. Установено бе, че мицелите, приготвени и с двата блокови съполимера се характеризират с малък размер (среден диаметър под 50 nm) и отрицателен повърхностен заряд. По-нататъшните изследвания показаха, че по-висока степен на натоварване на куркумин се постига с Плуроник P123 или смесени мицели на Плуроник P123 и F127. Проведени са изследвания за оценка на антибактериалната активност на свободен и мицелен куркумин върху бактерии от вида *Staphylococcus aureus*. Добавянето на ниски концентрации куркумин към лекарства с бактериостатичен ефект усилва ефекта в сравнение със самостоятелното им приложение, като намалява значително броя на колонии-образуващите бактерии в единица обем.



# ПИЛОТНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА 3D ПРИНТИРАНЕ ЧРЕЗ ЕКСТРУЗИЯ ВЪВ ФАРМАЦЕВТИЧНАТА ПРАКТИКА

**Радослав Ангелов Ангелов**

*Катедра Технология на лекарствените средства с биофармация*

*Фармацевтичен факултет, Медицински Университет- София*

**Научен ръководител: Проф. Милен Димитров, дф**

3D принтирането е сравнително нова технология, която е описана за първи път в началото на 1990г. Прилагането на 3D принтирането е с потенциал при производството на обекти със сложни геометрични изисквания и предлага много преимущества при производството на материали с висока прецизност, икономически ефективни и с персонализирана геометрия за всеки компонент. В световен мащаб, екструдирането е най-широко използваната технология за 3D печат и интереса към този универсален метод във фармацевтичната промишленост непрекъснато нараства.

Всичко това, прави 3D принтирането потенциално приложимо в персонализираната медицина и по-специално осигуряване на индивидуализиран подход в терапията на особено „чувствителни“ групи пациенти, като педиатричната и гериатрична популация, които се характеризират с висока хетерогенност и специфичност.

Цел на настоящата работа е анализ и критична оценка на потенциални технологични подходи, за приложение на 3D принтиране, чрез екструзия във фармацевтичната практика.

В дизайна на изследването е включено проучване на основни фактори оказващи влияние върху процеса на 3D принтиране, като вид на полимерния филамент, температура и скорост на принтиране, концентрация на моделното лекарствено вещество, подход за натоварване на лекарственото вещество във филамента и продължителност на процеса на натоварване, влияние на природата на солвента и др.

На базата на получените резултати е направена оценка и обобщение за приложимостта на 3D принтиране чрез екструзия във фармацевтичната практика и са направени предложения за по-нататъшни изследвания.

**(Доклад)**

# КОМБИНИРАНЕ НА ТРИИЗМЕРНОТО МОДЕЛИРАНЕ С ОРАЛНО РАЗТВОРИМИТЕ ФИЛМИ - ДОКАЗВАНЕ НА КОНЦЕПЦИЯТА И ПЪРВОНАЧАЛНИ МЕТОДИ ЗА АНАЛИЗ

**Радослав Руйчев**

*Катедра по Технология на лекарствените средства с биофармация,*

*Фармацевтичен Факултет, Медицински Университет, София*

*Катедра по Фармацевтична технология и биофармация,*

*Факултет по Математика и природни науки, Университет "Хайнрих Хайне", Дюселдорф,  
Германия*

**Научни ръководители: проф. Милен Димитров, дф,  
проф. Йорг Брайткройц, дф**

Триизмерното моделиране или 3D принтирането е една от най-перспективните и бързо-развиващи се технологии в модерната медицина, позволяваща разработването на нови и уникални лекарствени форми и медицински изделия. То е основано на полагането на бързо-втвърдяващ полимер, който осигурява конструирането на лекарствена форма с предварително зададена геометрия. Орално разтворимите филми са една модерна лекарствена форма на базата на тънки пластове от полимерен филм, които лесно се прилагат в устната кухина, където мигновено се разтварят, отделяйки активно вещество. Благодарение на особеностите на добре кръвоснабдената устната лигавица орално разтворимите филми осигуряват оптимална бионаличност и бързо достигане на желаните плазмени концентрации, тъй като лекарственото вещество директно достига централното кръвообращение, избягвайки различните физиологични бариери на гастро-интестиналния тракт и "first pass" ефекта. Орално разтворимите филми са изключително лесна за употреба лекарствена форма и са препоръчителна форма за деца и пациенти с проблеми при преглъщане.

