

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



**ABORDĂRI ÎN DEZVOLTAREA ȘI MONITORIZAREA  
MEDICAMENTELOR ȘI A ALTOR PRODUSE DE  
ÎNGRIJIRE A SĂNĂTĂȚII**

**REZUMAT**

**Conf. univ. dr. Butucă Anca**

**Timișoara**

**2025**

Terapia medicamentoasă și produsele de îngrijire a sănătății, utilizate pentru prevenirea, tratarea sau ameliorarea bolilor și afecțiunilor, sunt elemente esențiale în menținerea și promovarea sănătății.

Procesul de dezvoltare a unui medicament este unul complex și de lungă durată, care se desfășoară pe parcursul a numeroase etape, implicând colaborări între specialiști din diverse domenii.

Preformularea este prima etapă în dezvoltarea unui produs farmaceutic, o etapă în care are loc investigarea amănunțită a proprietăților fizico-chimice ale tuturor componentelor care intră în compoziția unui medicament. În etapa de formulare are loc identificarea și combinarea substanțelor active și auxiliare pentru a crea o formulă eficientă și sigură. După etapa de formulare, medicamentul trece printr-un amplu proces de testare și autorizare, care include studii preclinice și clinice pentru a evalua eficacitatea și siguranța sa. Odată aprobat, medicamentul este fabricat conform standardelor stricte de calitate și control, și apoi este distribuit în farmacii.

Utilizarea în siguranță a medicamentelor și a produselor de sănătate implică respectarea dozelor prescrise, monitorizarea efectelor precum și gestionarea eventualelor riscuri, pentru a maximiza beneficiile tratamentului contribuind la vindecare sau ameliorarea simptomelor și de a minimiza riscul de complicații sau efecte nedorite. Astfel, întregul proces, de la concepție până la utilizare responsabilă, este esențial pentru protejarea sănătății și bunăstării populației.

În acest context secțiunea de cercetare a tezei de abilitare intitulată *„Abordări în dezvoltarea și monitorizarea medicamentelor și a altor produse de îngrijire a sănătății”* este structurată pe cinci capitole ce explorează diferite aspecte ale evoluției unui medicament, de la dezvoltare până la utilizarea în siguranță. În această secțiune sunt incluse cele mai relevante rezultate ale activității de cercetare, realizate de autor, după obținerea titlului de doctor în domeniul Farmacie.

În cea de a doua secțiune a tezei sunt prezentate principalele etape ale evoluției carierei profesionale și didactice, precum și direcțiile viitoare de cercetare.

Formularea și testarea medicamentelor și a produselor de îngrijire a sănătății sunt etape esențiale în cadrul procesului de dezvoltare. După stabilirea obiectivelor și a indicațiilor terapeutice sau a beneficiilor de îngrijire are loc selectarea substanțelor active și a excipienților, în funcție de scop, stabilitate, compatibilitate și siguranță. Evaluarea stabilității face parte din etapa de testare preclinică în care are loc analiza

produsului în condiții diferite de mediu. Aceste aspecte au fost abordate în cadrul cercetărilor prezentate în primul capitol.

La data cercetării, exista un număr redus de studii cu privire la formularea supozitoarelor care să conțină acid valproic sau valproat de sodiu, destinate administrării la copii. Pornind de la acestea, obiectivul principal al studiului a constat în dezvoltarea unei noi forme farmaceutice destinată copiilor, care să îndeplinească următoarele condiții: să asigure o complianță crescută atunci când este administrat în mod repetat pentru tratament cronic, pe termen lung, și care să permită, în același timp, o dozare riguroasă și exactă. Studiul experimental a constat în evaluarea eliberării *in vitro* a substanței medicamentoase din supozitoarele propuse, prin testarea capacității de eliberare și difuzie printr-o membrană sintetică.

Valorificarea tescovinei, un produs secundar al procesului de vinificație, combinată cu afine și coacăze roșii, a fost subiectul unei cercetări pentru obținerea unui supliment alimentar. Obiectivul studiului a fost atins prin dezvoltarea, caracterizarea și evaluarea activității antioxidante a unui supliment alimentar pe bază de fructe de pădure și tescovină, cu proprietăți antioxidante, respectând standardele de calitate și oferind o gamă variată de compuși fenolici.

