

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



# **TEZA DE ABILITARE**

**Șef lucr. dr. Dobrea Carmen - Maximiliana**  
Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

**Timișoara  
2025**

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



**TEZA DE ABILITARE**

**EVALUAREA CALITĂȚII, EFICACITĂȚII ȘI  
SIGURANȚEI PRODUSELOR FARMACEUTICE**

**Șef lucr. dr. Dobrea Carmen - Maximiliana**

**Timișoara  
2025**

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



**EVALUAREA CALITĂȚII, EFICACITĂȚII ȘI  
SIGURANȚEI PRODUSELOR FARMACEUTICE**

**REZUMAT**

**Șef lucr. dr. Dobrea Carmen - Maximiliana**

**Timișoara  
2025**

Sănătatea constituie un domeniu de interes primordial pentru comunitatea științifică și pentru întreaga populație. Farmaciștii contribuie esențial în acest domeniu prin ocuparea unor poziții cheie care asigură aplicarea standardelor de calitate specifice fiecărei etape din ciclul de viață al oricărui produs farmaceutic, de la dezvoltare până la încheierea termenului de valabilitate. Substanțele farmacologic active fie naturale, fie de semisinteză sau de sinteză sunt atent studiate din perspectiva balanței beneficii-risc. Pentru a optimiza eficiența acestora *in vivo* s-au dezvoltat direcții și strategii moderne de creștere a biodisponibilității, de transport la țintă sau de cedare controlată a substanței active. Autorizația de punere pe piață a unui medicament se obține în urma evaluării documentației care demonstrează eficacitatea medicamentului, complianța procesării și ambalării acestuia cu regulile impuse prin ghidurile de bună practică de fabricație și conformitatea produsului finit cu specificațiile de calitate în vigoare. Fiecare serie de medicament este certificată de către persoana calificată înainte de a fi distribuită pe piață. Studiile de farmacovigilență urmăresc semnalele raportate după utilizarea medicamentului de către pacienți și identificarea apariției unor noi reacții adverse (RA). Atenția sporită care se acordă acestor studii post-autorizare demonstrează importanța lor pentru stabilirea și actualizarea continuă a profilului de siguranță al medicamentelor.

Teza de abilitare „*Evaluarea calității, eficacității și siguranței produselor farmaceutice*” este structurată în două părți principale, dintre care prima include componenta științifică, iar a doua planul de dezvoltare a carierei.

Prima parte cuprinde o sinteză a activității de cercetare desfășurată după finalizarea studiilor doctorale, care s-a axat pe două ramuri: dezvoltarea și caracterizarea unor forme farmaceutice, respectiv studii asupra eficienței și siguranței medicamentelor în etapa post-marketing.

În cadrul dezvoltării unor forme farmaceutice studiile au vizat identificarea și cuantificarea principiilor active din produse vegetale din flora României și modalități de exploatare a potențialului terapeutic al acestora. Au fost studiate extracte de salvie (*Salvia officinalis* L.), pătlagină (*Plantago lanceolata* L.), afin (*Vaccinium myrtillus* L.), coacăz roșu (*Ribes rubrum* L.), viță de vie (*Vitis vinifera* L.), diverse conifere, precum și specii aparținând familiei Brassicaceae. Numeroase grupuri de cercetare studiază fitocompuși din specii variate, axându-se pe identificarea, cuantificarea, determinarea efectelor farmacologice și elucidarea mecanismelor de acțiune ale acestora. Polifenolii sunt metaboliți secundari care au o gamă largă de structuri, unele dintre beneficiile atribuite acestor compuși sunt legate de proprietățile lor antioxidante, antimicrobiene, antiinflamatorii, anticarcinogene, antidiabetice, cardioprotectoare, neuroprotectoare etc.. Cuantificarea concomitentă a mai multor substanțe

de interes printre care: acid siringic, acid cinamic, resveratrol, acid clorogenic, acid cafeic, acid ferulic, rutină, quercetină, catechină s-a făcut prin dezvoltarea și validarea unor metode cromatografice optimizate cu detecție în ultraviolet (HPLC-UV). Extractele testate au prezentat caracter antioxidant, antimicrobian și antimicotic. Pentru valorificarea potențialului sanogen al acestora s-au dezvoltat forme farmaceutice solide dozate orale cu eliberare imediată de tip comprimate și capsule gelatinoase tari, care au fost caracterizate din punct de vedere farmacotehnic și fizico-chimic, obținându-se rezultate corespunzătoare monografiilor din Farmacopeea Europeană.

