

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL FARMACIE**



# **TEZĂ DE ABILITARE**

**CONTRIBUȚII LA STUDIUL FIZICO-CHIMIC ȘI AL  
PROPRIETĂȚILOR BIOLOGICE AI UNOR FARMACONI  
NATURALI ȘI DE SINTEZĂ**

## **R E Z U M A T**

**CONF. UNIV. DR. TRANDAFIRESCU CRISTINA-MARIA**

Departamentul II  
Disciplina de Chimie Farmaceutică

**Timișoara  
2022**

# CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	4
REZUMAT .....	7
ABSTRACT .....	10
1. REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE.....	13
1.1 DIRECȚII DE CERCETARE.....	13
1.1.1. Derivatizări ale unor compuși farmaceutici/cu activitate biologică în scopul creșterii activității biologice: sisteme supramoleculare pe bază de ciclodextrine .....	14
1.1.2. Derivatizări ale unor compuși farmaceutici/cu activitate biologică în scopul creșterii activității biologice: sisteme supramoleculare pe bază de nanoparticule.....	83
1.1.3. Studiul și caracterizarea unor compuși de sinteză și a unor compuși naturali cu activitate biologică .....	123
1.2 PUBLICAȚII .....	160
1.3 PROIECTE DE CERCETARE.....	160
1.4 PREMIERA REZULTATELOR ACTIVITĂȚII ȘTIINȚIFICE .....	161
2. REALIZĂRI ACADEMICE .....	162
2.1. PARCURSUL ACADEMIC ȘI RESPONSABILITĂȚI PRINCIPALE .....	162
3. ACTIVITATEA PROFESIONALĂ .....	165
4. PLANUL DE DEZVOLTARE A CARIEREI ACADEMICE ȘI ȘTIINȚIFICE .....	166
BIBLIOGRAFIE .....	167
LISTA PRINCIPALELOR PUBLICAȚII .....	172

## REZUMAT

Teza de abilitare CONTRIBUȚII LA STUDIUL FIZICO-CHIMIC ȘI AL PROPRIETĂȚILOR BIOLOGICE AI UNOR FARMACONI NATURALI ȘI DE SINTEZĂ prezintă rezultatele activității de cercetare științifică realizate ulterior obținerii titlului de Doctor în Domeniul Farmacie, în anul 2008, sub conducerea domnului profesor Gyéresi Árpád, profesor la Disciplina de Chimie Farmaceutică din cadrul Universității de Medicină și Farmacie din Tîrgu Mureș, Facultatea de Farmacie. Teza prezintă și parcursul meu academic și profesional, precum și planul de dezvoltare a carierei academice și profesionale, în beneficiul obținerii atestatului de abilitare.

Activitatea de cercetare științifică postdoctorală a continuat în mod firesc direcția de cercetare abordată în cazul studiilor doctorale, în domeniul ciclodextrinelor și s-a extins și pe domenii interconectate.

Prima direcție de cercetare a vizat optimizarea proprietăților fizico-chimice și biologice ale unor farmaconi de sinteză și de origine vegetală, prin utilizarea ciclodextrinelor și a nanostructurilor, ca molecule carrier. Încapsularea moleculară prin intermediul ciclodextrinelor și a nanoparticulelor reprezintă o direcție de cercetare relevantă în domeniul științelor farmaceutice, datorită potențialului acestor structuri supramoleculare de a îmbunătăți proprietățile fizico-chimice și biologice ale farmaconilor. În plus, studiul acestor noi structuri oferă informații importante pentru obținerea unor forme farmaceutice moderne cu multiple avantaje asupra celor convenționale.

S-au preparat și caracterizat sisteme binare ai unor farmaconi cu ciclodextrine naturale și de semisinteză, prin utilizarea unor metode simple și ușor reproductibile, de laborator. Interacțiunea în stare solidă dintre farmacon și ciclodextrină a fost caracterizată prin utilizarea metodelor termice și spectrale de analiză. Geometria complexilor de incluziune prezumtivi a fost evaluată prin studii de modelare moleculară. Caracterizarea interacțiunii în soluție dintre farmacon și ciclodextrină a fost realizată prin studiul solubilității de fază și prin determinarea profilului de solubilitate a sistemelor binare. Activitatea biologică și profilul toxicologic al

farmaconului inclus în sistemul supramolecular au fost determinate prin teste *in vitro* și *in vivo* pe modele de linii celulare / pe animale de experiență.

