

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



**CERCETĂRI PRIVIND OPTIMIZAREA
PROPRIETĂȚILOR FIZICO-CHIMICE ȘI
BIOFARMACEUTICE ALE SUBSTANȚELOR ACTIVE,
ÎN SCOPUL CREȘTERII BIODISPONIBILITĂȚII ȘI
EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

REZUMAT

CONF. UNIV. DR. ȘUTA LENUȚA-MARIA

**Timișoara
2024**

REZUMAT

Teza de abilitare "*Cercetări privind optimizarea proprietăților fizico-chimice și biofarmaceutice ale substanțelor active, în scopul creșterii biodisponibilității și eficacității terapeutice*" prezintă într-o manieră sintetică rezultatele activității de cercetare științifică, realizate ulterior obținerii titlului științific de Doctor în Științe farmaceutice, în anul 2011, în cadrul Facultății de Farmacie, a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, sub îndrumarea domnului Profesor universitar dr. Constantin Mircioiu.

Teza prezintă și principalele mele realizări academice, activitatea profesională, precum și perspectivele de dezvoltare a carierei în plan didactic, științific și academic, care susțin calificarea mea pentru obținerea atestatului de abilitare.

Primul capitol al tezei este dedicat realizărilor științifice, evidențiind articolele publicate și indexate ISI Web of Science, lucrările publicate în rezumat, la o serie de manifestări naționale și internaționale, precum și participările în proiecte de cercetare. Activitatea de cercetare științifică are un impact caracterizat printr-un indice Hirsch 16 (conform bazei de date Clarivate Web of Science Core Collection) și un număr de 282 citări (fără a include și autocitările), iar conform bazei de date Scopus h-indexul are valoarea 15. La data redactării tezei de abilitare, din cele 47 de lucrări indexate ISI, la 20 de articole am calitatea de autor principal, iar la un număr de 27 articole sunt coautor. Factorul de impact cumulat al lucrărilor publicate în calitate de autor principal, este 28,722. De asemenea, din totalul lucrărilor științifice publicate, un număr de 13 articole, au fost premiate de către UEFISCDI (Unitatea Executivă pentru Finanțarea Învățământului Superior, a Cercetării, Dezvoltării și Inovării din România). Din lista celor 10 lucrări selectate și analizate în cadrul tezei de abilitare, 2 articole sunt încadrate în quartila Q1 și 5 sunt în quartila Q2.

Activitatea mea de cercetare s-a concretizat și prin participarea la 5 proiecte de cercetare, obținute prin competiție, la 4 proiecte am avut calitatea de membru în echipa de cercetare, iar la unul am fost responsabil de proiect.

Domeniile de cercetare pe care le-am abordat, în perioada postdoctorală, au avut un caracter interdisciplinar, iar prima direcție vizată a continuat și dezvoltat activitatea de cercetare din perioada studiilor de doctorat. Având în vedere faptul că majoritatea eșecurilor în proiectarea de noi medicamente se datorează solubilității

reduse a noilor entități moleculare descoperite, cercetările întreprinse s-au concentrat pe optimizarea proprietăților fizico-chimice și îmbunătățirea profilului biofarmaceutic a componentelor farmaceutic active, prin încapsulare în cavitatea ciclodextrinelor.

Datele din literatura de specialitate au subliniat faptul că ciclodextrinele s-au remarcat ca molecule carrier pentru furnizarea de compuși bioactivi, având ca principal avantaj creșterea solubilității, stabilității, precum și îmbunătățirea biodisponibilității acestora, oferind posibilitatea dezvoltării unor sisteme avansate de cedare, ca urmare a formării complexilor de incluziune.

S-au preparat amestecuri binare, ale unor substanțele active cu solubilitate redusă în mediul apos, precum și a unor compuși naturali, cu potențială activitate farmacologică și o serie de ciclodextrine (α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, 2-hydroxypropyl- β -ciclodextrina, 2-hydroxypropyl- γ -ciclodextrina, metil β -ciclodextrina și sarea de sodiu a β -ciclodextrinei sulfobutilată). Interacțiunile intermoleculare dintre molecula gazdă (ciclodextrina) și molecula oaspete (substanța activă) ale amestecurilor binare obținute au fost evaluate prin intermediul tehnicilor instrumentale, iar geometria potențialilor complexi de incluziune a fost realizată prin studii de modelare moleculară. Pentru complexii de incluziune formați între itraconazol și ciclodextrine a fost determinată și activitatea antifungică, iar sensibilitatea a fost testată prin determinarea concentrației minime inhibitorii. Rezultatele studiilor de încapsulare moleculară au dovedit formarea complexilor de incluziune, evidențiind în același timp și o bună stabilitate și solubilitate a acestora, precum și un efect antifungic îmbunătățit, în cazul complexilor de incluziune cu itraconazol.