Целта на настоящата дипломна работа бе да се провери дали е възможно триизмерното принтиране върху орално разтворимите филми и да се създаде метод по който да се анализира адхезията между принтирания филамент и орално разтворимият филм. За целта бяха разработени множество състави на орално разтворими филми от различни полимери и с помощта на различни пластификатори, като най-добрите тринайсет филма бяха включени в настоящия труд. Те бяха изследвани и охарактеризирани по всички показатели, след което върху тях успешно бяха принтирани два различни филамента. Разработен беше и метод, при който с помощта на апарат за текстурологичен анализ, беше измерена адхезивната сила между принтирания филамент и орално разтворимият филм, като методът се доказва като достатъчно чувствителен да разграничи различните състави от орално разтворимите филми.

Проведените изследвания доказаха, че триизмерното принтиране на полимерен филамент върху орално разтворимите филми е един напълно възможен процес, което създава множество възможности за подобряването и модифицирането на орално разтворимите филми като лекарствена форма, както и възможност за развитието на персонализирана медицина.

(Доклад)

# DEVELOPMENT OF PRAMIPEXOLE LOADED MESOPOROUS SILICA NANOPARTICLES AND THEIR FORMULATION IN SOLID DOSAGE FORMS

**Anna Grigoriadou**

*Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy,  
Medical University of Sofia*

**Scientific supervisors: Prof. Krassimira Yoncheva  
Assist. Prof. Borislav Tzankov**

Mesoporous silica materials are promising vehicles for various aspects of biomedical applications, mainly as drug carriers for controlled drug release, bone tissue regeneration, cell tracking and immobilization of proteins or enzymes. MCM-41 mesoporous silica materials with a hexagonal structure are relatively new inorganic carriers that are widely investigated for preparation of drug delivery systems. The advantages of this class of materials are the high surface area (over 1000 m<sup>2</sup>/g), high porosity and pore volume (approximately 1 cm<sup>3</sup>/g) and tunable particle and pore size. In addition, these materials possess advantageous properties such as high mechanical and thermal stability, potential for high loading and achievement of modified drug release.

The aim of the study was to develop pramipexole loaded mesoporous silica nanoparticles and to modify the release rate by coating with polysaccharides (chitosan and sodium alginate). The next stage was to evaluate the possibility to formulate nanoparticles in solid dosage forms, in particular granules and tablets. Pramipexole was loaded in mesoporous silica MCM-41 nanoparticles and the encapsulation efficiency reached approximately 48 %. The coated nanoparticles had bigger size (590 nm) and positive surface charge, whereas the non-coated were smaller (420 nm) and negatively charged. In vitro release studies showed that the initial burst release of pramipexole was lower when the particles were coated with the polysaccharides.

The nanoparticles were incorporated in granules by the method of wet granulation, using as a binding agent aqueous solution of carbomer. The nanoparticles were also incorporated in tablets applying direct compaction method. In vitro release from the tablets was characterized with lower burst effect and further delay in drug release, compared to that of coated particles.

In conclusion, the coating of nanoparticles with polysaccharides, as well as formulation of nanoparticles in granules and tablets, could be considered appropriate approach for modification of drug release and adjustment of dose.

# DEVELOPMENT OF QUERCETIN LOADED MESOPOROUS SILICA NANOPARTICLES AS DRUG DELIVERY SYSTEM

**Christos - Rafail Paralis**

*Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy,  
Medical University of Sofia*

**Scientific supervisors: Prof. Krassimira Yoncheva  
Assist. Prof. Borislav Tzankov**

Mesoporous silica materials are new inorganic carriers that are widely investigated for preparation of drug delivery systems. One of the most important advantages of these materials is their large surface area, providing high potential for drug loading. An appropriate chemical modification could additionally increase the loading capacity of drug substances. On the other hand, functionalization could be used for modification of drug release rate. Different types of mesoporous silica materials were investigated as drug carriers, e.g. MCM-41, MCM-48, SBA-15 and HMS (hollow mesoporous silica). These materials differ in their structure and pore size, giving an opportunity to be used for different drug delivery systems.

