

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



**MODULAREA PROPRIETĂȚILOR FIZICO-CHIMICE ȘI
BIOFARMACEUTICE ALE SUBSTANȚELOR
MEDICAMENTOASE ȘI RELEVAREA DE NOI
PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

REZUMAT

Conf. univ. dr. SBÂRCEA LAURA

**Timișoara
2021**

REZUMATUL TEZEI

Teza de abilitare „Modularea proprietăților fizico-chimice și biofarmaceutice ale substanțelor medicamentoase și relevarea de noi proprietăți farmacologice” prezintă, în manieră sintetică, rezultatele obținute în activitatea de cercetare științifică, după susținerea, în 2011, a tezei de doctorat, realizată la Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, sub coordonarea domnului Prof. univ. dr. Marius Bojiță și evaluată cu calificativul *excelent*. De asemenea, teza prezintă evoluția carierei mele academice, științifice și profesionale, precum și un plan de dezvoltare a carierei universitare, care susțin calificarea mea pentru obținerea atestatului de abilitare.

Prezenta teză este structurată în patru secțiuni.

Activitatea de cercetare științifică, pe care am desfășurat-o ulterior obținerii titlului de Doctor în domeniul Farmacie, a urmat trei direcții principale de cercetare, interconectate, care sunt prezentate în prima secțiune a acestei lucrări, alături de rezultatele semnificative și principalele realizări.

Prima direcție de cercetare a avut ca punct de plecare o provocare cu care se confruntă industria farmaceutică la începutul acestui secol - solubilitatea redusă, cu implicații nefavorabile asupra biodisponibilității, pentru aproape 90% din moleculele implicate în procesul de cercetare și dezvoltare de noi medicamente și a 40% din substanțele medicamentoase aprobate pentru utilizare terapeutică. În acest context, utilizând și dezvoltând abilitățile și cunoștințele dobândite în perioada studiilor doctorale, această direcție a vizat optimizarea proprietăților fizico-chimice și a profilului biofarmaceutic al unor substanțe medicamentoase prin încapsulare în ciclodextrine, cunoscută fiind proprietatea acestora de a influența favorabil solubilitatea și biodisponibilitatea substanțelor active, urmare a formării complexilor de incluziune. S-au preparat și caracterizat complecși de incluziune ai unor substanțe medicamentoase, având solubilitate apoasă redusă, cu ciclodextrine naturale, precum β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina, dar și derivate cu solubilitate superioară celor naturale: 2-hidroxipropil- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropil- γ -ciclodextrina, β -ciclodextrina metilată aleator, heptakis(2,6-di-O-metil)- β -ciclodextrina și heptakis(2,3,6-tri-O-metil)- β -ciclodextrina. Compușii binari obținuți au fost evaluați folosind metode termice de analiză și metode spectroscopice, iar geometria

complecșilor și tipurile de legături formate între moleculele gazdă și oaspete au fost analizate prin studii de modelare moleculară. Metoda Job, tehnica Benesi-Hildebrand și cea a solubilității de fază au fost utilizate pentru caracterizarea interacțiunii în soluție și s-a determinat, de asemenea, profilul solubilității complecșilor de incluziune prin comparație cu substanțele părinte. Rezultatele au evidențiat încapsularea substanțelor active în cavitatea ciclodextrinelor și rolul solubilizant al acestora din urmă, cu consecințe favorabile asupra proprietăților biofarmaceutice ale substanțelor studiate.

Cea de-a doua direcție de cercetare a fost reprezentată de studiile de compatibilitate în prezența excipienților. Selecția excipienților corespunzători în procesul de dezvoltare de noi forme farmaceutice e indispensabilă pentru asigurarea eficacității, calității, siguranței și stabilității acestora. Compatibilitatea complecșilor de incluziune dintre două substanțe antipsihotice și două ciclodextrine metilate (selectate astfel încât să asigure cea mai mare creștere a solubilității substanțelor active) în prezența unor excipienți utilizați frecvent în formulările farmaceutice a fost evaluată prin tehnici fizico-chimice de analiză. Termogravimetria, analiza termogravimetrică diferențială, analiza de flux termic, spectroscopia de difracție de raze X și spectroscopia FTIR sunt metodele care au permis selectarea excipienților cu care complecșii de incluziune ai substanțelor antipsihotice sunt compatibili. Rezultatele obținute în această direcție de cercetare au evidențiat, de asemenea, rolul stabilizator al ciclodextrinelor, prin prevenirea interacțiunilor de tip substanță activă – excipient, urmare a includerii acesteia în cavitatea ciclodextrinei.