A doua direcție de cercetare a fost reprezentată de studiile de compatibilitate dintre substanța medicamentoasă și o serie de excipienți. Aceste studii oferă informații necesare despre posibilele interacțiuni de natură fizică sau chimică dintre substanța activă-excipienti, care pot afecta biodisponibilitatea și stabilitatea formulării finale, evitând în același timp consumul mare de materii prime, iar pe de altă parte reduce intervalul de timp, în care se poate obține o formă de dozare solidă optimizată.

Screening-ul compatibilității unui ingredient farmaceutic activ (IFA) cu excipienți este recunoscut ca unul dintre factorii obligatorii, ce stau la baza realizării de noi forme farmaceutice și poate fi realizat prin utilizarea metodele analitice din etapele inițiale ale studiilor de preformulare contribuind semnificativ la predicția timpurie, monitorizarea și caracterizarea incompatibilității unui IFA.

Studiile de compatibilitate au fost realizate pe substanțe active ca: amiodaronă, simvastatină, lovastatină, nortriptilină și o serie de excipienți, cu diferite roluri (diluanti, lianți, dezagreganți, glisanți, lubrifianți) în formulările farmaceutice, iar evaluarea compatibilității diferitelor IFA și excipienții, s-a realizat apelând la tehnici analitice termice (TG/DTG/HF/DSC) și spectroscopice (UATR FTIR). Aceste tehnici au permis o selecție adecvată a excipienților compatibili cu substanțele active utilizate în studiile realizate, iar rezultatele pot fi implementate în industria farmaceutică, în alegerea condițiilor optime pentru parametri de control din fiecare etapă a fluxului tehnologic, în timpul dezvoltării unei noi formulări farmaceutice generice.

Cea de-a treia direcție de cercetare a fost reprezentată de studiile cinetice, care ocupă o poziție aparte în determinarea proprietăților fizico-chimice și a stabilității analiților, care sunt supuși unui stres termic.

Studiile cinetice au fost realizate conform protocolului ICTAC 2000 privind principalul proces de descompunere care are loc în intervalul de temperatură 200–300°C, și anume folosind trei metode izoconversionale, una diferențială (Friedman) și două integrale (Kissinger–Akahira–Sunose și Flynn–Wall–Ozawa).

Studiile cinetice s-au concentrat pe prelucrarea datelor termoanalitice obținute la cinci viteze de încălzire diferite, pentru a obține parametri cinetici realiști, respectiv energia de activare (E_a), ordinul de reacție (n) și factorul preexponențial (A), ținând cont de faptul că evaluarea E_a nu implică cunoașterea ecuației explicite a funcției de conversie. Cu toate acestea, drept limitare, aplicarea corectă a metodelor sugerează doar dacă mecanismul de descompunere constă în procese complexe de suprapunere sau paralele, sau dacă există reacții reversibile. Rezultate obținute prin intermediul studiilor cinetice, au evidențiat o stabilitate termică crescută, în cazul acidului betulonic, care poate fi explicată nu numai prin stabilitatea fragmentului triterpenic, dar și prin prezența grupărilor funcționale grefate. În cazul studiului celor două statine rezultatele obținute prin metoda diferențială, au indicat o degradare în mai multe etape și nu au fost într-un bun acord cu cele sugerate de metodele integrale, care au relevat un proces de degradare într-o singură etapă. Cel de-al treilea studiu cinetic a indicat o valoare medie pentru energia de activare și un mecanism independent de temperatura de descompunere, în cazul colesterolului.

