

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



**CERCETĂRI INTERDISCIPLINARE PENTRU
EVALUAREA SERVICIILOR ȘI PRODUSELOR DE
SĂNĂTATE**

REZUMAT

Șef lucr. dr. Morgovan Alexe-Claudiu

**Timișoara
2023**

Teza de abilitare „*Cercetări interdisciplinare pentru evaluarea serviciilor și produselor de sănătate*” este structurată în două secțiuni. În prima secțiune sunt prezentate cele mai importante rezultate ale activității de cercetare desfășurate de către autor, după obținerea titlului de doctor în științe, domeniul Farmacie. În cea de-a doua secțiune sunt punctate principalele etape ale evoluției carierei profesionale și didactice, precum și direcțiile de cercetare vizate.

Creșterea calității vieții pacienților este un obiectiv prioritar al stakeholderilor din domeniul sanitar și ea poate fi realizată prin furnizarea unor servicii și produse de sănătate sigure, eficiente, de cea mai înaltă calitate, accesibile și cu cele mai mici costuri. Din acest motiv, cercetările de marketing, post-marketing și legislative completează studiile de eficiență și siguranță întreprinse, având un rol semnificativ în amplificarea cunoașterii din domeniul sanitar.

Cercetările de marketing prezentate în primul capitol au fost derulate după finalizarea doctoratului și completează studiile prezentate în cadrul tezei de doctorat. Astfel, în cadrul acestor studii au fost descrise serviciile furnizate prin activitatea de asistență farmaceutică și farmacie clinică, precum și strategiile de marketing adoptate de unitățile farmaceutice în perioadele de criză, precum pandemia COVID-19 și criza economico-financiară din 2008. Pandemia de COVID-19 a condus asistența farmaceutică într-o nouă etapă, farmaciștii fiind nevoiți să apeleze la soluții inedite pentru furnizarea serviciilor de asistență farmaceutică: distribuirea serviciilor și produselor în locații inedite (ex.: spitale de adăpost de tip Fangcang), diseminarea informației științifice prin diferite canale media, înființarea serviciilor de tele-farmacie și utilizarea unor aplicații pe telefonul mobil pentru monitorizarea terapiei (ex.: anticoagulante). Multe dintre aceste soluții pot fi preluate în practica farmaceutică curentă post-pandemie. Pe de altă parte, a fost amplificat și rolul farmaciștilor clinicieni, astfel că serviciile furnizate de ei au inclus numeroase aspecte noi referitoare la COVID-19, atât prin furnizarea de servicii și informații pentru pacienți sau populație, cât și prin colaborarea alături de medici pentru gestionarea pandemiei sau prin identificarea unor soluții medicale adecvate noului context epidemiologic. Ulterior, au fost prezentate responsabilitățile managerilor sau ale proprietarilor unităților farmaceutice în timpul pandemiei.

Complementar serviciilor și produselor accesibile și de calitate furnizate pacienților, eficiența economică are un rol major pentru buna desfășurare a activității unităților farmaceutice și viabilitatea acestora. Prin urmare, crizele economice precum cea din anul 2008, pot afecta stabilitatea economico-financiară a acestor unități. Astfel, au fost propuse unele măsuri de reducere a cheltuielilor precum: sistarea angajărilor suplimentare, reducerea cheltuielilor legate de salarizarea personalului, externalizarea serviciilor etc. Totodată au fost descrise și diverse strategii de eficientizare a activității unităților farmaceutice, unele dintre acestea fiind: crearea unor parteneriate strategice ale distribuitorilor prin gestionarea unei flote auto comune, parteneriate ale farmaciilor pentru achiziția de produse, integrarea pe

verticală „în amonte” sau „în aval”, integrarea activității pe orizontală, stabilirea unui prag minim de rentabilitate pe centre de cost, finanțarea activității prin „factoring” (preluarea datoriilor de către societăți financiare) etc.