Următoarea etapă a cercetărilor a avut ca subiect modularea proprietăților farmacocinetice ale unor substanțe farmacologic active, în scopul de a depăși anumite inconveniente care împiedică valorificarea eficientă *in vivo* a potențialului farmacodinamic dovedit prin studii *in vitro*. Solubilitatea redusă, biodisponibilitatea scăzută sau instabilitatea unei substanțe active sunt incriminate frecvent pentru eșecul terapeutic. Protejarea moleculei active și livrarea țintită la locul de acțiune se pot realiza prin intermediul unor molecule de transport: ciclodextrine, dendrimeri, biopolimeri sau a unor strategii avansate de livrare la țintă. Au fost realizate studii asupra complexului de incluziune salicină- $\beta$ -ciclodextrină, caracterizat prin tehnici diverse: difracție cu raze X, microscopie electronică de scanare (SEM), termogravimetrie, spectroscopie FTIR, Raman și UV-Vis. Studiile asupra dendrimerilor s-au axat pe identificarea reprezentanților utilizați în practica medicală în scop terapeutic sau de diagnostic, prezentarea tipurilor de dendrimeri și ale complexelor acestora în funcție de aria terapeutică pentru care au fost dezvoltați, analizând și limitările actuale în utilizarea dendrimerilor pe scară mai largă. Principalele tipuri de dendrimeri pentru care au fost dezvoltate sisteme cu aplicație în medicină sunt: dendrimeri poli(amidoamină) (PAMAM), dendrimeri poli(propilen imină) (PPI), dendrimeri poli-L-lizină (PLL), dendrimeri peptidici bogați în triptofan (TRPD), dendrimeri fosforici. Numeroase cercetări au vizat terapia antineoplazică prin asocierea unei game largi de medicamente antitumorale. De asemenea, au fost studiate intens dendrimeri încărcăți cu antibiotice, antivirale, antiinflamatoare, medicamente prescrise în terapia cardiovasculară. Toxicitatea compușilor se datorează componentelor structurale și poate fi modulată. Dendrimerii s-au dovedit a fi vectori eficienți în strategia GDEPT (Gene Directed Enzyme Prodrug Therapy), care utilizează enzime direcționate de gene. În continuare, au fost studiate promedicamente în sisteme biopolimerice cu aplicații în terapia antineoplazică. S-au raportat rezultate încurajatoare pentru numeroase combinații ale medicamentelor antitumorale cu biopolimeri: chitosan, dextran, acid hialuronic, pullulan, fibroină. Substanțele naturale prezentate mai sus sunt

caracterizate prin capacitate mare de conjugare cu substanțe active antineoplazice, biocompatibilitate crescută și biodegradabilitate, acționând ca sisteme de transport în terapia antineoplazică țintită. O altă strategie modernă care a fost cercetată vizează conjugarea medicamentelor antineoplazice cu anticorpi cu scopul de a reduce efectele adverse sistemice din terapia convențională prin direcționarea substanței active spre masa tumorală și evitarea afectării țesuturilor sănătoase. La momentul studiului erau autorizate 14 astfel de medicamente, iar pentru altele erau în desfășurare studii clinice. Limitările metodei terapeutice sunt corelate cu eterogenitatea tumorii, afectarea celulelor sănătoase, activarea sistemului imunitar. Strategiile de combatere a acestor limitări includ optimizarea specificității anticorpilor, selectarea antigenelor țintă minim exprimate în celulele sănătoase, utilizarea legăturilor stabile, evaluarea preclinică a toxicității și monitorizarea atentă a pacienților în timpul studiilor.

Activitatea de cercetare desfășurată până în prezent cuprinde o a doua ramură principală care vizează evaluarea siguranței și eficienței medicamentelor în etapa post-autorizare. Monitorizarea continuă a medicamentelor este esențială pentru a asigura eficiența sistemelor sanitare, conducând astfel la îmbunătățirea calității vieții pacientului și la optimizarea costurilor din sistemul de sănătate. Astfel de activități sunt esențiale pentru îmbunătățirea rezultatelor terapeutice, menținerea încrederii în sistemele de sănătate și garantarea faptului că medicamentele rămân sigure și eficiente pe tot parcursul ciclului lor de viață, constituind un element important în domeniul asistenței medicale centrate pe pacient. Au fost analizate prin metode complementare, conform ghidurilor internaționale, date provenind din rapoartele individuale de siguranță înregistrate în baze de date de farmacovigilență globale cum sunt EudraVigilance, VigiBase, FDA Adverse Event Reporting System, la care s-a adăugat experiența practică din secții ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu (SCJUS). Criteriul de selecție a medicamentelor incluse în studiu a fost reprezentat de impactul pe care datele obținute îl pot avea în sprijinirea deciziei clinice în arii terapeutice de înaltă precizie cum sunt oncologia și transplantul de organe sau care afectează un număr mare de pacienți și sunt atent monitorizate de Organizația Mondială a Sănătății: antibioterapia, diabetul zaharat și obezitatea, sănătatea mentală etc.

