



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY IASI

HABILITATION THESIS

ANALYTICAL INVESTIGATION OF SOME DRUGS AND HEAVY METALS' IONS

- ABSTRACT-

PROFESSOR NELA BIBIRE, PhD

**IASI
2019**

REZUMAT

Teza de abilitare este structurată în trei părți:

Prima parte este rezervată cercetărilor științifice majore din perioada postdoctorală (1999 - 2019), perioadă în care m-am concentrat asupra următoarelor domenii de cercetare:

1. Dezvoltarea unor metode de analiză cromatografică de lichide la înaltă performanță (HPLC)

Metodele de analiză prin cromatografie de lichide la înaltă presiune (HPLC) au fost atât cu detecție în UV (analiza simultană a unor antituberculoase - izoniazida, pirazinamida și rifampicina, analiza unor antihipertensive - lisinopril și bisoprolol și analiza unor antibiotice - ciprofloxacina), cât și cu detecție prin spectrometrie de masă (analiza clopidogrelului, alprazolamului și bisoprololului) și au fost aplicate la determinarea cantitativă a unor substanțe medicamentoase aparținând la clase terapeutice diferite atât din produse farmaceutice, dar și din lichide biologice (analiza clopidogrelului, alprazolamului și bisoprololului).

Metodele HPLC dezvoltate au fost validate conform criteriilor de validare în vigoare pentru a putea fi utilizate în siguranță de orice laborator de analize. Metodele respective pot fi aplicate cu succes în studiile de bioechivalență, pentru monitorizarea terapeutică a substanțelor medicamentoase vizate și stabilirea parametrilor farmacocinetici.

2. Dezvoltarea unor metode de analiză spectrofotometrică UV-Vis

Aceste studii au vizat două clase de substanțe medicamentoase, și anume lisinoprilul și ramiprilul dintre inhibitoarele enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) și bisoprololul dintre antihipertensivele beta-blocante, substanțe medicamentoase ce constituie de mai mult timp subiectele unora dintre preocupările științifice ale colectivului disciplinei din care fac parte.

Metodele se bazează pe formarea de complecși cu heteropoliacizii în mediu acid și anume acidul fosfotungstic și acidul molibdofosforic în cazul celor două IECA, iar în cazul bisoprololului cu tropeolina 00. Această din urma metodă a fost deseori citată în literatura de specialitate pentru că la acea dată era singura metodă de determinare cantitativă a bisoprololului prin spectrofotometrie în vizibil. Toate cele trei metode spectrofotometrice UV-Vis sunt ușor de aplicat și pot fi utilizate în analiza de rutină din cadrul laboratoarelor de analiză și control al medicamentelor.

3. Dezvoltarea unor metode de analiză spectroscopică de absorbție atomică (AAS)

AAS este o metodă spectroscopică specifică analizei metalelor și de aceea colectivul nostru a dorit să-și diversifice aria cercetării având în vedere implicațiile biologice și medicale ale ionilor metalelor grele din elemente de mediu și din diverse produse vegetale.

De aceea, pe de o parte am analizat ionii metalelor grele din tutun pentru că fumul de țigară este o sursă importantă de metale grele pentru organismul uman și pentru mediu, iar pe de altă parte ne-am îndreptat atenția asupra conținutului în plumb ale diverselor produse alimentare de origine vegetală care constituie baza alimentației noastre (grâu, porumb, fasole, ceapă, morcovi, cartofi, varză).

4. Dezvoltarea unor electrozi membrană ion-selectivi (ISE)

ISE reprezintă cea mai veche dintre preocupările mele științifice, iar punctul de plecare l-a constituit doctoratul meu care a avut ca obiectiv al cercetării dezvoltarea și aplicarea

electrozilor membrană ion-selectivi în analiza alcaloizilor cu nucleu tropanic (atropină, homatopină, scopolamină și bromură de N-butil scopolamoniu).

În continuare am colaborat cu alți colegi care au ales la rândul lor, mai târziu, să dezvolte ISE pentru alte clase de substanțe medicamentoase (antihistaminice H₂ - ranitidină, famotidină și nizatidină, alcaloizi purinici - cafeina, teofilina, IECA - lisinopril, ramipril) sau pentru unii ioni ai metalelor grele (ionii cuprici și mercurici, ionii de cadmiu, plumb și nichel).

A doua parte a tezei prezintă contribuțiile profesionale, științifice și academice. Această secțiune include o trecere în revistă a carierei, o sinteză a tezei mele de doctorat, o informare succintă asupra activității mele didactice și o scurtă prezentare a rezultatelor activității de cercetare.

Rezultatele cercetărilor mele s-au concretizat în lucrări științifice publicate în reviste cotate ISI, reviste indexate BDI sau suplimente ale revistelor indexate ISI sau BDI. Dintre acestea, 38 de lucrări publicate sunt indexate și cotate ISI (factor de impact cumulat 19, 278 / 17 lucrări ca autor principal, 21 lucrări coautor, indice Hirsch 7). Vizibilitatea cercetărilor mele este susținută de peste 100 de citări în ISI Web of Science, Core Collection, Thomas Reuters.