Ca o completare a soluțiilor descrise mai sus, în perioada pandemiei au fost identificate strategii de diversificare a portofoliului de produse și servicii adoptate de către unitățile farmaceutice din întreaga lume: înființarea farmaciilor drive-thru, vânzarea online și livrarea de medicamente la domiciliu, introducerea serviciilor de testare și vaccinare COVID-19 în farmacii, prepararea agenților antiseptici, triajul pacientului, informarea și consilierea referitoare la patologia COVID-19, implicarea farmaciștilor în combaterea „infodemiei” toxice etc. Prin urmare, se poate constata că în perioadele de criză, nu este suficientă numai adaptarea activității din unitățile farmaceutice la noul context, ci este necesară adoptarea unor măsuri guvernamentale pentru sprijinirea acestora.

O altă cercetare de marketing a vizat evaluarea percepției și satisfacției pacienților asupra sistemului sanitar din țara noastră, printr-un studiu transversal exploratoriu și descriptiv. Măsurarea satisfacției pacienților cu privire la calitatea serviciilor medicale reprezintă un element semnificativ al evaluării sistemului sanitar. Ea este punctul de plecare pentru crearea politicilor în domeniul sănătății naționale. Cu ajutorul cercetării exploratorii și descriptive au fost identificați factorii care influențează percepția și satisfacția pacienților. Datele au fost colectate prin interviuri față în față cu pacienții, pe baza unui chestionar. Din totalul respondenților, 58% au declarat că nu au încredere în sistemul sanitar. Cazarea, hrana și alte dotări ale spitalelor românești au fost percepute ca fiind la un nivel scăzut, iar o treime dintre respondenți au fost nemulțumiți și foarte nemulțumiți în ceea ce privește impresia generală asupra sistemului sanitar din România. În cadrul acestui studiu, s-a stabilit o relație semnificativă statistic între încrederea în sistemul sanitar și vârsta, respectiv sexul pacientului, precum și între impresia generală asupra sistemului sanitar și vârsta, respectiv venitul pacienților.

Capitolul al doilea al tezei a fost dedicat studiilor de post-marketing realizate în privința produselor de sănătate. În această parte au fost cuprinse studii de farmacovigilență, cosmetovigilență, nutrivigilență, studii privind rezistența la antibiotice, cercetări farmacoeconomice, dar și studii privind evaluarea de către pacienți a beneficiilor și riscurilor medicamentelor contraceptive. Studiile de farmacovigilență prezentate în teză au vizat clase de medicamente diverse: statine, antidiabetice, gonadotropine, vaccinuri împotriva COVID-19. Astfel, utilizând surse secundare precum bazele de date EudraVigilance și VigiBase au fost realizate analize descriptive privind frecvența de raportare a unor reacții adverse, precum reacții psihice la statine (completată cu analiza de disproporționalitate comparativ cu medicamente antiagregante și antihipertensive), tromboza asociată cu deces la vaccinurile împotriva COVID-19, reacțiile adverse grave raportate la gliflozine cauzate de potențiale interacțiuni etc.