Studiile de farmacovigilență au fost grupate în funcție de aparatele și sistemele asupra cărora acționează medicamentele, în manieră anatomo-terapeutică. În categoria agenților antineoplazici s-a evaluat siguranța și eficiența conjugărilor cu trastuzumab, și a altor medicamente administrate în terapia cancerului de sân HER2-pozitiv. Ariile identificate cu risc scăzut de raportare a RA după administrarea de trastuzumab emtansine (T-DM1) sau

trastuzumab deruxtecan (T-DXd) comparativ cu alte medicamente indicate în același diagnostic cuprind: rinichii, sfera tulburărilor psihiatrice sau dermatologice. S-a observat că numărul total al rapoartelor de RA este dublu pentru T-DM1 comparativ cu T-DXd, iar profilurile de siguranță ale acestora diferă și din punct de vedere al încadrării RA generate preponderent pe anumite aparate și sisteme. Într-un alt studiu, evaluarea cardiotoxicității corelate cu administrarea capecitabinei (CAP) comparativ cu alte medicamente prescrise în același diagnostic (5-fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab - BEV, panitumumab - PAN) subliniază importanța monitorizării pacienților pe parcursul tratamentului cu CAP, pentru a putea identifica la timp instalarea cardiotoxicității, situație care poate fi controlată prin ajustarea dozelor sau întrerupere temporară a tratamentului. Ca urmare a numărului mare de rapoarte asociate cu CAP din baza de date EudraVigilance, studiile întreprise în sfera medicației antitumorale au continuat cu evaluarea eficacității unor biomolecule utilizate ca alternativă terapeutică în tratamentul cancerului colorectal. Evaluând probabilitatea de raportare a rezistenței la tratament în cazul BEV și PAN comparativ cu alte molecule, se recomandă monitorizarea și personalizarea tratamentului, necesitate susținută și prin modificarea mecanismelor de instalare a rezistenței pe măsură ce afecțiunea progresează.

Studiul privind riscurile asociate agenților biologici cu acțiune imunosupresoare administrați în transplant în etapa de inducție basiliximab (BAS), globulina antitimocitară (THY), alemtuzumab și belatacept a relevat că majoritatea RA se încadrează în sfera infecțiilor și a afecțiunilor generale. BAS a prezentat o probabilitate mai mare de raportare a rezistenței la tratament și a rejetului comparativ cu celelalte molecule. Datorită intervențiilor complexe asociate cu transplantul de organe, este dificil de stabilit o ierarhizare clară a moleculelor în funcție de eficiență.

Afecțiunile diagnosticate la nivelul sistemului nervos central, împreună cu eficiența și siguranța tratamentului acestora au reprezentat o altă direcție de cercetare. Evaluarea apariției afecțiunilor neuropsihiatrice asociate pandemiei COVID-19 a condus la identificarea manifestărilor neuropsihiatrice în urma infectării cu virusul SARS-CoV-2 și la detalierea mecanismelor care au condus la apariția acestora, împreună cu strategiile terapeutice. Pe de altă parte, din categoria medicamentelor care acționează la nivelul sistemului nervos central au fost studiate antidepresivele din clasa inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), considerate tratament de elecție al depresiei, realizându-se comparații în interiorul clasei, dar și cu antidepresive reprezentative din alte clase. Studiile s-au axat asupra interacțiunilor medicamentoase, având în vedere că polifarmacia este o practică tot mai frecvent întâlnită. Cu excepția fluvoxaminei, reprezentanții ISRS participă la mai multe

interacțiuni. Datorită unei largi variabilități în ceea ce privește profilul farmacocinetic și farmacodinamic al antidepressivelor, se recomandă monitorizarea terapiei și personalizarea acestora.

Studiile asupra medicamentelor administrate în tratamentul obezității și al diabetului zaharat, patologii care au devenit probleme majore de sănătate ale societății actuale, au inclus multiple molecule, utilizate conform sau în afara indicațiilor autorizate. RA semnalate pentru semaglutidă, un agonist al receptorilor GLP-1 recent introdus în terapie, au vizat majoritar disfuncții gastrointestinale. Pentru semaglutidă și liraglutidă au fost raportate inclusiv RA fatale, apărute la doze mari. Se înregistrează o tendință mai mare de raportare a erorilor legate de supradozarea semaglutidei, cu excepția dulaglutidei. Într-un alt studiu, evaluarea interacțiunilor medicamentoase raportate în timpul tratamentului cu dapagliflozina, a cărui mecanism de acțiune vizează inhibarea proteinei de transport sodiu-glucoză 2, a relevat un număr mic de interacțiuni severe, generate prin asocierea cu metformin sau preparate cu insulină. Pe de altă parte, evaluarea erorilor de dozare asociate utilizării insulinelor cu acțiune rapidă (insulină aspartat, insulină glulizină, insulină lispro) a relevat incidența crescută a probabilității de subdozare a acestor preparate. Administrarea dozelor corecte, la momentul potrivit sunt elemente esențiale care contribuie la eficacitatea terapeutică și la reducerea riscului de apariție a RA.

Studiul siguranței medicamentelor administrate în tratamentul afecțiunilor endocrine s-a centrat pe evaluarea unei molecule nou autorizate, pasireotida, care oferă o alternativă terapeutică în acromegalie. Deși s-au înregistrat RA severe cu manifestări vasculare, cardiace, hepatobiliare pentru pasireotidă, per total numărul acestora a fost cel mai redus în comparație cu celelalte medicamente de interes: lanreotida, octreotida și pegvisomant. Ecografia abdominală poate identifica ușor apariția calculilor biliari, una dintre RA menționate pe parcursul administrării pasireotidei.