Produsele cosmetice sunt folosite atât pentru a îmbunătăți aspectul suprafeței pielii cât și în alte scopuri cum ar fi hidratarea stratului cornos sau îmbunătățirea proprietăților fizice și chimice ale suprafeței pielii, făcând-o umedă, netedă și moale.

Pentru ca o formulă cosmetică dezvoltată să îndeplinească aceste cerințe, în primul rând este necesar să existe un vehicul adecvat (care cuprinde emolienți, agenți hidratanți, conservanți, parfumuri, coloranți) și să conțină în formularea sa toate ingredientele active (filtre UV, extracte botanice sau biotehnologice), necesare pentru a obține rezultatele și beneficiile promovate. În acest cadru două dintre studii au avut ca obiectiv dezvoltarea și formularea unui ser pentru conturul ochilor, conținând acid hialuronic și a unor creme regenerante pentru mâini în care au fost selectați și introduși emolienți inovatori, precum un ulei sintetic și o ceară naturală. Protocolul propus în cadrul acestor studii s-a dovedit a fi o metodă simplă și eficientă pentru evaluarea stabilității produselor formulate. Evaluarea calității cosmetice a formulărilor studiate a confirmat că preparate cosmetice dezvoltate sunt acceptabile, cu aspect elegant și caracteristici fizico-chimice și farmacotehnice adecvate (pH, vâscozitate).

Următoarea etapă în procesul de cercetare a vizat studiile referitoare la sistemele avansate de transport la țintă și modularea proprietăților farmacocinetice, în

scopul de a depăși anumite inconveniente precum: solubilitatea redusă, biodisponibilitatea scăzută sau instabilitatea unei substanțe active, adesea incriminate în eșecul terapeutic.

În prezent formele farmaceutice convenționale, inclusiv formele de dozare cu eliberare prelungită, nu se comportă în mod ideal și nu își ating întotdeauna scopul de a elibera medicamentul în mod optim și controlat. Acestea pot duce la variații în absorbție, efecte secundare sau administrare frecventă, ceea ce subliniază necesitatea dezvoltării unor forme farmaceutice mai avansate și eficiente.

Valorificarea dendrimerilor reprezintă un progres important în domeniul terapeutic actual. Cercetarea s-a focalizat în principal pe aplicațiile biomedicale extinse ale dendrimerilor din punct de vedere farmaceutic, concentrându-se pe identificarea dendrimerilor utilizați în domenii de terapie și diagnostic, prezentarea tipurilor de dendrimeri și a exemplelor de complecși pe care îi formează cu substanțele active, grupate după domeniul medical de referință. De asemenea studiul a realizat și o prezentare a citotoxicității dendrimerilor, principala caracteristică limitativă a acestor substanțe din perspectiva medicamentoasă și farmaceutică.

Principalele categorii de dendrimeri care au fost utilizați la dezvoltarea unor sisteme cu aplicabilitate medicală, sunt: dendrimeri poli(amidoamină) (PAMAM), dendrimeri poli(propilen imină) (PPI), dendrimeri poli-L-lizină (PLL), dendrimeri peptidici bogați în triptofan (TRPD), dendrimeri fosforici.

Numeroase exemple de medicamente conjugate cu dendrimeri se regăsesc în literatura științifică, scopul principal fiind creșterea specificității la locul de acțiune și, în același timp, scăderea toxicității sistemice prin direcționarea livrării medicamentului către celula tumorală.

Terapia cu promedicamente activate de enzime direcționate de gene (GDEPT Gene-directed enzyme prodrug therapy) a fost intens studiată ca o nouă strategie promițătoare de livrare a promedicamentului, principalele sale avantaje fiind reprezentate de o eficacitate sporită și o toxicitate redusă în afara țintei a medicamentului activ.

În ultimii ani, numeroase sisteme terapeutice bazate pe strategia GDEPT au intrat în studii clinice. Pentru a direcționa gena dorită într-un anumit loc de acțiune, această abordare terapeutică folosește vectori împărțiți în două categorii majore, vectori virali și vectori neviral, aceștia din urmă fiind reprezentați de agenți de livrare chimică. Există un interes considerabil în dezvoltarea vectorilor non-virali datorită

imunogenității lor scăzute, specificității mai mari, ușurinței de sinteză și flexibilității mai mari pentru modulările ulterioare.