Conform clasificării MedDRA, rezistența la antibiotice este încadrată în categoria reacțiilor adverse spontane care trebuie raportate către autorități, deși este adesea trecută cu vederea. Pentru raportarea în bazele de date (EudraVigilance, VigiBase etc.) există mai mulți termeni preferați care pot fi folosiți (ex.: “drug resistance”, “multiple-drug resistance” și “pathogen resistance”). Prin urmare, un prim studiu demarat în această direcție a constatat în prezentarea celor mai importante aspecte referitoare la mecanismele apariției rezistenței bacteriene la antibiotice, a opțiunilor terapeutice pentru infecțiile cauzate de aceste bacterii, precum și direcțiile actuale de cercetare și dezvoltare a terapiilor pentru combaterea acestui flagel. Având în vedere că la scurt timp după introducerea antibioticelor în terapie, clinicienii au descoperit rezistența antimicrobiană, societatea contemporană se confruntă cu această problemă gravă de sănătate publică, care duce la creșterea morbidității și mortalității la nivel mondial. Principalele mecanisme prin care bacteriile dezvoltă rezistență la antibiotice includ modificări ale țintei medicamentului, prevenirea pătrunderii în celulă, eliminarea prin pompe de eflux sau inactivarea medicamentelor. O mai bună înțelegere și predicție a modelelor de rezistență ale unui agent patogen va duce la o mai bună selecție a antibioticelor active pentru tratamentul infecțiilor multirezistente. Prin urmare, studiul întreprins arată că minimizarea ritmului de apariție a rezistenței se poate realiza printr-o cunoaștere detaliată mecanismelor de rezistență și a opțiunilor terapeutice eficiente, inițierea unor măsuri politico-legislative, evitarea automedicației, a prescrierii și utilizării necorespunzătoare, precum și necesitatea autorizării de noi molecule sau terapii alternative.

Într-un studiu axat pe evaluarea riscurilor administrării suplimentelor alimentare arătam necesitatea dezvoltării activității de nutrivigilență, în vederea detectării, evaluării, înțelegerii și prevenirii evenimentelor adverse. În cadrul acestui studiu se arată că în UE, inclusiv în România, există unele reglementări privind suplimentele alimentare, dar care nu se referă la detectarea, monitorizarea sau colectarea reacțiilor adverse ale acestora. Ținând cont de riscul intrinsec al suplimentelor alimentare, precum și de posibilele interacțiuni ale acestora cu diverse medicamente se sublinia că autoritățile române ar trebui să demareze activitatea de nutrivigilență, urmând exemplul altor țări, iar implicarea farmaciștilor în această activitate ar putea contribui considerabil pentru diminuarea acestor riscuri.

Cosmetovigilența a reprezentat o altă preocupare a autorului. Astfel, în cadrul unui studiu referitor la avantajele utilizării acidului hialuronic și a combinațiilor sale cu diverși compuși bioactivi au fost descrise aspecte privind siguranța acestor extracte vegetale. Pe baza literaturii studiate extractele vegetale încorporate ca ingrediente în produsele de pe piață sunt considerate în mare parte sigure, dar cu toate acestea au fost raportate unele evenimente adverse minore (iritație, sensibilizare, alergie de contact). În compoziția produselor cosmetice cu acid hialuronic au fost identificate un număr de 47 de specii de plante. Pentru preparatele topice care conțin 20 din cele 47 de ingrediente nu au fost identificate publicații referitoare la toxicitatea acestora, iar pentru celelalte 27 există date în literatură care arată un risc potențial de apariție a unor evenimente adverse la administrare

cutanată. Și ceilalți compuși încorporați (probiotice, aminoacizi, peptide, proteine, vitamine, zaharide sau alți compuși activi precum alantoina, acid lactic, lecitină, uree, superoxid dismutază, aur, extract de malachit) sunt considerați ingrediente sigure în produsele cosmetice, prezentând o bună compatibilitate cu pielea. Cu toate acestea, au fost raportate reacții adverse minore, precum dermatita de contact.