The aim of the study was to incorporate quercetin in two types of mesoporous silica particles and to evaluate the main characteristics of the developed drug delivery systems. The first type of mesoporous silica carrier was MCM-41, knowing with the diameter of the pores around 3-5 nm. The second type selected in the present study was hollow mesoporous silica (HMS) having a reservoir structure. The first task was to develop a procedure for loading of quercetin on both types of mesoporous silica. The results revealed that the loading performed by incubation method led to high encapsulation efficiency. Transmission electron microscopy indicated that the mesoporous structure was preserved. Physicochemical characterization showed that the quercetin loaded MCM-41 and HMS nanoparticles had a diameter 500 and 550 nm, respectively. The surface charge of both types of nanoparticles was negative. In vitro release studies showed that complete release of quercetin encapsulated in MCM-41 and HMS nanoparticles was achieved for 45 and 90 minutes, respectively. For comparison, the complete dissolution of non-encapsulated quercetin was not achieved even after 90 minutes. Finally, MCM-41 and HMS mesoporous silica nanoparticles were evaluated for their biocompatibility performing skin sensitization test on guinea pig. Both test samples were considered as biocompatible since they don't induce any allergic reactions, irritation or other adverse side effects on the experimental animals.

In conclusion, both types of mesoporous silica materials could be used as carriers for preparation of quercetin delivery systems.

# DEVELOPMENT OF ALTERNATIVE METHODS FOR LOW DOSE FILLING CAPSULE

**Nikolaos Pelagidis**

*Department Pharmaceutical technology and biopharmacy,*

*Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia*

*Department pharmaceutical technology and biopharmacy,*

*Faculty of mathematics and natural sciences, University "Heinrich Heine", Dusseldorf, Germany*

**Scientific supervisors: Prof. Milen Dimitrov, PhD,**

**Prof. Joerg Breitreutz, Ph.D**

In a world where patient individual needs are growing and technology is rising rapidly the new printing technologies (2D and 3D) are looking promising for better adjustment of drug dosage on edible substrates, improvement of precision and lowering of manufacturing losses.

The investigation of ideal materials for 2d printing of a drug loaded ink formulation on a powder filled hard capsule was the aim of this work with main focus on the development of an alternative method for API dispensing on capsules.

Different powders have been tested for absorption and flowability and some drug free ink formulations were chosen according to their viscosity and surface tension a 40:60 vol%, 50:50 vol% PEG400:water, 60:40 vol% PG:water and 60:40 vol% GLY:water. The behavior of drug free ink formulations on powder beds were observed as well as the effect on Vcaps (HPMC) and Licaps (traditional gelatin polymers and vegetarian polymers such as HPMC) filled with powder of choice.

Absorption test was performed by beaker pipette method and the effect on capsule shells were evaluated by visual observation. A Drop shape analyzer was used to compare wettability of powders and a weight loss test was performed on capsules in order to choose the powder and drug free ink formulation with the suitable characteristics for printing.

The ink formulation of 1% Methylene Blue in GLY:water 60:40 vol% was printed by Pixdro LP50 on a Vcap filled with dibasic calcium phosphate anhydrous also known as Fujicalin and the content was analysed by UV-Vis.

This study indicates that 2D printing and pipetting of drug loaded ink formulations on capsules can be an alternative method for development of dosage forms and gives many opportunities for the future.

(Oral presentation)