Studiul a continuat cu cercetarea progreselor efectuate în înțelegerea biologiei celulare și moleculare a cancerului, ce oferă oportunități semnificative pentru descoperirea și dezvoltarea de noi agenți de diagnostic și terapeutici pentru gestionarea acestei patologii. În ultima perioadă, au apărut diverse strategii antitumorale inovatoare, care utilizează noi biotehnologii, nanotehnologii și terapii moleculare țintite ca abordări moderne ale terapiei cancerului.

O astfel de strategie inovatoare de tratament în domeniul oncologiei și nu numai o reprezintă terapia cu anticorpi conjugați cu medicamente (antibody-drug conjugates - ADCs). Aceasta combină specificitatea anticorpilor monoclonali cu potențialul citotoxic al medicamentelor, permițând o țintire mai precisă a celulelor bolnave, reducând astfel efectele secundare asupra țesuturilor sănătoase. La momentul realizării studiului, 14 medicamente de acest tip primiseră autorizație de punere pe piață din partea Food and Drug Administration (FDA) și European Medicines Agency (EMA), având indicație atât pentru tumori maligne hematologice, cât și pentru tumori solide.

Abordările aplicate pentru a crește eficiența acestor compuși vizează cea mai precisă dozare pentru o mai bună penetrare a tumorii și astfel reducerea toxicității, pentru a oferi posibilitatea extinderii beneficiului terapeutic al anticorpilor conjugați cu medicamente. În prezent, peste 100 de compuși de acest gen se află în diferite faze ale studiilor clinice, cu scopul de a înlocui treptat chimioterapia convențională.

În timpul fazei de dezvoltare a medicamentelor, informațiile cu privire la siguranța și eficacitatea acestora se limitează în principal la experiența obținută din studiile clinice, care pot detecta doar reacțiile adverse mai frecvente. Unele reacții adverse importante pot să fie rare, să apară cu întârziere sau să nu fie direct legate de proprietatea farmacologică a medicamentului. În plus, condițiile controlate în care medicamentele se administrează pacienților din studii clinice (supraveghere medicală directă, nicio expunere semnificativă la alte medicamente, absența co-morbidităților etc.) nu reflectă neapărat condițiile reale în care se va utiliza medicamentul.

Pornind de la acestea, a altă perspectivă în cadrul cercetării mele a fost fundamentată pe studii de farmacovigilență, unde am putut identifica potențiale riscuri asociate cu anumite tratamente, reacții adverse noi sau semnale, contribuind astfel la optimizarea terapiei și la îmbunătățirea politicilor de sănătate publică. Această

abordare a fost esențială pentru a obține o perspectivă completă asupra profilului de siguranță al medicamentelor în condiții reale de utilizare, completând datele provenite din studiile clinice inițiale. Monitorizarea continuă a reacțiilor adverse suspectate este esențială pentru detectarea și gestionarea unor riscuri noi, precum și pentru gestionarea modificărilor în privința riscurilor deja cunoscute.

Cea mai utilizată metodă de a genera semnale de farmacovigilență și de a identifica noi probleme de siguranță, cu avantaje recunoscute, o reprezintă raportarea spontană a reacțiilor adverse. Aceste sisteme funcționează în majoritatea țărilor dezvoltate și în multe țări în curs de dezvoltare și sunt de obicei administrate de către o agenție centrală sau regională.

Baze de date precum EudraVigilance (EV) (dezvoltată de către Agenția Europeană a Medicamentului), FAERS (menținută de Administrația pentru Alimente și Medicamente, FDA, din SUA) și Vigibase (administrată de Organizația Mondială a Sănătății) sunt sisteme concepute pentru colectarea rapoartelor privind reacțiile adverse suspectate la medicamente atât din perioada dezvoltării, pentru evaluarea beneficiilor și a riscurilor, cât și după ce au fost autorizate, pentru monitorizarea siguranței acestora.

În cadrul acestor cercetări au fost abordate teme referitoare la utilizarea în siguranță a antibioticelor, eficacitatea și siguranța unor medicamente administrate în afecțiuni oncologice sau boli endocrine, interacțiuni medicamentoase, rezistența și ineficiența unor medicamente, erorile de medicație.