Accesibilitatea pacienților la tratament este un principiu al asigurărilor de sănătate. Alocarea de către autorități a fondurilor necesare prevenirii și tratării bolilor este o componentă esențială a succesului terapeutic, a creșterii aderenței la tratament și implicit a creșterii calității vieții pacienților. Studiile de farmacoeconomie reprezintă o altă direcție a cercetărilor de post-marketing abordată de către autor. Cercetările farmacoeconomice inițiate în cadrul tezei de doctorat, au fost continuate în cadrul unui studiu în care s-a făcut o cercetare exploratorie extinsă pe 18 ani, privind impactul economic al diabetului zaharat în Fondul Național Unic al Asigurărilor de Sănătate. Pe baza Programului Național de Diabet, medicamentele antidiabetice și alte produse sau servicii (testele de automonitorizare a glicemiei, testarea hemoglobinei glicozilate, pompele de insulină și consumabilele pentru aceste pompe) sunt furnizate gratuit. De-a lungul perioadei analizate, programul de diabet a suferit multe modificări referitoare la modalitatea de procurare a medicamentelor și dispozitivelor de către pacienți. Studiul longitudinal retrospectiv întreprins arată că ponderea medie a fondurilor alocate pentru tratamentul pacienților diabetici în totalul fondurilor alocate pentru programele de sănătate a fost de $21,3 \pm 3,4\%$, iar rata medie de creștere a acestor fonduri a fost de $25,4\%$ ($r = 0,488$, $p = 0,047$). Pe de altă parte, în cei 18 ani, fondurile au crescut de peste 14 ori, în ciuda faptului că numărul pacienților a crescut doar de aproximativ 2,5 ori. Numărul mediu de pacienți tratați pe an a fost de 667.384 ± 94.938 ($r = 0,73$, $p = 0,016$), iar costul tratamentului a fost de 215 ± 36 EUR/pacient/an. Studiul de față arată și o corelație semnificativă statistic ($r = 0.815$, $*** p < 0.001$) între costul/pacient/an (EUR) și fondurile alocate pentru diabetul zaharat în România/an (EUR). Valoarea medie a costului medicamentelor antidiabetice a fost de 96.045 ± 67.889 mii EUR, iar a celorlalte cheltuieli (determinarea hemoglobinei glicozilate, testele de automonitorizare, pompele și consumabile pentru pompele de insulină) a fost de 11.530 ± 7922 mii EUR ($r = 0,945$, $p < 0,001$). Controlul pe termen lung al bolii are ca rezultat reducerea riscurilor de complicații și implicit a costurilor. Rezultatele obținute în urma evaluării indicatorilor fizici și de eficiență ar putea reprezenta un sprijin important pentru instituțiile implicate, pentru a genera politici sau strategii pentru sistemul sanitar sau pentru a ajuta la utilizarea mai eficientă a fondurilor publice. Deși costul este în creștere, tratamentul corect și optim este o condiție principală pentru sănătatea pacientului diabetic și pentru prevenirea complicațiilor acestuia, care au multiple repercusiuni socio-economice.

Tot în cadrul cercetărilor de post-marketing a fost evaluată percepția pacientelor asupra beneficiilor și riscurilor utilizării medicamentelor contraceptive. Studiile realizate arată că numărul femeilor care au folosit medicamente contraceptive este în continuă creștere.

Câteva din aspectele pozitive surprinse în aceste studii sunt reprezentate de furnizarea informațiilor de specialitate de către medici și farmaciști și cunoașterea de către pacienți a principalelor beneficii și riscuri ale acestora. Un aspect negativ surprins arată că, în România, femeile încep să utilizeze contraceptivele, adesea urmând sfaturile unor persoane neautorizate și fără a efectua niciun control medical prealabil. Având în vedere riscurile lor, contraceptivele nu trebuie folosite ca automedicație, dar acest lucru necesită ca femeile să fie informate în mod corespunzător, indiferent de statutul lor socio-economic, religie, zona de reședință, nivelul de studiu, ocupație, starea civilă sau orice alt factor. Îmbunătățirea situației, s-ar putea realiza prin existența unui sistem sanitar care să acopere cheltuielile pentru analizele specifice, precum și cu ajutorul profesioniștilor din sănătate care ar trebui să sublinieze importanța unui examen medical complet înainte de administrarea medicamentelor contraceptive.