A treia parte descrie direcțiile viitoare de cercetare care se vor derula în paralel cu preocupările deja descrise:

- ✓ introducerea de noi reactivi analitici pentru determinarea unor ioni și a unor substanțe medicamentoase;
- ✓ corelarea parametrilor fizico-chimici ai unor entități chimice nou sintetizate cu structura lor, în scopul identificării utilității acestora în terapeutică;
- ✓ elaborarea și validarea unor metode de analiză pentru substanțe medicamentoase din forme farmaceutice cu cedare prelungită, sisteme micro- și nanoparticulate;
- ✓ caracterizarea unor extracte din macroalge marine prezente de-a lungul coastei românești a Mării Negre.

ABSTRACT

The Habilitation Thesis is structured into three parts:

The first part presents the major scientific research activities I performed during my postdoctoral period (1999-2019), focusing mainly on the following research domains:

1. Development of some High Performance Liquid Chromatography (HPLC) analytical methods

The newly developed HPLC (High Performance Liquid Chromatography) methods used both UV detection (simultaneous analysis of some anti-tuberculosis drugs - isoniazid, pyrazinamide, rifampicin and analysis of some antihypertensive drugs - lisinopril, bisoprolol or analysis of some antibiotics - ciprofloxacin) and mass spectrometry detection (analysis of clopidogrel, alprazolam and bisoprolol); they were successfully applied for the quantitative analysis of pharmaceutical substances from different therapeutic classes in pharmaceutical products, as well as in biological fluids (clopidogrel, alprazolam and bisoprolol).

The HPLC methods were validated, complying with current validation criteria, proving to be suitable for use in any laboratory of analysis. These methods can be successfully applied in bioequivalence studies, for therapeutic monitoring of drugs and for pharmacokinetic parameters' determination.

2. Development of some UV-Vis Spectrophotometric analytical methods

These studies focused on two therapeutic classes - angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (lisinopril and ramipril) and antihypertensive beta-blockers (bisoprolol); these substances have long been a research topic of interest for the members of my department.

The designed methods were based on the formation of complexes between ACE inhibitors and heteropoly acids (phosphotungstic and phosphomolybdic acids), in acidic medium, and between bisoprolol and tropeolin 00. The latter method was often cited in several scientific papers, because, at that time, it was the only reported Vis Spectrophotometric method for quantitative determination of bisoprolol.

All three UV-Vis Spectrophotometric methods are easy to apply and can be used in routine analysis in Drugs Analysis and Control Laboratories.

3. Development of some Atomic Absorption Spectroscopy (AAS) analytical methods

AAS is a spectro-analytical procedure specifically used for the determination of metals and, considering the biological and medical implications of heavy metals' ions from environmental elements and from various plant products, our research group meant to expand its research area and focused on AAS.

Therefore, we analyzed the heavy metals content from tobacco, because cigarette smoke is one of the main sources of heavy metals for the human body and for the environment, and we also evaluated the lead content in various food products of plant origin, that represent the basis of our diet (wheat, corn, beans, onion, carrot, potatoes, cabbage).

4. Development of some Ion-Selective Membrane Electrodes (ISE)

ISE represents my first scientific domain of interest and this quest began during my PhD studies, when my research objectives were directed towards the development and application of Ion-Selective Membrane Electrodes in tropane alkaloids analysis (atropine, homatropine, scopolamine and N-butylscopolammonium bromide).

Later on, I worked in collaboration with other colleagues on developing ion-selective membrane electrodes for other classes of therapeutic agents (H₂-antihistamines - ranitidine, famotidine, nizatidine, purine alkaloids - caffeine, theophylline, ACE inhibitors - lisinopril, ramipril) and for some heavy metals' ions (copper, mercury, cadmium, lead and nickel ions).

The second part of the Habilitation Thesis presents my professional, scientific and academic contributions. This section includes a review of my career, a synthesis of my PhD Thesis, a brief presentation of my teaching activity and a concise overview of my research results.

My research results have materialized into scientific papers published in ISI and BDI journals or in ISI and BDI indexed supplements. 38 of these publications are in ISI indexed journals (cumulative impact factor = 19,278; 17 papers as main author; 21 papers as co-author; Hirsch index = 7). The visibility of my research is supported by more than 100 citations in the ISI Web of Science, Core Collection, Thomas Reuters.

The third part describes my future research directions, that will develop in parallel with the subjects of interest already described:

- ✓ introduction of new analytical reagents for the analysis of ions and pharmaceutical substances;
- ✓ correlation of physico-chemical parameters of newly synthesized chemical entities with their structure, in order to identify their utility in therapeutics;
- ✓ development and validation of drug analysis methods for prolonged-release dosage forms, micro-particulate and nano-particulate systems;
- ✓ characterization of some extracts from marine macroalgae along the Romanian Black Sea coast.