Analiza rapoartelor de siguranță ale anticoagulantelor directe orale din perspectiva erorilor de dozare arată că datele raportate pentru rivaroxaban, apixaban, edoxaban și dabigatran se referă în principal la subdozare și doar într-o proporție mai mică la supradozare. Erorile de dozare conduc la evenimente cu semnificație clinică, de gravitate variabilă, putând inclusiv pune în pericol viața pacientului.

Studiile privind clasa antiinfecțioase de uz sistemic s-au axat pe identificarea fenomenului de rezistență la antibiotice (RAM). Apariția RAM este influențată de o multitudine de factori legați de natura microorganismelor, cum este capacitatea de adaptare și de comportamentul societății: consumul excesiv al antibioticelor, utilizarea lor pe scară largă în

agricultură, dezvoltarea rețelilor de transport care facilitează inclusiv răspândirea microorganismelor infecțioase, slaba informare a publicului cu privire la modul corect de administrare a antibioticelor. La nivel global, RAM constituie o problemă în continuă evoluție, cu implicații clinice (ineficiența tratamentului, afectarea sistemului imunitar, agravarea comorbidităților) și economice (creșterea timpului de spitalizare și a costurilor din sistemul sanitar). Strategiile de combatere a RAM cuprind utilizarea de bacteriofagi, peptide antimicrobiene, nanoparticule de metal, tratament combinatoriu, hibrizi antibiotici etc.

Următorul studiu a urmărit eficiența antibioticelor într-o manieră complexă, conținând evaluarea datelor clinice dintr-un spital din Uniunea Europeană și rapoartele spontane asociate cu infecțiile cu *Clostridoides difficile* (CD) în baza de date EudraVigilance. Acest studiu contribuie, la creșterea gradului de înțelegere a caracteristicilor clinice și a efectelor antibioticelor în infecțiile cu CD. Dintre antibioticele studiate, în cadrul SCJUS pacienții au fost expuși în cea mai mare măsură la ceftriaxonă, piperacilină/tazobactam și meropenem, în timp ce pentru baza de date EudraVigilance s-au remarcat ceftriaxonă, ciprofloxacina, piperacilină/tazobactam, meropenem.

Comunitatea științifică s-a concentrat în principal pe antibiotice, rezistența antifungică fiind subevaluată. Prin analiza RA din baza VigiBase care indică suspiciunea de rezistență sau utilizarea inadecvată s-au identificat valori crescute pentru fluconazol, urmat de voriconazol comparativ cu itraconazol, posaconazol și isavuconazol. Având în vedere numărul limitat de clase antifungice disponibile în prezent, gestionarea pacienților cu infecții fungice invazive devine o provocare pentru clinicieni.

Vaccinurile reprezintă o metodă de profilaxie a unor afecțiuni sistemice grave. În contextul pandemiei COVID-19, evaluarea eficacității și a siguranței vaccinurilor a fost esențială. S-au evaluat RA raportate în România în primele 15 zile de la inițierea vaccinării, constatându-se că rata scăzută de RA non-severe justifică accelerarea programului de vaccinare. Pe termen mai lung, în sistemul EudraVigilance, per total RA, cele referitoare la tromboză și deces au reprezentat 0,04%. Aceste valori scăzute, ar putea indica un bun profil de siguranță.

Activitatea de cercetare derulată până în prezent, a condus la obținerea unor rezultate dintre care se pot enumera: (i) 26 articole ISI (18 încadrate în zona roșie, 4 în zona galbenă), dintre care 13 în calitate de autor principal; (ii) 16 articole publicate în reviste BDI sau în volumele manifestărilor științifice; (iii) 7 cărți (din care 1 – autor unic, 1 – coordonator, 4 – co-autor, 1- capitol de carte); (iv) membru sau director în mai multe proiecte de cercetare sau educaționale, 4 granturi interne în calitate de director (1 – UMFVBT și 3 - ULBS). De

asemenea, am participat cu 40 de lucrări la manifestări științifice internaționale sau naționale (25 la manifestări științifice internaționale și respectiv cu 15 la manifestări naționale).

Conform bazei de date Web of Science, lucrările publicate au acumulat, 452 citări (h-index: 9).

După finalizarea studiilor la Facultatea de Farmacie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara în anul 2006, mi-am desfășurat activitatea în cadrul disciplinei Botanică farmaceutică. Studiile doctorale au abordat o temă de cercetare din specificul disciplinei: Contribuții la studiul farmacobotanic al unor Fabaceae (*Glycyrrhiza* sp. și *Ononis* sp.), fiind realizate sub coordonarea științifică a domnului Prof. dr. Mircea Tămaș, în cadrul UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca. În paralel am urmat rezidențiatul în specializarea Farmacie clinică, deținând în prezent gradul de farmacist primar.