Într-un studiu retrospectiv de farmacovigilență s-a realizat o analiză a cazurilor de infecție cu *Clostridioides difficile* raportate spontan ca reacții adverse asociate cu utilizarea a șapte dintre cele mai întrebuintate antibiotice în terapie intensivă, ceftriaxonă, colistină, ciprofloxacină, gentamicină, linezolid, meropenem și piperacilină/tazobactam folosind datele înregistrate în EV.

Incidența reacțiilor adverse asociate cu utilizarea antibioticelor în medii clinice este semnificativă datorită prescrierii de antibiotice cu spectru larg care poate duce la de infecții cu *Clostridioides difficile*, una dintre cele mai răspândite reacții adverse.

O altă cercetare a avut ca obiectiv descrierea caracteristicilor clinice precum și relația dintre expunerea anterioară la antibiotice și infecția cu *Clostridioides difficile* la pacienți, pe baza rapoartelor din două baze de date. Am efectuat o analiză retrospectivă a dosarelor medicale și a datelor pentru pacienții diagnosticați cu infecție cu *Clostridioides difficile* asociată asistenței medicale la Spitalul Clinic Județean de

Urgență Sibiu. Au fost analizate datele demografice ale pacienților, scorurile de comorbiditate, prescripțiile de antibiotice, durata spitalizării, necesitatea internării la terapie intensivă și rezultatele clinice legate de infecția cu *Clostridioides difficile*. Consecutiv, am evaluat datele raportate din EV. Pentru a evalua situația din lumea reală, am comparat rapoartele din ambele baze de date, legate de expunerea pacienților la toate cele șapte antibiotice selectate în studiu.

O categorie de reacții adverse care survin ca urmare a administrării unui tratament medicamentos, care are un impact semnificativ asupra compliancei și calității vieții pacienților, totodată afectând eficacitatea și răspunsul la tratament, o reprezintă reacțiile adverse la nivel neuropsihiatric.

Efectele secundare neurologice și psihiatrice au beneficiat de o atenție sporită din partea comunității medicale și științifice, pe măsură ce conștientizarea sănătății mintale a fost în creștere. Reacțiile adverse neuropsihiatrice ale multor medicamente pot afecta atât activitatea zilnică cât și calitatea vieții pacienților și aderența la regimurile de medicamente prescrise; astfel, aceste reacții adverse pot duce la scăderea compliancei pacienților, întreruperea tratamentului sau recidiva bolii. Pornind de la aceste date deja cunoscute, am efectuat studii retrospective de farmacovigilență în care au fost analizate reacțiile adverse înregistrate în baze de raportare spontană pornind de la unele semnale din literatura de specialitate. Am analizat reprezentanți ai clasei statine unde am observat o variabilitate în apariția simptomelor potențial asociate cu terapia pe termen lung, dar care nu sunt severe și reversibile. De asemenea am cercetat simptomele neurologice și psihiatrice identificate în rapoartele din lumea reală, asociate cu COVID-19 și medicația administrată în această afecțiune dar și cele asociate cu ibuprofen. În cadrul acestor studii au fost evaluate semnificația simptomelor în farmacovigilență prin metodele complementare stabilite de analiza descriptivă și de disproporționalitate.

În practica oncologică amploarea reacțiilor adverse suferite de pacienți este semnificativă. Indicele terapeutic scăzut al agenților chimioterapeutici, reacțiile adverse previzibile și frecvente ale tratamentelor împotriva cancerului indică faptul că acestea sunt văzute ca și o componentă inevitabilă a terapiei. De aceea, atât pacienții, cât și furnizorii de servicii medicale, le acceptă adesea ca fiind un aspect firesc al tratamentului. Cu această mentalitate, nu este surprinzător faptul că nu se știe câte dintre reacțiile adverse experimentate de pacienții oncologici ar putea fi prevenite. Este esențial să se cuantifice frecvența și severitatea reacțiilor adverse experimentate de

pacienții oncologici pentru a permite dezvoltarea și implementarea strategiilor de intervenție. Pornind de la acestea am efectuat cercetări cu privire la eficacitatea și siguranța anlotinibului în tratamentul cancerului sau cardiotoxicitatea indusă de unele medicamente antitumorale utilizate în cancerul colorectal: capecitabina în comparație cu alte cinci medicamente, adică 5-fluorouracil, irinotecan, oxaliplatină, bevacizumab și panitumumab.