Al treilea capitol al acestei lucrări este dedicat analizei reglementărilor legislative din domeniul sanitar. Reglementările legislative privind înființarea farmaciilor și a depozitelor farmaceutice au fost analizate în diverse studii retrospective cu ajutorul metodei comparative, a analizei logice și a metodei interpretării. Dintre temele studiate pot fi enumerate analiza legislației referitoare la: (i) înființarea unităților farmaceutice după 1990, (ii) autorizarea și funcționarea distribuitorilor engros, (iii) analiza reglementărilor naționale și europene privind notificarea suplimentelor alimentare, (iv) comercializarea în farmacie a măștilor de protecție (atât de solicitate în timpul pandemiei de COVID-19), permisă în baza Legii farmaciei nr. 266/20008. Ultimul studiu referitor la măștile de protecție, este completat cu prezentarea unor aspecte privind marcajul CE și al declarației de conformitate asupra elementelor obligatorii pentru introducerea pe piața europeană a dispozitivelor medicale. Tot în cadrul acestui capitol sunt surprinse și recomandări ale autorităților sau organismelor profesionale precum și reglementări legislative variate care au influențat activitatea din sectorul farmaceutic în timpul pandemiei: (i) autorizarea de urgență, (ii) posibilitatea reînnoirii prescripțiilor pentru boli cronice de către farmaciști (Franța, Irlanda, Italia, Malta, Portugalia sau Serbia), și chiar a prescripțiilor cu hipnotice, anxiolitice, narcotice și tratamente de substituție cu opiacee (Austria, Brazilia, Canada, Franța etc.); (iii) înlocuirea formularelor clasice cu rețete transmise electronic; (iv) programul de lucru al farmaciilor; (v) prevenirea lipsei medicamentelor sau a creșterii prețurilor; (vi) codul „Masca 19” pentru identificarea și protejarea victimelor violenței domestice în perioada pandemiei.

Calitatea produselor de sănătate reprezintă o preocupare majoră ale stakeholderilor din sistemul sanitar. Astfel, în capitolul al patrulea sunt prezentate cercetări privind caracterizarea și evaluarea ingredientelor active și a produselor de sănătate. Ținând cont de proprietățile antioxidante ale tescovinei de struguri și a fructelor de pădure (afine, coacăze roșii) s-a propus dezvoltarea unui supliment alimentar pe baza acestor ingrediente.

Cercetările farmaco-tehnice efectuate arată că pulberea poate să fie încapsulată fără dificultăți (indicele de compresibilitate 14,71% și raportul Hausner 1,17), iar cele fitochimice și testarea capacității antioxidante arată că produsul obținut respectă cerințele de calitate și oferă o gamă largă de compuși fenolici care ar putea prezenta beneficii în menținerea stării de sănătate sau prevenirea unor afecțiuni cronice,

Alte studii din domeniul suplimentelor alimentare au vizat validarea unor metode moderne, ieftine și rapide pentru dozarea unor compuși din aceste produse (ubidecarenona, zinc). Astfel, a fost dezvoltată o metodă HPLC pentru dozarea ubidecarenonei din cinci preparate condiționate sub formă de capsule gelatinoase moi sau capsule gelatinoase tari. Pe de altă parte, pentru dozarea zincului a fost propusă o metodă spectrofotometrică comparabilă cu alte metode. Cele două metode dezvoltate pentru dozarea ubidecarenonei și respectiv a zincului din suplimente alimentare sunt precise, simple, rentabile și rapide și pot fi folosite de producători pentru certificarea calității produselor fabricate.