Odată cu alăturarea colectivului din cadrul specializării Farmacie a Facultății de Medicină, Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu am continuat cercetările în domeniul farmaceutic prin integrarea în echipe multidisciplinare. Experiența acumulată a fost pusă în practică și în industria farmaceutică, unde am desfășurat activități de cercetare-dezvoltare, management producție și certificare serii.

În prezent îmi desfășor activitatea la Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu – specializarea Farmacie, unde susțin activități la disciplinele Toxicologie și Farmacie clinică, pe parcursul activității conducând peste 25 de lucrări de licență. La nivel postuniversitar coordonez rezidenții în specialitatea Farmacie clinică din cadrul centrului de pregătire Sibiu și îndrum stagii ale rezidenților cu specializarea Farmacie generală și Analize medico-farmaceutice de laborator.

Cariera mea universitară se axează pe două direcții principale: didactică și de cercetare, care se completează reciproc, vizând asigurarea unui nivel ridicat al activităților educaționale și de cercetare.

Planul de dezvoltare al carierei didactice are la bază necesitatea menținerii constante a calității activității educaționale, precum și dezvoltarea resurselor și instrumentelor necesare pentru realizarea transferului de cunoaștere în mediul academic, social și economic. Acesta implică o preocupare continuă pentru îmbunătățirea metodelor de predare, angajarea activă a studenților în activitățile didactice și actualizarea periodică a informațiilor transmise.

Activitatea de cercetare s-a axat pe domeniul farmaceutic, abordând câteva teme complementare:

1. dezvoltarea și analiza unor medicamente sau a unor suplimente alimentare: (i) analiza compoziției și evaluarea farmaco-tehnică, farmacologică și toxicologică a unor extracte vegetale sau preparate farmaceutice (ii) strategii moderne de livrare la țintă a substanței active etc.
2. cercetări post-autorizare în domeniul farmacovigilenței (analiza descriptivă și analiza de disproporționalitate a unor RA raportate pentru antidepresive, antineoplazice, imunosupresoare, antidiabetice, anticoagulante orale, vaccinurile împotriva COVID-19, etc.) sau a rezistenței și siguranței medicației antimicrobiene (antibiotice, antifungice) etc.;

În perspectivă, îmi propun consolidarea domeniilor de cercetare abordate până acum și dezvoltarea de noi direcții tematice de cercetare disciplinară și interdisciplinară, prin continuarea studiilor în domeniul dezvoltării unor produse farmaceutice și aprofundarea direcției de studii în domeniul farmacovigilenței.

Îmi propun ca prin conducerea unor teze de doctorat în domeniul farmacie să contribui activ la formarea profesională și științifică a studenților doctoranzi, oferindu-le sprijin constant și mentorat în toate etapele cercetării avansate.

Planul de dezvoltare a carierei științifice are ca obiective principale creșterea calității științifice, a vizibilității și a recunoașterii naționale și internaționale a cercetărilor echipei din care fac parte, publicarea rezultatelor în reviste de specialitate cotate ISI precum și publicarea de cărți sau capitole de cărți la edituri de prestigiu din țară și străinătate, sprijinirea organizării de manifestări științifice naționale și internaționale.

**"VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY OF  
MEDICINE AND PHARMACY TIMIȘOARA  
DOCTORAL SCHOOL  
PHARMACY DOMAIN**



**ASSESSMENT OF THE QUALITY, EFFECTIVENESS  
AND SAFETY OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS**

**ABSTRACT**

**Lecturer DOBREA Carmen- Maximiliana**

**Timișoara  
2025**

Health is an area of primary interest for the scientific community and for the entire population. Pharmacists make an essential contribution to this field by occupying key positions that ensure the application of quality standards specific to each stage of the life of a pharmaceutical product, from development to the end of the shelf life. Natural, semi-synthetic or synthetic pharmacologically active substances are carefully studied from the perspective of the benefit-risk balance. In order to optimize their efficiency *in vivo*, modern directions and strategies have been developed to increase bioavailability, transport to the target and controlled release of the active substance. The marketing authorization of a medicinal product is obtained after evaluating the documentation demonstrating the efficacy of the medicinal product, the compliance of its processing and packaging with the rules imposed by the Good Manufacturing Practice Guidelines and the compliance of the finished product with the quality specifications in force. Each batch of medicine is certified by the qualified person before it is distributed on the market. Pharmacovigilance studies follow the events reported after the use of the medicine by patients and can lead to the identification of new adverse reactions (ARs). The increased attention paid to these post-authorisation studies demonstrates their importance for establishing and continuously updating the safety profile of medicinal products.

The habilitation thesis „*Assessment of the quality, effectiveness and safety of pharmaceutical products*” is structured in two main parts, the first of which includes the scientific component, and the second the career development plan.

The first part presents a synthesis of the research activity carried out after the completion of the doctoral studies, which focused on two lines: the development and characterization of pharmaceutical forms, respectively studies on the efficacy and safety of medicines in the post-marketing stage.