De asemenea am efectuat o analiză a evenimentelor adverse asociate cu bevacizumab în comparație cu alte terapii, pe baza datelor extrase din rapoartele înregistrate în EV.

Preocuparea pentru reacțiile adverse grave și impactul asupra sănătății și siguranței pacienților m-au determinat să realizez unele studii specifice retrospective de farmacovigilență. Într-unul dintre studii a fost cercetat sindromul de hiperstimulare ovariană, o complicație rară care apare ca urmare a utilizării tehnologiei de reproducere asistată, considerată o reacție adversă gravă care poate pune în pericol viața pacientelor. Într-un alt studiu am evaluat prevalența reacțiilor adverse fatale raportate pentru enantiomerul esomeprazol comparativ cu medicamentul racemic omeprazol. De asemenea au fost analizate reacțiile adverse din sfera neuropsihiatrică, cauzate de tratamentul cu interferon, ce reprezintă un obstacol greu de depășit în obținerea răspunsului virusologic susținut. Principalul efect secundar a fost depresia, care poate duce la complicații severe și care pot pune viața pacienților în pericol.

O colaborare strânsă între medici de diferite specializări, în luarea deciziilor privind inițierea tratamentelor specifice și monitorizarea atentă a stării pacienților pot duce la finalizarea tratamentului, cu mai puțin disconfort și poate evita întreruperea prematură a terapiei.

Cercetările în domeniul siguranței medicamentelor au continuat cu două studii de farmacovigilență care au avut ca obiectiv monitorizarea reacțiilor adverse ale unor medicamente administrate în boli endocrine și anume: osilodrostat și pasireotida.

De asemenea au fost investigate aspecte precum: i) interacțiunile medicamentoase, aici au fost evaluați reprezentanți ai clasei inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, de asemenea interacțiunile medicamentoase dintre dapaglifozină și alte medicamente; ii) rezistența și ineficiența terapeutică, au fost analizate unele clase de antibiotice, antitumorale și imunosupresoare; iii) erorile de medicație, aici au fost investigate utilizarea dozelor inadecvate (supradozaj, subdozaj sau doză incorectă) sau chiar utilizarea off-label a semaglutidei. În plus, s-a acordat o



atenție deosebită impactului economic al acestor probleme asupra sistemului de sănătate, precum și asupra siguranței și bunăstării pacienților.

Aceste studii au evidențiat faptul că gestionarea corectă a medicamentelor și prevenirea erorilor de medicație sunt esențiale pentru a reduce costurile suplimentare și riscurile pentru sănătate, contribuind astfel la îmbunătățirea calității serviciilor medicale și a rezultatelor terapeutice. În contextul actual, aceste cercetări subliniază necesitatea implementării unor strategii eficiente de monitorizare și control, pentru a minimiza riscurile și pentru a asigura o utilizare optimă a medicamentelor în beneficiul pacienților și al sistemului de sănătate în ansamblu.

Întreaga mea activitate de cercetare derulată până în prezent s-a concretizat în: 32 de articole publicate în extenso în reviste de prestigiu indexate în Web of Science, cu factor de impact (19 încadrate în zona roșie, 8 în zona galbenă), dintre care 12 în calitate de autor principal; 31 de articole publicate în reviste BDI sau în volumele manifestărilor științifice; 3 cărți (din care 1 – autor unic, 2 – co-autor); membru sau director de proiect în mai multe proiecte de cercetare sau educaționale dintre care 1 grant UEFISCDI – director de proiect și 2 granturi interne ULBS în calitate de director. De asemenea, am participat cu lucrări la numeroase manifestări științifice internaționale și naționale. Conform bazei de date Web of Science, lucrările publicate au acumulat peste 530 de citări (h-index: 11).

După absolvirea Facultății de Farmacie din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, mi-am desfășurat activitatea în mai multe entități din domeniul farmaceutic, ocupând poziții de farmacist, farmacist șef și farmacist înlocuitor persoana responsabilă. În cadrul programului de doctorat al Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca am abordat o temă de actualitate: „Studiul interacțiunilor excipienți - antihipertensive în cadrul formelor farmaceutice cu eliberare modificată”, sub coordonarea științifică a domnului Prof. Univ. dr. Marius Bojiță.