Alte studii au vizat caracterizarea unor extracte vegetale prin tehnici cromatografice. Două extracte de *Orthosiphon stamineus* Benth. au fost analizate prin cromatografie pe strat subțire în fază inversă și respectiv prin dezvoltare multiplă automatizată în fază inversă. Caracterizarea extractelor studiate s-a realizat prin separarea și identificarea a două principale clase de compuși: derivați ai acidului cafeic (acidul rozmarinic) și flavonoide polimetoxilate (sinesetină și eupatorină). Într-un alt studiu, s-a făcut o comparare a profilului terpenic al diferitelor extracte de rozmarin (ulei volatil, tinctură din plantă uscată, tinctură din plantă proaspătă, macerat glicerinic). Deși studiul a arătat că au fost identificate aceleași terpeni în cele patru probe, compoziția procentuală a compușilor majori a fost diferită în acestea. Componentele majore ale uleiului esențial și maceratului glicerinic au fost 1,8-cineol, α -pinen și camfen, iar tincturile s-au dovedit a fi bogate în α -pinen. Astfel, evaluarea diferențelor calitative și cantitative ale celor mai importante terpeni poate permite selectarea acelor extracte adecvate din punct de vedere al compoziției chimice corelate cu o anumită acțiune terapeutică.

Alte cercetări au vizat încorporarea unor extracte vegetale în diverse forme farmaceutice și evaluarea preparatelor rezultate. Astfel, extractul hidroalcoolic din *Aristolochia clematitis* L. a fost încorporat într-un hidrogel vîscoelastic pe bază de metilceluloză și evaluat din punct de vedere al stabilității sale. Ulterior, au fost determinate caracteristicile organoleptice (aspect, vîscozitate, miros și culoare), precum și pH-ul și capacitatea de întindere a hidrogelului formulat. Atât la momentul preparării și după 6 luni de la preparare, parametrii evaluați corespund cu cerințele de calitate.

Pe de altă parte, cu ajutorul unui model animal de carcinom cutanat (rapid și ușor de reprodus), accelerat de radiațiile ultraviolete de tip B au fost evaluate efectele aplicării topice ale lupeolului încorporat într-un complex cu hidroxi-propil-gama ciclodextrină (HPGCD), în raport 1:1. Lupeolul a indus o îmbunătățire a tuturor parametrilor fiziologici ai pielii. Conform acestor rezultate, lupeolul a dezvoltat o activitate chimio-preventivă importantă la nivelul

pielii. Într-un alt studiu, a fost evaluată capacitatea pro-apoptotică a extractului de soia singur și după încorporarea în cristale lichide liotrope. Această capacitate a fost testată folosind celule de melanom de șoarece B164A5, iar rezultatele arată că extractul de soia prezintă proprietăți apoptotice împotriva acestei linii celulare, iar încorporarea în cristalele lichide liotrope nu afectează în mod negativ această proprietate.

Evaluarea eficienței antimicrobiene a combinației de ulei gras din germe de porumb și ulei de catină certificate organic 100% a făcut obiectul unei alte cercetări. Această combinație poate fi utilizată atât ca vehicul, cât și ca ingredient activ în produse farmaceutice pentru uz oral, datorită proprietăților antimicrobiene intrinseci ale amestecului. Studiul a fost efectuat în conformitate cu monografia "Eficacitatea de conservare antimicrobiană" din Farmacopeea Europeană ed. 7, demonstrând efectul antimicrobian pe următoarele microorganisme standard: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231 și *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