Within the development of pharmaceutical forms, the studies aimed to identify and quantify the active ingredients in plant products from the flora of Romania and ways to exploit their therapeutic potential. Extracts of sage (*Salvia officinalis* L.), plantain (*Plantago lanceolata* L.), blueberry (*Vaccinium myrtillus* L.), red currant (*Ribes rubrum* L.), vine (*Vitis vinifera* L.), various conifers, as well as species belonging to the Brassicaceae family have been studied. Numerous research groups study phytochemicals of various species, focusing on identifying, quantifying, determining pharmacological effects and elucidating their mechanisms of action. Polyphenols are secondary metabolites that have a wide range of structures, some of the benefits attributed to these compounds are related to their antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, anticarcinogenic, antidiabetic, cardioprotective, and

neuroprotective properties. The simultaneous quantification of several substances of interest such as syringic acid, cinnamic acid, resveratrol, chlorogenic acid, caffeic acid, ferulic acid, rutin, quercetin, catechin was done by developing and validating optimized chromatographic methods with ultraviolet detection (HPLC-UV). The tested extracts showed antioxidant, antimicrobial and antifungal activity. In order to capitalize on their sanogenic potential, immediate-release oral solid dosage forms of tablets and hard gelatine capsules have been developed, which have been characterized from a pharmacotechnical and physicochemical point of view, obtaining results corresponding to the monographs in the European Pharmacopoeia.

The next stage of the research focused on modulating the pharmacokinetic properties of pharmacologically active substances, in order to overcome certain limitations that prevent the effective *in vivo* exploitation of the pharmacodynamic potential proven by *in vitro* studies. Low solubility, low bioavailability or instability of an active substance are frequently blamed for treatment failure. The protection of the active molecule and targeted delivery to the site of action can be achieved by means of transport molecules: cyclodextrins, dendrimers, biopolymers or advanced targeted delivery strategies. Experimental studies were carried out on the salicin- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex, which was characterized by various techniques: X-ray diffraction, scanning electron microscopy (SEM), thermogravimetry, FTIR, Raman and UV-Vis spectroscopy. Studies on dendrimers have focused on identifying representatives used in medical practice for therapeutic or diagnostic purposes, presenting the types of dendrimers and their complexes according to the medical specialty for which they were developed, also analyzing the current limitations in the use of dendrimers on a larger scale. The main types of dendrimers for which systems with application in medicine have been developed are: poly(amidoamine) dendrimers (PAMAM), poly(propyleneimine) dendrimers (PPI), poly-L-lysine dendrimers (PLL), tryptophan-rich peptide dendrimers (TRPD), phosphoric dendrimers. Numerous researches have focused on antineoplastic therapy by associating a wide range of antitumor drugs. Also, dendrimers loaded with antibiotics, antivirals, anti-inflammatory molecules, drugs prescribed in cardiovascular therapy have been intensively studied. The toxicity of the compounds is due to the structural components and can be modulated. Dendrimers have proven to be effective vectors in the GDEPT (Gene Directed Enzyme Prodrug Therapy) strategy, which uses gene-directed enzymes. Next, prodrugs in biopolymer systems with applications in antineoplastic therapy have been studied. Encouraging results have been reported for numerous combinations of antitumor drugs with biopolymers: chitosan, dextran, hyaluronic acid, pullulan, fibroin. The

natural substances presented above are characterized by high conjugation capacity with antineoplastic active substances, increased biocompatibility and biodegradability, acting as transport systems in targeted antineoplastic therapy. Another modern strategy that has been researched aims to conjugate antineoplastic drugs with antibodies in order to reduce the systemic adverse effects of conventional therapy by directing the active substance to the tumor mass and avoiding damage to healthy tissues. At the time of the study, 14 such drugs were authorized, and clinical trials were ongoing for others. The limitations of the therapeutic method are correlated with the heterogeneity of the tumor, damage to healthy cells, activation of the immune system. Strategies to combat these limitations include optimizing antibody specificity, selecting target antigens minimally expressed in healthy cells, using stable bonds, preclinical evaluation of toxicity, and close monitoring of patients during treatment.

The research work carried out so far includes a second main direction aimed at assessing the safety and efficacy of medicines in the post-authorisation phase. Continuous monitoring of medicines is essential to ensure the efficiency of healthcare systems, thus leading to enhanced quality of life and optimised costs in the healthcare system. Such activities are essential to improve treatment outcomes, maintain trust in health systems and ensure that medicines remain safe and effective throughout their life cycle, constituting an important element in the field of patient-centred healthcare. Data from individual safety reports registered in global pharmacovigilance databases such as EudraVigilance, VigiBase, FDA Adverse Event Reporting System, to which was added the practical experience from the wards of the Sibiu County Emergency Clinical Hospital (SCJUS) were analyzed by complementary methods, according to international guidelines.

The criterion for selecting the drugs included in the studies was represented by the impact that the obtained data may have in supporting clinical decision making in high-precision therapeutic areas such as oncology and organ transplantation or areas that affect a large number of patients and are closely monitored by the World Health Organization: antibiotherapy, diabetes mellitus and obesity, mental health, etc.