De asemenea, au fost sintetizate și caracterizate fizico-chimic nanoparticle pe bază de poliuretan în care au fost încapsulați farmaconi naturali și de sinteză. Nanoparticulele pe bază de poliuretan sunt biocompatibile și acționează ca și molecule carrier, cu scopul de a facilita și îmbunătăți activitatea biologică a moleculei încapsulate. Sinteza acestor nanoparticle s-a realizat prin utilizarea tehnicii de policondensare interfacială, a cărei utilitate este deja recunoscută în domeniu. Nanoparticulele au fost analizate din punct de vedere al mărimii particulelor, a potențialului zeta și al omogenității. Încapsularea farmaconilor în nanoparticle a fost investigată prin tehnici spectrale și termice. A fost determinat profilul farmacologic și toxicologic prin analize *in vitro*.

A doua direcție de cercetare vizează studii din domeniul farmaceutic, având drept scop caracterizarea fizico-chimică și biologică a farmaconilor naturali și de sinteză. Au fost efectuate studii de stabilitate termică a farmaconilor, investigarea compatibilității dintre farmaconi și excipienți farmaceutici, evaluarea activității biologice a unor farmaconi.

Activitatea de cercetare postdoctorală s-a concretizat prin publicarea a 36 articole științifice în reviste ISI, dintre care patru articole publicate în reviste încadrate în quartila Q1 și trei articole publicate în reviste încadrate în quartila Q2. Factorul cumulat de impact al acestor articole este 27,707. Citările acestor articole au determinat un indice Hirsch de 10. Recunoașterea activității de cercetare științifică s-a realizat prin premiarea unor articole și prin activitatea de recenzare a articolelor științifice la jurnale precum *Molecules* (FI = 4.927) și *Pharmaceutics* (FI = 6.525), precum și prin invitația primită în acest an, de a fi Editor invitat la un număr special din cadrulul jurnalului *Pharmaceutics*.

Am participat în calitate de membru în patru proiecte de cercetare, alături de cadre didactice din cadrul universității.

Capitolul doi este dedicat realizărilor academice, în care am menționat parcursul meu academic, principalele responsabilități, activitățile administrative și manageriale realizate în calitate de membru al Consiliului Facultății de Farmacie din iunie 2012 și Prodecan începând cu luna mai 2016. În perioada postdoctorală am participat la elaborarea a trei cărți pentru curs și a două cărți de lucrări practice, editate național, precum și la elaborarea a două capitole din monografii, editate

internațional. Am participat, în calitate de membru în comisie, la organizarea și desfășurarea examenelor de admitere și de licență ale programelor de studii ale Facultății de Farmacie.

Am făcut parte în calitate de membru în comisia de examinare, la concursurile pentru ocuparea posturilor didactice și de cercetare vacante, organizate de Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara. Totodată, am participat în calitate de referent științific extern, la susținerea a două teze de doctorat în Domeniul Farmacie la Universitatea de Medicină și Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Tîrgu Mureș.

Capitolul trei este dedicat activității profesionale. Sunt absolventă a Specializării Farmacie din cadrul Facultății de Medicină a Universității de Medicină și Farmacie din Timișoara, licențiată a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, promoția 1992-1997. Studiile doctorale le-am realizat sub conducerea domnului profesor Gyéresi Árpád, din cadrul disciplinei de Chimie Farmaceutică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Tîrgu Mureș, în perioada 2002-2008. Parcursul meu profesional, după absolvirea facultății a urmat etapele dezvoltării profesionale: farmacist stagiar (1998), farmacist rezident (1999), farmacist specialist (2002), pregătirea în a doua specialitate, Laborator clinic (2019), farmacist primar specialitatea Farmacie generală (2021).

Ultimul capitol prezintă planul de dezvoltare a carierei academice, sub aspectul activității didactice, de cercetare și profesionale. În plan didactic, elaborarea de cărți de curs și lucrări practice pentru studenți reprezintă o sarcină permanentă, în acord cu parcursul științific și cu necesitățile practicării profesiei, alături de îmbogățirea ofertei de cursuri opționale oferite de disciplină. În planul activității științifice îmi propun să continui direcțiile de cercetare, în colaborare cu cadre didactice și cercetători, să stabilesc colaborări prin care să cresc șansele participării la realizarea și derularea unor proiecte de cercetare. În plan profesional, voi căuta să particip la activități de perfecționare profesională, pentru a-mi ghida activitatea în acord cu noutățile din domeniu.

În finalul tezei sunt prezentate referințele bibliografice, precum și lista celor zece lucrări *in extenso* care sunt reprezentative pentru această teză.