A treia direcție de cercetare, caracterizată printr-un puternic caracter multidisciplinar a vizat identificarea de noi proprietăți farmacologice pentru substanțele deja utilizate în terapie, prin intermediul științei rețelelor complexe. În studiul prezentat în acest subcapitol, pornind de la informațiile referitoare la interacțiunile medicamentoase conținute în baza de date DrugBank și folosind instrumentele științei rețelelor s-a construit o rețea complexă (interactome), similară rețelelor sociale, care conține nouă comunități topologice distincte și șapte clase de modularitate. În această rețea, fiecare nod reprezintă un medicament, iar legătura între două medicamente corespunde unei relații de interacțiune între acestea. După etichetarea comunităților topologice și a claselor de modularitate, folosind o proprietate farmacologică comună majorității, rezultatele analizei a relevat faptul că 15% dintre medicamente par a nu respecta nici etichetele topologice, nici pe cele de

modularitate, furnizând astfel ipoteze de repoziționare într-o proprietate farmacologică corespunzătoare fie etichetei topologice, fie celei de modularitate.

La momentul redactării tezei, activitatea de cercetare postdoctorală s-a concretizat în publicarea a 14 lucrări științifice *in extenso* în jurnale ISI cu factor de impact, dintre care 8 în jurnale încadrate în quartila Q2, 7 ca autor principal, și una în quartila Q1 conform clasificării Thomson Reuters (Journal of Thermal Analysis and Calorimetry – Q2; Molecules – Q2; Scientific Reports – Q1). Publicațiile includ, de asemenea, o lucrare ISI proceeding și 20 de rezumate publicate în volumele manifestărilor științifice naționale și internaționale relevante (două în jurnale indexate ISI). Factorul de impact cumulat al lucrărilor publicate în calitate de autor principal, este 20,004. În perioada postdoctorală am fost și sunt implicată în două proiecte de cercetare-dezvoltare pe domeniul tezei de abilitare. Recunoașterea realizărilor științifice la nivel național și internațional s-a materializat prin citările care au determinat un indice Hirsch 7 conform ISI Web of Science, Core Collection, Thomson Reuters, prin invitația de a fi referent științific pentru articolele trimise spre publicare în jurnale valoroase (Pharmaceutics, Molecules) și, de asemenea, prin premiarea publicațiilor științifice la nivel național.

Următoarele două secțiuni ale tezei conțin elemente ale evoluției carierei mele academice și profesionale. Este menționat parcursul academic, cu toate etapele ierarhiei academice (în 1999, preparator, prin concurs, la disciplina Chimie farmaceutică; în 2002, asistent universitar în cadrul aceleiași discipline; în 2013 șef de lucrări în cadrul disciplinei Analiza medicamentului, Chimia mediului și alimentului; din 2018, conferențiar universitar la această disciplină) și principalele responsabilități, activitățile cu studenții, activitățile didactice postuniversitare și activitățile administrativ-manageriale (participare în comisii, șef disciplină din 2015, director departament 1 din dec 2019). De-a lungul anilor am participat la elaborarea a cinci materiale didactice (1 ca prim-autor) și am coordonat 62 de lucrări de licență și disertație.

Capitolul trei este dedicat activității profesionale. Sunt absolventă a Specializării Farmacie din cadrul Facultății de Medicină a Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara (șef de promoție), licențiată a Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București și absolventă de master și doctor al Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. Sunt trecute în revistă, în acest capitol, activitatea profesională pe care am desfășurat-o în calitate

de farmacist stagiar, rezident, specialist și farmacist șef în farmacia comunitară și principalele responsabilități asociate acestora, instruirea individuală și gradele profesionale obținute.

Cea de-a patra secțiune este dedicată perspectivelor de dezvoltare a carierei academice, în plan didactic, științific și profesional. Rezultatele obținute până acum sunt un îndemn de a continua activitatea de cercetare în direcțiile menționate, dar în același timp, îmi propun să identific și să investighez noi direcții de cercetare, extinzându-mi aria în acord cu progresul științei și tehnologiei. În sfera activității didactice, mă voi preocupa de îmbunătățirea continuă a conținuturilor și a metodelor de predare și voi promova și încuraja învățarea pe tot parcursul vieții.

În final sunt prezentate referințele bibliografice asociate conținutului tezei de abilitare și lista celor 10 lucrări *in extenso* care susțin prezenta lucrare.