**КАТЕДРА  
“ОРГАНИЗАЦИЯ И ИКОНОМИКА НА  
ФАРМАЦИЯТА”**

# АНАЛИЗ НА ПЪТЯ НА ПАЦИЕНТА С РАК НА ГЪРДАТА И НА ЛЕЧЕНИЕТО МУ В БЪЛГАРИЯ ЗА ОЦЕНКА НА ИЗРАЗХОДВАНИТЕ ЗДРАВНИ РЕСУРСИ

**Автор:** Невена Димитрова Атанасова

*Катедра „Организация и икономика на фармацията“*

**Научни ръководители:** Проф. Генка Петрова, дфн  
Гл.ас. Мария Димитрова, дф

**Въведение:** Ракът на гърдата е най-честото онкологично заболяване при жените в световен мащаб. Всяка една на 10 жени в света е диагностицирана с рак на гърдата. Настоящата дипломна работа има за цел да проведе анализ на пътя на пациентите с рак на гърдата в България, и да се направи сравнение за оползотворяването на здравните ресурси с няколко Европейски системи на здравеопазване, както и да се оцени ролята на пациентите в процеса на оценка на здравни технологии. **Методи и материали:** Проведен е законодателен анализ и анализ на препоръките за скрининг, диагностика, лечение и мониториране на рак на гърдата за изграждане на път на пациента и за оценка на свързаните здравните ресурси и тяхната стойност. Данните от предоставената от Национална пациентска организация анкета, проведена в 10 Европейски държави са обработени чрез дескриптивен и сравнителен анализ. Мястото и ролята на пациентите в процеса на оценка на здравните технологии са проучени чрез систематичен обзор. **Резултати:** Пътят на пациента с рак на гърдата в България включва скрининг, диагностика, лечение и мониториране, като в по-голямата си част изискванията към тези услуги съответстват на международните препоръки. Стойностните разходи за скрининг и диагностика варират между 18,35лв и 3 500лв. Относно лечението, разходите са различни в зависимост от избора и продължителността на терапия, от 200лв до 5400лв. Мониторирането може да струва между 6лв и 2000лв на изследване като отново зависи от нуждите на пациента. Изразходваните здравни ресурси за пътят на пациента са сходни в изследваните европейски държави. Систематичният обзор показва, че в много държави в световен мащаб има практика за включване на пациентите в процеса на ОЗТ. **Заключение:** Ракът на гърдата е свързан с изразходването на значителни здравни ресурси, но ранният скрининг и диагностика подобряват изхода от заболяването, терапевтичните резултати и качеството на живот на пациентите. Тяхното участие в процеса на ОЗТ може да подобри прозрачността във взимането на решения за по-бърз достъп до пазара на лекарства за лечение на социално-значими заболявания.



**КАТЕДРА  
“ФАРМАЦЕВТИЧНА ХИМИЯ”**



# СИНТЕЗ И *IV VITRO* ТОКСИЧНОСТ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ N-ПИРОЛИЛХИДРАЗИД- ХИДРАЗНИ

Диана Цанкова  
Доклад

*Катедра Фармацевтична Химия*

**Научни ръководители:** доц. Мая Георгиева, дф  
доц. Лили Пейкова, дф  
**Научен консултант:** ас. Деница Алуани, дф

Получени са нови, неописани в литературата N-пиролилхидразид-хидразони, използвайки класическия метод на циклизация по Паал-Кнор. Целевите продукти са получени в условия на микросинтез. Структурата на новополучените съединения е доказана с помощта на ИЧ,  $^1\text{H}$  – ЯМР и Мас спектрални характеристики. Чистотата на изследваните продукти е потвърдена със съответните ТСХ характеристики и температури на топене.

Получените N-пиролилхидразид-хидразони (1-40  $\mu\text{g/ml}$ ) са изследвани за ефекти върху клетъчния виталитет на чернодробна клетъчна линия HepG2, определени чрез МТТ-тест. Резултатите от експерименталните *in vitro* тестове показват ниска токсичност на използваните съединения. В концентрации до 10  $\mu\text{g/ml}$ , съединенията не проявяват цитотоксичност, а в по-високите концентрации (20-40  $\mu\text{g/ml}$ ), предизвикват от лека до умерена токсичност.

# **MODIFICATION OF RP-HPLC METHOD FOR DETERMINATION OF STABILITY OF TWO NEW BENZOYL- HYDRAZONES**

**Stella Kamperidou**  
**Oral presentation**

*Department of Pharmaceutical chemistry*

**Scientific supervisors: assoc. prof. Lily Peikova, PhD**  
**assoc. prof. Maya Georgieva, PhD**

## **Abstract**

A precise and selective RP-HPLC method was modified and validated for determination of the stability of novel aroylhydrazones containing susceptible to hydrolysis hydrazone group at conditions close to physiological. The two methoxy-derived hydrazones (3-methoxysalicylaldehyde benzoylhydrazone – **3M** and 4-methoxysalicylaldehyde benzoylhydrazone – **4M**) were dissolved in different buffer solutions (pH 2.0, 7.4 and 9.0) at 37 °C and aliquot samples were drawn at definite time intervals. No changes in the structures were detected at pH= 7.4 and pH = 9.0. While an appearance of new peaks corresponding to the retention time of the initial products, used in the synthesis was observed at pH 2.0, showing occurrence of hydrolysis. The results revealed chemical stability of the tested compounds at neutral and low alkali pH under physiological temperature and hydrolytic sensibility at strong acidic medium.

# СИНТЕЗ НА 1-ЗАМЕСТЕНИ МЕТИЛКСАНТИНОВИ ПРОИЗВОДНИ И ИЗСЛЕДВАНЕ ЗА ПРЕДПОЛАГАЕМА АНТИХОЛИНЕСТЕРАЗНА АКТИВНОСТ

**Мария Христова**

**Доклад**

*Катедра Фармацевтична Химия*

**Научни ръководители: гл. ас. Лилия Андонова, дф**

**доц. Мая Георгиева, дф**

Според Световната Здравна Организация заболяванията на централната нервна система се превръщат в основен медицински проблем на 21 век. Сред тях особено разпространени са невродегенеративните заболявания като болест на Алцхаймер (БА) и болест на Паркинсон, характеризиращи се с мултифакторна патогенеза. Основният фармакологичен път за повлияване на БА е инхибирането на ензима ацетилхолинестераза.