The studies were grouped according to the apparatus and systems on which the drugs act, in an anatomico-therapeutic manner. In the category of antineoplastic agents, the safety and efficacy of trastuzumab conjugates and other drugs administered in the therapy of HER2-positive breast cancer were evaluated. Areas identified with low risk of reporting ARs after administration of trastuzumab emtansine (T-DM1) or trastuzumab deruxtecan (T-DXd) compared to other drugs indicated in the same diagnosis include: kidneys, psychiatric or dermatological disorders. It has been observed that the total number of ARs reports is double

for T-DM1 compared to T-DXd, and their safety profiles also differ in terms of the classification of ARs generated mainly on specific systems.

The evaluation of the results of the study of cardiotoxicity correlated with the administration of capecitabine (CAP) compared to drugs prescribed in the same diagnosis: 5-fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab (BEV), panitumumab (PAN) emphasizes the importance of monitoring patients during CAP treatment, in order to be able to timely identify the onset of cardiotoxicity, a situation that can be controlled by adjusting doses or momentarily interrupting treatment. Noting the large number of reports associated with CAP in the EudraVigilance database, the studies continued with the assessment of the efficacy of biomolecules used as therapeutic alternative in the treatment of colorectal cancer. Observing the probability of reporting resistance to treatment in the case of BEV and PAN compared to other molecules, it is recommended to monitor and personalize the treatment, a need also reinforced by modifications of resistance mechanisms as the condition progresses.

The study on the risks associated with biological immunosuppressive agents prescribed in the induction phase in transplantation: basiliximab (BAS), antithymocyte globulin (THY), alemtuzumab, and belatacept revealed that the majority of ARs are infections and general conditions. BAS was more likely to report resistance to treatment and rejection compared to the other molecules. Due to the complex interventions associated with organ transplantation, a clear hierarchy of molecules according to efficiency is difficult to establish.

The diagnosed diseases of the central nervous system, together with the efficiency and safety of their treatment, represented another line of research. The evaluation of the occurrence of neuropsychiatric disorders associated with the COVID-19 pandemic led to the identification of neuropsychiatric manifestations following infection with the SARS-CoV-2 virus and to the detailing of the mechanisms that led to their appearance, together with therapeutic strategies.

From the category of drugs that act on the central nervous system, antidepressants belonging to the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) class, considered the treatment of choice for depression, were studied, making comparisons within the class, but also with representative antidepressants of other classes. Studies have focused on drug interactions, polypharmacy being increasingly common. With the exception of fluvoxamine, SSRI representatives participate in several interactions. Due to a wide variability in the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of antidepressants, it is recommended that therapy be monitored and personalised.

Studies on drugs prescribed for the treatment of obesity and diabetes, which have become major problems of society, have targeted multiple molecules, used according to authorized indications or off-label. ARs reported for semaglutide mainly concerned gastrointestinal dysfunctions. Fatal ARs occurring at high doses have also been reported for semaglutide and liraglutide. There is a greater tendency to report errors related to semaglutide overdose, with the exception of dulaglutide. The evaluation of drug interactions reported during treatment with dapagliflozin, whose mechanism of action aims to inhibit the sodium-glucose transport protein 2, revealed a small number of severe interactions, generated by the combination with metformin or insulin preparations. On the other hand, the evaluation of dosing errors associated with the use of fast-acting insulins (insulin aspartate, insulin glulisine, insulin lispro) revealed the increased incidence of the probability of underdose. Administering the right doses at the right time are essential elements that contribute to therapeutic efficacy and reduce the risk of ARs.

The study of the safety of drugs prescribed for endocrine disorders focused on the evaluation of a newly authorized molecule, pasireotide, which offers a therapeutic alternative in acromegaly. Although severe ARs with vascular, cardiac, hepatobiliary manifestations were recorded for pasireotide, overall their number was the lowest compared to the other drugs of interest: lanreotide, octreotide and pegvisomant. Abdominal ultrasound can easily identify the appearance of gallstones, one of the ARs mentioned during the administration of pasireotide.

Analysis of direct oral anticoagulants from the perspective of dosage errors shows that the data reported for rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and dabigatran relate mainly to underdose and only to a lesser extent to overdose. Dosage errors lead to events of clinical significance, of varying severity, and can even endanger the patient's life.

Studies on the anti-infectives for systemic use class have focused on identifying the phenomenon of antibiotic resistance (AMR). The emergence of AMR is influenced by a multitude of factors related to the nature of microorganisms, such as the ability to adapt and the behavior of society: the excessive consumption of antibiotics, their widespread use in agriculture, the development of transport networks that also facilitate the spread of infectious microorganisms, the lack of public information on the correct way to administer antibiotics. Globally, AMR is a constantly evolving problem, with clinical implications (inefficiency of treatment, damage to the immune system, worsening of comorbidities) and economic implications (increased hospitalization time and costs in the health system). The research to

which the efforts to combat AMR have been directed include bacteriophages, antimicrobial peptides, metal nanoparticles, combinatorial treatment, antibiotic hybrids, etc.