În categoria produselor de sănătate sunt incluse și formulările cosmetice. O primă temă a vizat evaluarea ingredientelor cu proprietăți emoliente prin realizarea a două formulări pentru creme de mâini cu două ingrediente diferite: (i) ulei sintetic (Hydrogenated Polydecene) și (ii) un amestec format din esteri de Jojoba. Controlul calității a constatat în efectuarea următoarelor determinări organoleptice (aspect, culoare, miros) și fizice (pH, vâscozitate), iar evaluarea eficacității a constatat în identificarea senzației percepută la nivelul pielii după aplicarea produsului cosmetic de către 10 persoane de sex feminin. Rezultatele studiului arată că nu există diferențe între uleiurile vegetale și uleiurile sintetice, ambele preparate prezentând proprietăți adecvate. Aceiași parametri au fost utilizați pentru evaluarea unei creme regenerante pentru mâini formulată pe baza unui ingredient natural (trigliceride C10-18 din ulei de palmier) comparativ cu o altă formulare pe bază de ulei sintetic. Ambele formulări au prezentat un grad de acceptabilitate bun atât la momentul preparării, cât și la 30 zile după aceasta. Mai mult produsul pe bază de ulei natural a fost perceput de către toți subiecții ca având un puternic efect hidratant. O altă categorie de ingrediente utilizate în cosmetice care poate afecta calitatea acestora o reprezintă conservanții. Prin urmare, au fost formulate două creme hidratante, una pe bază de conservant tradițional (amestec de parabeni) și alta cu un conservant alternativ care conține glicol, glicerină, caprilat de gliceril, fenilpropanol (concentrație recomandată 0,5-1,5%). Caracteristicile fizico-chimice (pH și vâscozitate), aspectul, culoarea și mirosul și eficacitatea antimicrobiană testată arată că este posibilă dezvoltarea unor produse cosmetice de îngrijire cu ajutorul unor conservanți alternativi. Pentru evaluarea calității unui ser destinat îngrijirii zonei periorbitale, s-au efectuat studii accelerate de stabilitate. Control organoleptic și determinarea pH-ului la momentul preparării și la 30 de zile după preparare arată că produsul cosmetic formulat este stabil și nu a existat nicio deteriorare a ambalajului în care a fost condiționat. Determinarea calitativă și cantitativă a acetatului de tocoferol dintr-o cremă de zi anti-ageing completează studiile realizate în domeniul produselor cosmetice. Proba a fost analizată printr-o metodă gaz-

cromatografică, iar rezultatele obținute arată o bună recuperare a α -tocoferolului din preparatul studiat. Metoda prezintă o selectivitate bună, limite de detecție și cuantificare adecvate și poate fi aplicată în analiza de rutină pentru controlul calității preparatelor cosmetice care conțin α -tocoferol.

Studiile experimentale pe animale au fost utilizate pentru evaluarea unor efecte biologice ale acidului alfa-lipoic, precum și ale extractului de *Olea europea* L.. Un prim studiu a vizat evaluarea efectelor după administrarea discontinuă a acidului alfa-lipoic la animale cu tulburări cardio-metabolice, induse de un aport crescut de fructoză. Tratamentul a redus tulburările induse de fructoză (alterarea metabolismului glucidic și lipidic, creșterea tensiunii arteriale sistolice, hepatocitoliza și un status general proinflamator și prooxidant), confirmându-i proprietățile antioxidante și pleiotrope. Ulterior, au fost evaluate efectele la nivel cardio-vascular și metabolic, în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție păstrată asociată cu obezitate. În condițiile experimentale, tratamentul discontinuu cu acid alfa-lipoic a prevenit creșterea în greutate și a atenuat tulburările metabolismului glucozei și lipidelor. Mai mult, a prevenit dezvoltarea hipertrofiei cardiace și a atenuat apariția disfuncției diastolice. Rezultatele obținute în studiile prezentate arată potențialul promițător al tratamentului cu acid alfa-lipoic în tulburările cardio-metabolice. Alte studii experimentale au fost realizate pentru evaluarea efectelor extractului de frunze de măsline (*Olea europaea* L.). Rezultatele acestora arată efecte diuretice, posibil antihipertensive, antioxidante, hipoglicemizante, îmbunătățirea profilului lipidic etc. Toate acestea demonstrează că tulburările metabolice și stresul oxidativ asociat au fost ameliorate de extractul de frunze de *Olea europaea* L., ceea ce ar putea deschide noi perspective în tratamentul adjuvant al sindromului cardio-metabolic.