Комбинирането в структурно отношение на метилксантинов и заместен пиперазинов фрагмент може да доведе до нови съединения с ниска токсичност, които биха имали антихолинестеразна активност и могат да бъдат основа за получаване на БАВ с ниска токсичност.

В настоящето изследване е определена *in vitro* антихолинестеразната активност на синтезирани в катедрата дванадесет производни на теобромина с арилпиперазинов фрагмент.

За целта е приложен метода на Елман. След извършения анализ бе установено, че за две от изследваните съединения инхибиращата активност е над 50%, което ги прави подходящи за бъдещи *in vivo* проучвания.

# СИНТЕЗ, ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ И ХИМИЧНИ СВОЙСТВА НА ПРОИЗВОДНИ НА 3[(КОФЕИН-8-ИЛ)- ТИО]ПРОПАНОВА КИСЕЛИНА

**Атанас Атанасов Лукарски**

**Доклад**

*Катедра Фармацевтична Химия*

**Научен ръководител: гл.ас. Явор Митков, дф**

Получаването на 3[(кофеин-8-ил) тιο]пропанова киселина се основава на бромиране на кофеин до 8-бромокофеин и последващо взаимодействие с динатриева сол на 3-меркаптопропанова киселина. Полученото съединение се използва като изходен продукт за получаване на негови естерни и хидразидни производни.

Синтезирани са 2 естерни и 16 хидразидни производни на 3[(кофеин-8-ил) тιο]пропановата киселина, структурите на новополучените съединения са доказани чрез IR, UV, <sup>1</sup>H NMR и LC-MS изследвания.

За теоретична оценка на фармакокинетичното поведение и лекарствено подобие на новополучените съединения с помощта на Web-базиран сървър Molinspiration Cheminformatics бяха изчислени стойностите на Mw, logP, nOHNH, nON, n-rotab, TPSA и %ABS за всяко съединение. Установихме, че продуктите отговарят на граничните условия на Липински, което ги прави подходящи за бъдещи оптимизации.

Получени са количества от новосинтезираните съединения за фармакологични изследвания.

# СИНТЕЗ, ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ И ХИМИЧНИ СВОЙСТВА НА ХИДРАЗНИ НА КОФЕИН-8- $\alpha$ -МЕТИЛ ТНОГЛИКОЛОВА КИСЕЛИНА

**Юсеф Мунир Абу Султан**

**Доклад**

*Катедра Фармацевтична Химия*

**Научен ръководител: гл.ас. Явор Митков, дф**

Получаването на кофеин-8- $\alpha$ -метил тиогликолова киселина се основава на бромиране на кофеин до 8-бромокофеин и последващо взаимодействие с динатриева сол на 2-меркаптопропанова киселина. Полученото съединение се използва като изходен продукт за получаване на негови естерни и хидразидни производни.

Синтезирани са 10 хидразидни производни на кофеин-8- $\alpha$ -метил тиогликоловата киселина, структурите на новополучените съединения са доказани чрез IR, UV,  $^1\text{H}$  NMR и LC-MS изследвания.

За теоретична оценка на фармакокинетичното поведение и лекарствено подобие на новополучените съединения с помощта на Web-базиран сървър Molinspiration Cheminformatics бяха изчислени стойностите на Mw, logP, nOHNH, nON, n-rotab, TPSA и %ABS за всяко съединение. Установихме, че продуктите отговарят на граничните условия на Липински, което ги прави подходящи за бъдещи оптимизации.

Получени са количества от новосинтезираните съединения за начални фармакологични изследвания.

# **ВЕТХ АНАЛИЗ НА КОМБИНИРАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ, СЪДЪРЖАЩИ АМЛОДИПИН**

**Автор: Деница Филчева Трендафилова, фак. № 10420**

*Катедра: Фармацевтична химия*

**Научен ръководител: Доц. Иванка Пенчева, дф**

През последните години иновативен подход в антихипертензивната терапия е употребата на свободни и фиксирани дозови комбинации от лекарствени продукти. Едни от най-разпространените са amlodipine с valsartan и hydrochlorothiazide.