The following study investigated the effectiveness of antibiotics in a complex manner, evaluating the clinical situation in a hospital in the European Union and the spontaneous reports associated with *Clostridoides difficile* (CD) infections in the EudraVigilance database, thus contributing to increasing the understanding of the clinical characteristics and effects of antibiotics in CD infections. Among the studied antibiotics, patients were exposed to ceftriaxone, piperacillin/tazobactam and meropenem to the highest extent in the SCJUS, while for the EudraVigilance database, ceftriaxone, ciprofloxacin, piperacillin/tazobactam, meropenem were noted.

The scientific community has focused mainly on antibiotics, as antifungal resistance is underrecognized. Increased values indicating suspected resistance or inappropriate use for fluconazole, followed by voriconazole compared to itraconazole, posaconazole and isavuconazole were identified by analysis of the VigiBase system. Given the limited number of antifungal classes currently available, the management of patients with invasive fungal infections becomes a challenge for clinicians.

Vaccines are methods of prophylaxis of systemic diseases. In the context of the COVID-19 pandemic, assessing the efficacy and safety of vaccines has been essential. ARs reported in Romania in the first 15 days after the initiation of vaccination were evaluated, finding that the low rate of non-severe ARs justifies the acceleration of the vaccination program. On longer term, in the EudraVigilance system regarding COVID-19 vaccination, reports related to thrombosis and death accounted for 0.04% of the total. These low values can correlate with a good safety profile.

The research activity carried out so far has led to several result, among which the following can be listed: (i) 26 ISI articles (18 in the red zone, 4 in the yellow zone), of which 13 as main author; (ii) 16 articles published in BDI journals or in the volumes of scientific events; (iii) 7 books (of which 1 – sole author, 1 – coordinator, 4 – co-author, 1 – book chapter); (iv) member or director in several research or educational projects, 4 internal grants as director (1 – UMFVBT and 3 – ULBS). Also, I have participated with 40 papers at international or national scientific events, 25 papers at international scientific events and respectively with 15 at national events.

According to the Web of Science database, the published works have accumulated 452 citations (h-index: 9).

After completing my studies at the Faculty of Pharmacy of the "Victor Babeș" University of Medicine and Pharmacy in Timisoara in 2006, I started working in the Pharmaceutical Botany discipline. The doctoral studies addressed a research topic specific to the discipline: Contributions to the pharmacobotanical study of some Fabaceae (*Glycyrrhiza* sp. and *Ononis* sp.), being carried out under the scientific coordination of Prof. Dr. Mircea Tămaș, within the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca. At the same time, I completed my residency in the Clinical Pharmacy specialization, currently holding the professional degree of principal (senior) pharmacist.

With the joining of the team within the Pharmacy specialization of the Faculty of Medicine, "Lucian Blaga" University of Sibiu, I continued my research in the pharmaceutical field by integrating into multidisciplinary teams. The experience gained was also put into practice in the pharmaceutical industry, where I carried out research and development, production management, and batch certification activities.

I am currently working at the "Lucian Blaga" University of Sibiu – Pharmacy specialization, disciplines of Toxicology and Clinical Pharmacy, supervising over 25 bachelor's theses during the years. At the postgraduate level, I coordinate the residents in Clinical Pharmacy within Sibiu training center and I lead internships for General Pharmacy and Medical-Pharmaceutical Laboratory Analysis residents.

My academic career focuses on two main directions: teaching and research, which complement each other, aiming to ensure a high level of educational and research activities.

The plan for the development of the teaching career is based on the need to constantly maintain the quality of the educational activity, as well as the development of the resources and tools necessary to achieve the transfer of knowledge in the academic, social and economic environment. It implies a continuous concern for the improvement of teaching methods, the active engagement of students in teaching activities and the periodic updating of the information transmitted.

The research activity focused on the pharmaceutical field, addressing several complementary themes:

1. development and analysis of medicines or food supplements: (i) studies on the composition and pharmaco-technical, pharmacological and toxicological evaluation of plant extracts or pharmaceutical preparations; (ii) modern strategies for targeted delivery of the active substance, etc.
2. post-authorisation research in the field of pharmacovigilance (descriptive analysis and disproportionality analysis of some reported ARs for antidepressants, antineoplastics,

antidiabetics, oral anticoagulants, COVID-19 vaccines, etc.) or the resistance and safety of antimicrobial medication (antibiotics, antifungals), etc.;

In the future, I aim to consolidate the research areas explored so far and to develop new thematic directions of interdisciplinary research, by continuing studies in the field of pharmaceutical product development and deepening the direction of studies in the field of pharmacovigilance.

I aim to actively contribute to the professional and scientific training of doctoral students by supervising doctoral theses in the field of pharmacy, providing them with constant support and mentoring in all stages of advanced research.

The main objectives of the scientific career development plan are to enhance the scientific quality, visibility and national and international recognition of the research conducted by the team to which I belong, to publish the results in renowned journals rated ISI as well as to publish books or book chapters at prestigious publishing houses in the country and abroad, to support the organization of national and international scientific events.