Ultima temă de cercetare prezentată în teză este destinată descrierii unor sisteme moderne de transport la țintă a substanțelor active, știind că tratamentul convențional din numeroase boli (oncologice, imunologice, infecțioase etc.) are numeroase dezavantaje care le limitează utilizarea. În acest context, dendrimerii și terapiile bazate pe sisteme biopolimer - pro-medicament reprezintă alternative promițătoare pentru îmbunătățirea proprietăților farmacocinetice și farmacodinamice ale medicamentelor și reducerea toxicității acestora. Dendrimerii (polimeri sintetici caracterizați prin unități repetate ramificate care pornesc dintr-un punct focal și care posedă un număr mare de grupări funcționale terminale) s-au dovedit a fi formulări valoroase atât pentru diagnostic, cât și în terapie, datorită capacității lor de a îmbunătăți solubilitatea, absorbția, biodisponibilitatea și eliberarea la țintă a medicamentului. Cercetarea antineoplazică a dendrimerilor a fost dezvoltată pe scară largă și mai multe tipuri de complexe de dendrimeri de poli(amidoamină) și poli(propilen imină) cu doxorubicină, paclitaxel, imatinib, sunitinib, cisplatină, melfalan și metotrexat au arătat o îmbunătățire în comparație cu molecula de medicament utilizată în monoterapie. De asemenea, au fost realizate și testate diverse complexe dendrimerice cu antiinflamatoare (ex.: ibuprofen, indometacin, piroxicam, ketoprofen și diflunisal), antibiotice (ex.: fluorochinolone, macrolide,

beta-lactamine, aminoglicozide etc.), antivirale (ex.: tenofovir, maraviroc, zidovudină, oseltamivir, aciclovir etc.), radioizotopi etc. Terapia cu promedicamente activate de enzime dirijate genetic (GDEPT) a fost studiată intensiv ca o nouă strategie promițătoare de administrare a pro-medicamentelor, principalele sale avantaje fiind reprezentate de o eficacitate crescută și o toxicitate redusă. În ultimii ani, numeroase sisteme terapeutice bazate pe strategia GDEPT au intrat în studii clinice. Cercetările pun accent pe dezvoltarea unor vectori non-virali datorită imunogenității scăzute, specificității mai mari, ușurinței de sinteză etc. Pe de altă parte terapiile bazate pe sisteme de biopolimeri - promedicament reprezintă și ele o alternativă promițătoare pentru îmbunătățirea proprietăților medicamentelor, precum și pentru reducerea toxicității acestora. Terapia cu promedicamente activate de enzime dirijate de polimeri se bazează pe direcționarea către celulele tumorale și eliberarea medicamentului, folosind conjugați polimer-medicament și polimer-enzimă. Numeroase molecule antitumorale au fost conjugate cu polimeri naturali (chitosan, acid hialuronic, dextran, pullulan, fibroină de mătase, heparină), unii complecși fiind chiar în faze avansate de studiu clinic.

În secțiunea a doua a tezei, este prezentată experiența profesională a autorului, desfășurată în unitățile farmaceutice, dar și activitatea didactică și implicarea în managementul academic în cadrul Universității „Lucian Blaga” din Sibiu și Universității de Vest „Vasile Goldiș” din Arad a autorului.

Planul de dezvoltare a carierei universitare structurat în cele două componente, didactică și științifică, este prezentat la finalul tezei de abilitare. Astfel, pe plan didactic, autorul își propune să continue abordarea disciplinelor predate într-o manieră etică și profesionistă, precum și introducerea în planul de învățământ a unor cursuri noi. De asemenea, direcțiile de cercetare viitoare sunt reprezentate de continuarea unora dintre temele actuale de cercetare, dar și de abordarea unor subiecte noi (ex.: legislația antidoping, evaluarea rezistenței la antifungice, încărcarea cu medicamente anticolinergice, monitorizarea unor reacții adverse identificate la administrarea unor medicamente frecvent utilizate, studii de farmacoeconomie, studii de poziționare pe piață a diverselor servicii sau produse de sănătate etc.), ceea ce subliniază abilitatea acestuia de a îndruma doctoranzi.