Предимствата на комбинираната терапия по отношение на фармакологичните, клинични и фармакоикономични аспекти доведоха до рязко увеличаване пазара на различните комбинирани лекарствени форми с amlodipine. От повишената употреба последваха и въпроси за контрол на качеството на двойни и тройни комбинации, съдържащи лекарствени молекули в различни химични модификации, които повлияват свойствата и стабилността на лекарствените продукти.

В настоящата дипломна работа са разработени високо ефективно течнокроматографски тестове за едновременно идентифициране и количествено определяне на amlodipine besylate в двойни и тройни комбинации с valsartan и hydrochlorothiazide. Подбрани са подходящи условия за разделяне – колона, температура, скорост и състав на подвижната фаза.

Аналитичната процедура е валидирана чрез определяне на аналитични и хроматографски параметри – специфичност, възпроизводимост, линейност, правилност, предел на откриваемост, предел на количествено определяне, както и тест за надежност на системата. Определена е химическата стабилност на амлодипин при различно рН, нагряване при температура 60 °С и наличие на окислителни агенти. Определена е степента на задържане на примесите спрямо сравнителна субстанция amlodipine besylate.

Начин на представяне : ДОКЛАД

# ДЕФЕНЗИНИ – ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА, СВОЙСТВА И МЕТОДИ ЗА СТАБИЛИЗИРАНЕ

**Автор: Мери Наскова Америкова, редовен докторант**

*Катедра: Фармацевтична химия*

**Научни ръководители: Доц. Иванка Пенчева, дф, доц. Ваня Масларска, дф**

Антимикробните пептиди (АМП) се разглеждат като съвременната алтернатива и бъдещето на химиотерапията в борбата с бързо разширяващата се микробна резистентност. Дефензините са вид катион активни АМП, които притежават изразена антимикробна дейност спрямо различни патогени. Те се разделят на две семейства -  $\alpha$ - и  $\beta$ -дефензини, отличаващи се с различен строеж, място на синтез и биологично действие. Паралелно с техните предимства, съществуват редица усложнения, които забяват клиничното им приложение.

От природната структура на дефензините следват и проблемите с тяхната физико-химична стабилност: неспецифичното им взаимодействие с различни клетки, разграждането им от различни ензими (протеази), слабата активност във физиологични условия.

Понастоящем се прилагат различни методи за стабилизирането на антимикробни пептиди - дефензини чрез:

- дизайн на пептидомиметици,
- дизайн на хибридни пептиди,
- включването им в наночастици с насочено доставяне,
- циклизация и др.

Начин на представяне : ДОКЛАД

# **HPLC STUDY OF ALKYLPHOSPHOCHOLINE DRUGS ERUFOSINE AND MILTEFOSINE**

**Author: Mohammed Masood, faculty N 653**

*Department of Pharmaceutical Chemistry*

**Scientific supervisor: Assoc. Prof. Ivanka Pencheva, Ph.D**

Alkylphosphocholine drugs are phospholipid - like molecules that have been synthesised and which have remarkable biological and therapeutic activities. They are new class of lipid molecules with antiproliferative properties and strong antitumor and antiprotozoal activity. Some of alkylphosphocholine analogues (erufosine and miltefosine) are being clinically developed for diagnostic imaging, intraoperative visualization and therapeutic applications in anticancer therapy.

Diploma thesis study represents a sensitive and specific liquid chromatography – UV spectrophotometry method developed and validated for the identification and quantification of erucylphosphocholine (erufosine, ErPC3) and hexadecylphosphocholine (miltefosine, HePC). The reversed phase chromatography was performed with isocratic regimen and UV detection at fixed analytical wavelength.

The HPLC method was validated due European Pharmacopoeia and ICH requirements. Analytical and chromatographic parameters were studied and system suitability test was developed and applied for identification and assay tests.

Oral presentation





**КАТЕДРА “ХИМИЯ”**

## **Същност на QSAR като метод за прогнозиране свойствата на нови лекарствени молекули**

**Станислав Сотиров, фак. № 10725**

*Катедра „Химия“*

**Научен ръководител: Гл. ас. Ива Вълкова, дф**

Десетки години и изключително голям размер средства са необходими, за да се разработи и пусне на пазара едно лекарство. Дълги и тежки са етапите на предварителните проучвания, в които възможните лекарствени модели се тестват за биологична активност и токсичност. За да се улесни този процес е желателно тези модели, подлежащи на проверка, да бъдат сведени до минимум. Необходимо е, в известна степен, да се предвидят техните физикохимични свойства и биологични отнасяния. Чрез QSAR (quantitative structure – activity relationship) с помощта на математически модели се симулира лекарственото взаимодействие и се прави оценка на наговите активност и риск. Така се преосмисля дали е рентабилно дадена лекарствена молекула да продължи към следващите етапи в жизнения цикъл на едно лекарство. Благодарение на този подход се избягва до известна степен ненужното изпитване върху опитни животни в самото начало на разработване на лекарството. QSAR е най – надежният метод за *in vitro* изследване на лекарствените свойства и намира широко приложение в съвременната разработка на лекарствени вещества.