Recunoașterea activității de cercetare științifică s-a materializat prin premiarea celor 13 articole de către UEFISCDI, prin invitația de a fi referent științific la un număr de 30 articole trimise spre publicare în jurnale internaționale și naționale de prestigiu

(Pharmaceutics - FI 4.9, Pharmaceuticals - FI 3.7, Cosmetics - FI 3.4, Gels - FI 4.702, Molecules - FI 4.412, Farmacia - FI 1.433, Antioxidants - FI 6.7, Polymers - FI 4.329, Chemical Papers - FI 2.097, International Journal Molecular Sciences - FI 5.924, Foods - FI 5.2, Fermentation - FI 3.3), precum și prin invitația primită din partea jurnalului Pharmaceutics (FI 6.525), în anul 2021, de a fi Editor invitat, la un număr special (*Nanotechnology-Enabled Strategies to Enhance Topical Bioavailability, 3rd Edition*), cu tematica propusă de subsemnata, care în prezent se află la al treilea volum –(https://www.mdpi.com/journal/pharmaceutics/special_issues/9QFUK9F3ZL).

Capitolul doi este dedicat realizărilor academice și principalelor responsabilități didactice, în care am menționat parcursul meu academic, cu etapele ierarhiei academice obținute prin concurs, activitățile didactice și principalele activități administrative. Am participat în calitate de membru în comisie, la examenele de admitere, licență și disertație, ale programelor de studii, din cadrul Facultății de Farmacie; precum și în calitate de șef de sală și supraveghetor, la examenul de rezidențiat.

În anul 2012 și 2013, am făcut parte din grupul de lucru, pentru realizarea subiectelor de admitere la examenul național de rezidențiat. De asemenea am avut calitatea de membru în comisia de examinare, la o serie de concursuri pentru ocuparea posturilor didactice, organizate în cadrul Facultății de Farmacie.

La nivelul Facultății de Farmacie, fac parte dintr-o serie de comisii în interesul învățământului, în calitate de președinte sau membru, precum și membru în două comisii de întocmire a dosarului de evaluare periodică, privind evaluarea instituțională de către ARACIS. De-a lungul anilor am coordonat un număr de 70 de lucrări de licență și disertație, și am participat la elaborarea a 5 cărți: 3 în calitate de unic autor și 2 materiale pentru lucrările practice, ca și co-autor. La 14 cursuri de educație farmaceutică continuă (postuniversitare) pentru farmaciști, am fost lector de curs.

În anul 2012, am obținut *Premiul II – pentru merite deosebite în activitatea didactică*, ca urmare a voturilor anonime obținute din partea studenților anului V, ai Facultății de Farmacie, din cadrul UMFTVB, din Timișoara, în evaluarea cadrelor didactice.

Începând cu anul universitar 2023-2024, am calitatea de coordonator de rezidențiat, în specialitatea Industrie farmaceutică și cosmetică, iar din toamna anului 2024, am și calitatea de coordonator de master, la programul masteral nou înființat Industrie farmaceutică.

Capitolul trei este dedicat activității profesionale. Sunt absolventă a Facultății de Farmacie și a programului masteral *Formularea și evaluarea produsului dermatocosmetic*, din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, din Timișoara. Studiile doctorale le-am urmat în cadrul Facultății de Farmacie, a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București. Parcursul meu profesional a urmat etapele dezvoltării profesionale: farmacist stagiar (2000), farmacist rezident (2005), farmacist specialist (2008), farmacist primar (2023) și farmacist, respectiv farmacist șef în farmacia comunitară și principalele responsabilități asociate acestora.

Ultimul capitol este dedicat perspectivelor de dezvoltare a carierei în plan didactic, științific și academic.

În plan didactic îmi propun redactarea de materiale actualizate, aplicarea de metode moderne de predare, organizarea de cursuri postuniversitare interdisciplinare.

În sfera preocupărilor științifice îmi propun să continui direcțiile de cercetare abordate până în prezent, să identific și să dezvolt noi direcții de cercetare, prin extinderea ariei de cercetare; să mențin relațiile de colaborare științifică existente și să dezvolt alte relații, cu grupuri de cercetare internaționale.

În plan academic, mă voi preocupa de construirea unei cariere și a unei reputații profesionale prin dezvoltarea aptitudinilor existente, dar și dobândirea unora noi, în acord cu progresul tehnologic și științific.

În final sunt prezentate referințele bibliografice, precum și lista celor 10 lucrări *in extenso* reprezentative, care susțin conținutul prezentei teze de abilitare.