## LISTA LUCRĂRI REPREZENTATIVE

1. Prodea Alexandra, Mioc Alexandra, Banciu Christian, **Trandafirescu Cristina** (corresponding author), Milan Andreea, Racoviceanu Roxana, Ghiulai Roxana, Mioc Marius, Șoica Codruța: The role of cyclodextrins in the design and development of triterpene-based therapeutic agents, *International Journal of Molecular Sciences* 2022; vol. 23: article no 736, IF 6.208  
<https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/736>
2. Minda Daliana, Mioc Alexandra, Banciu Christian, Șoica Codruța, Racoviceanu Roxana, Mioc Marius, Macașoi Ioana, Avram Ștefana, Voicu Adrian, Motoc Andrei, **Trandafirescu Cristina**: Cyclodextrin dispersion of mebendazole and flubendazole improves in vitro antiproliferative activity, *Processes* 2021; vol. 9: article no 2185, IF 3.352  
<https://www.mdpi.com/2227-9717/9/12/2185>
3. Soica Codruta, Voicu Mirela, Ghiulai Roxana, Dehelean Cristina, Racoviceanu Roxana, **Trandafirescu Cristina**, Rosca Oana-Janina, Nistor Gabriela, Mioc Marius, Mioc Alexandra: Natural Compounds in sex hormone-dependent cancers: The role of triterpenes as therapeutic agents, *Frontiers in endocrinology* 2021; vol. 11, article no. 612396, IF 6.055  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2020.612396/full>
4. Sbarcea Laura, Tanase Ionut-Mihai, Ledeti Adriana, Circioban Denisa, Vlase Gabriela, Barvinschi Paul, Miclau Marinela, Varut Renata-Maria, **Trandafirescu Cristina**, Ledeti Ionut: Encapsulation of risperidone by methylated beta-cyclodextrins: physicochemical and molecular modeling studies, *Molecules* 2020; vol. 25: article no. 5694, IF 2020: 4,412  
<https://www.mdpi.com/1420-3049/25/23/5694>

5. Racoviceanu Roxana, **Trandafirescu Cristina** (autor cu contributie egala cu primul autor), Voicu Mirela, Ghiulai Roxana, Borcan Florin, Dehelean Cristina, Watz Claudia, Aigner Zoltan, Ambrus Rita, Coricovac Dorina Elena, Circioban Denisa, Mioc Alexandra, Szuhanek Camelia Alexandrina, Șoica Codruța: Solid polymeric nanoparticles of albendazole: Synthesis, physico-chemical characterization and biological activity, *Molecules* 2020; vol. 25: article no 5130, IF 2020: 4,412 <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/21/5130>
  
6. Circioban Denisa, Ledeti Ionuț, Suta Lenuta-Maria, Vlase Gabriela, Ledeti Adriana, Vlase Titus, Varut Renata, Sbarcea Laura, **Trandafirescu Cristina**, Dehelean, Cristina: Instrumental analysis and molecular modelling of inclusion complexes containig artesunate, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2020; vol. 142: pag. 1951-1961, IF 2020: 4,626 <https://link-springer-com.am.e-nformation.ro/article/10.1007/s10973-020-09975-3>
  
7. **Trandafirescu Cristina**, Ledeti Ionuț, Șoica Codruța, Ledeti Adriana, Vlase Gabriela, Borcan Florin, Dehelean Cristina, Coricovac Dorina, Racoviceanu Roxana, Aigner Zoltan: Albendazole-cyclodextrins binary systems. Thermal and spectral investigation on drug-excipient interaction, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2019, vol. 138, issue 5, IF 2019: 2,731  
<https://link-springer-com.am.e-nformation.ro/article/10.1007/s10973-019-08326-1>
  
8. **Trandafirescu Cristina**, Șoica Codruța, Ledeti Adriana, Borcan Florin, Șuta Lenuța-Maria, Murariu Marius, Dehelean Cristina, Ionescu Daniela, Ledeti Ionuț: Preformulation studies for albendazole. A DSC and FTIR analysis of binary mixtures with excipients, *Rev Chimie* 2016, vol. 67: 463-467, IF 2016: 1,232 <https://www-webofscience-com.am.e-nformation.ro/wos/woscc/full-record/WOS:000375364800016>
  
9. Ledeti Ionuț, Vlase Gabriela, Vlase Titus, Murariu Marius, **Trandafirescu Cristina** (autor corespondent), Șoica Codruța, Șuta Lenuța Maria, Dehelean Cristina, Ledeti Adriana: Non-isothermal isoconversional kinetic study regarding the degradation of albendazole, *Rev Chimie* 2016, vol. 67: 549-552, IF 2016:

1,232      <https://www-webofscience-com.am.e-nformation.ro/wos/woscc/full-record/WOS:000375364800034>

10. Danciu Corina, Vlaia Lavinia, Fetea Florinela, Hăncianu Monica, Coricovac Dorina, Ciurlea Sorina, Șoica Codruța, Marincu Iosif, Vlaia Vicențiu, Dehelean Cristina, **Trandafirescu Cristina**: Evaluation of phenolic profile, antioxidant and anticancer potential of two main representants of Zingiberaceae family against B164A5 murine melanoma cells, *Biological Research* 2015, vol. 48, no. 1, IF 2015: 1,328 <https://biolres.biomedcentral.com/articles/10.1186/0717-6287-48-1>