**Доклад**

# СИНТЕЗ И ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА ДИМЕТОКСИ-ПРОИЗВОДНИ ХИДРАЗОНИ

**Габриела Митев**

*Катедра Химия*

**Научен ръководител: Гл. ас. Боряна Николова-Младенова, дх**

Хидразоните са съединения, които притежават разнообразни биологични свойства. Особен интерес се наблюдава към ароилхидразони от типа  $R'-CH=N-NH-CO-R$ , получени при кондензацията на ароматни алдехиди и различни хидразици. Редица експерименти показват, че въвеждането на метокси групи в молекулите на различни хидразони силно повлиява биологичната им активност.

Настоящото изследване представя синтеза и спектралното охарактеризиране на нов хидразон, съдържащ метокси група и в алдехидното и в хидразидното ядро, получен чрез кондензация на 3-метоксисалицилалдехид и 3-метоксибензхидразид в етанол. От данните на елементния анализ е определена брутната формула на хидразона, а структурата му е доказана чрез ИЧ и ЯМР спектроскопия. Ивиците в ИЧ-спектъра доказват, че в твърдо състояние съединението е в кето-форма.

Цитотоксичната активност е изследвана *in vitro* с МТТ-тест за определяне на клетъчна виталност. Получените  $IC_{50}$  стойности са сравнени с данните за монометокси заместени хидразони. Установено е, че въвеждането на втора метокси група допълнително усилва антипролиферативната активност на диметокси-хидразона.

Изследванията са по договор Д-85/02.05.2017г. към СМН на МУ-София  
(Проект с вх. №8566/ 12.12.2016)

Постер

# СИНТЕЗ, СРАВНЕНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧНА АКТИВНОСТ НА НОВИ КОМПЛЕКСИ НА Pd(II) И Pd(IV) С 3-АМИНО-5-МЕТИЛ-5-БЕНЗИЛХИДАНТОИН

**П. Арnaudов, Я. Русенова**

*Катедра: Химия на ФФ при МУ - София*

**Научен ръководител: доц. Адриана Бакалова, дх**

**Научен консултант: гл. ас. Емилия Чернева, дх**

Неопластичните заболявания са обществено значим проблем. В световен мащаб броят на засегнатите значително нараства с всяка изминала година. Cisplatin е сред най-успешните противотуморни препарати, но с множество установени странични ефекти. Именно затова се работи в насока синтезиране на нови комплекси с аналогична активност, но със сравнително понижени токсични ефекти. Поради много близките свойства на паладия и платината, паладиевите съединения се очаква да имат същите биологични свойства като платиновите комплекси.

Синтезирани са два нови комплекса на Pd(II) и Pd(IV) с лиганд - 3-амино-5-метил-5-бензилхидантоин. Получените комплекси са охарактеризирани чрез следните спектрални методи за анализ: точка на топене, елементарен анализ, ИЧ,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР спектрални методи. Резултатите от изследванията показват добра корелация между теоретичните и експерименталните данни за елементарния анализ. На база на данните от спектралния анализ е доказана най-вероятната химична формула на съединенията и начина на свързване на лиганда с метала. Лигандът и новите комплекси са изучени чрез DFT/B3LYP метод и 6-311++G\*\* базисен сет за лиганда и LANL2DZ базисен сет за комплексите. Оптимизирани са структурите на комплексите, които показват плоскоквадратна геометрия на молекулите на паладиевите комплекси, подобно на платиновите комплекси.

Новите комплексни съединения са изследвани за цитотоксична активност *in vitro* върху три човешки туморни клетъчни линии - HL-60, HT и REN. Изследванията показват, че новосинтезираните комплексни съединения проявяват концентрационно-зависима антипролиферативна активност върху използваните клетъчни линии.

Начин на представяне - постер

# ИЧ СПЕКТРАЛНО ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА АСПИРИН ПРОТЕКТ- ВАУЕР ЧРЕЗ ОТРАЖАТЕЛНА И КАЛИЕВО-БРОМИДНА ТЕХНИКА

**Надежда Ясенова Янакиева<sup>1</sup>, Марин Рогожеров<sup>2</sup>, Виолина Ангелова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Медицински университет – София, Факултет по Фармация*

<sup>2</sup> *Институт по органична химия с Център по фитохимия-БАН*

Обект на изследването е търговският продукт на Bayer - Аспирин Протект (АП), таблетки, съдържащ активна субстанция – ацетилсалицилова киселина, и помощни вещества: целулоза, царевично нишесте, метакрилова киселина – етилакрилат съполимер, талк и триетилцитрат. Някои от ексципиентите служат за пълнители, а други са включени в обвивката на таблетката, която благоприятства абсорбцията в дуоденума .

Настоящото изследване цели да бъде установен бърз и надежден метод за качествен контрол на основните компоненти на АП чрез използването на отражателна техника АТР (базирана на пълно вътрешно отражение) и/или калиево-бромидна (КВг) техника. ИЧ-спектрите, направени посредством споменатите по-горе спектрални техники, бяха снети на Фурие спектрометър *Bruker Tensor 27*. Поради малката тегловна концентрация на добавките в таблетката, техните относително ниско интензивни абсорбционни ивици не могат да бъдат отчетливо забелязани при използване на КВг техника, поради което се наблюдават незначителни разлики в ИЧ-спектрите на чистата ацетилсалицилова киселина и стрит АП. Затова този метод се оказва не достатъчно информативен за качествено охарактеризиране на изброените по-горе компоненти. Чрез АТР техниката надеждно са определени всички компоненти, съдържащи се в обвивката на АП, използвайки експериментални ИЧ-спектри и от спектрална база данни за сравняването им със спектрите на чисти вещества при някои ексципиенти.

В заключение, АТР техниката се оказва по-надежден метод за бързо качествено охарактеризиране на компонентите от обвивката на Аспирин Протект таблетки.

**ПОСТЕР**

# КОНФОРМАЦИОНЕН АНАЛИЗ НА БЕНЗОХИДРАЗИДИ С АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНА АКТИВНОСТ

**Валентин Р. Карабелъв<sup>3</sup>, Н. В. Маркова<sup>1</sup>, Н. Г. Василев<sup>1</sup>, М. И.  
Рогожеров<sup>1</sup>, Б. Шивачев<sup>2</sup>, В. Т. Ангелова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Институт по органична химия с Център по фитохимия, Българска академия на науките, 1113 София, България*

<sup>2</sup> *Институт по минералогия и кристалография, Българска академия на науките, 1113 София, България*

<sup>3</sup> *Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София, Катедра - Химия, 1000 София, България*

Структурите на наскоро синтезирани *N'*-[(*E*)-(2-метил-2*H*-хромен-3-ил)метилен]бензохидразид **1** и *N'*-[(*E*)-(2-метил-2*H*-хломен-3-ил)бензилен]пиридин-4-карбохидразид **2** с антимикобактериална активност са потвърдени с помощта на ИЧ, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопия. За да се локализира най-стабилните конформери е направен конформационен анализ спрямо всички прости връзки на ниво B3LYP/6-31+G(d,p) в газова фаза и в разтвор (диметил сулфоксид, ДМСО и хлороформ). Установено е, че въртенето около торзионните ъгли O=C-NH и C=N-N-C е важно при конформационния анализ. Една от структурите, получена при въртене около торзионния ъгъл O=C-NH, имаща *cis*-конформация е най-стабилна в газова фаза. Локализирани са още два конформера със сравнима енергия, при ротация около ъгъл O=C-NH и C=N-N-C. Двете най-стабилни структури на ниво B3LYP/6-31+G(d,p), получени след ротация около ъгъл O=C-NH и при двете съединения са оптимизирани и на ниво MP2/6-31+G(d,p) в газова фаза и разтвор. Изчислените в разтворител (ДМСО и хлороформ) енергетични разлики и бариери на ротация между двата най-стабилни ротамера, както и експериментално установените чрез ЯМР спектроскопия бариери на ротация показват, че те би трябвало да присъстват в разтвор (преимуществено се образува *trans*-конформация), и се намират в бързо равновесие, като концентрациите им зависят от полярността на разтворителя. Теоретично предсказаните ИЧ честоти, <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР химични отмествания на двете съединения са близки до експериментално установените.

Начин на представяне - Участие в постерна сесия