Dezvoltarea mea profesională s-a completat prin parcurgerea unui program de masterat în „Farmacovigilența: monitorizarea siguranței medicamentelor”, la UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca, Facultatea de Farmacie, apoi am urmat rezidențiatul în specialitatea Laborator farmaceutic în centrul universitar Sibiu, obținând titlul de farmacist specialist.

Activitatea didactică am început-o în cadrul Universității Lucian Blaga din Sibiu, Facultatea de Medicină, specializarea Farmacie, unde la inițial mi-am desfășurat activitatea ca și cadru didactic asociat, iar în prezent ocup postul de conferențiar la disciplinele Analiza medicamentelor, Medicamente biologice, Chimie analitică și instrumentală, Farmacovigilență.

Pe tot parcursul activității de cadru didactic am coordonat peste 60 de lucrări de licență și peste 20 de lucrări ale studenților prezentate la diferite manifestări științifice, contribuind astfel la formarea profesională și academică a numeroși studenți.

Evoluția mea academică este centrată pe două componente esențiale: activitatea didactică și activitatea de cercetare, acestea fiind complementare și menite să garanteze excelența în procesul educațional și în eforturile de investigare științifică.

Principiile care stau la baza dezvoltării carierei mele universitare se axează pe etica universitară, pe perfecționarea mea continuă, pe actualizarea permanentă a cursurilor și activităților practice cu cele mai recente informații din domeniu, pe furnizarea unor materiale suport complete, complexe și atractive, pe corelarea informațiilor predate studenților la tendințele și necesitățile pieței farmaceutice, dar și în concordanță cu informațiile predate de către colegii de la celelalte discipline. De asemenea, prin informațiile furnizate viitorilor farmaciști voi încerca să îi fac să conștientizeze importanța profesiei și a rolului lor în societate, necesitatea actualizării continue a cunoștințelor lor teoretice și a dezvoltării abilităților practice.

Activitatea de cercetare s-a concentrat pe sectorul farmaceutic, explorând diverse subiecte conexe:

1. cercetări privind analiza și controlul medicamentelor, suplimentelor alimentare, cosmeticelor și a altor produse pentru sănătate. Am realizat studii orientate către analiza ingredientelor active din diverse produse de sănătate, precum și cercetări privind formularea, caracterizarea și proprietățile unor ingrediente sau produse de sănătate, explorarea unor metode de obținere și procesare pentru a îmbunătăți calitatea și eficacitatea acestora.

2. cercetări privind eficacitatea și siguranța produselor de sănătate prin studii de: (i) farmacovigilență (analiza descriptivă și analiza de disproporționalitate a unor reacții adverse raportate pentru statine, antidiabetice, anticoagulante orale, antitumorale, vaccinurile împotriva COVID-19, gonadotropinele utilizate în terapia infertilității etc.); (ii) nutrivigilență; (iii) rezistența și ineficiența unor antimicrobiene,

antitumorale și imunosupresoare; (iv) erori de dozare și impactul economic asupra sistemului de sănătate.

Pe termen lung, îmi doresc să mă axeze și totodată, să extind ariile de cercetare explorate până în prezent, precum și să inițiez noi direcții tematice atât în cadrul cercetării disciplinare, cât și în cea interdisciplinară. Aceasta va include continuarea studiilor în domeniul dezvoltării de produse farmaceutice, precum și aprofundarea cercetărilor în domeniul farmacovigilenței.

Îmi propun ca, prin coordonarea și supervizarea tezelor de doctorat în domeniul farmaceutic, să contribui semnificativ la dezvoltarea profesională și științifică a studenților doctoranzi. Doresc să le ofer un sprijin continuu, fiind alături de ei pe tot parcursul procesului de cercetare. Consider că o îndrumare de calitate și o susținere constantă pot stimula creativitatea și rigurozitatea științifică, formând astfel cercetători competenți și pregătiți pentru a face față provocărilor din domeniu.

Strategia de progresie în cariera științifică vizează îmbunătățirea nivelului de excelență în cercetare, sporirea vizibilității rezultatelor și consolidarea recunoașterii la nivel național și internațional a activității echipei din care fac parte. În acest sens, voi implementa strategii pentru publicarea în jurnale de prestigiu, participarea la conferințe internaționale, colaborări cu parteneri externi și dezvoltarea unui profil științific solid, toate menite să întărească poziția echipei în domeniu și să asigure o vizibilitate crescută a rezultatelor obținute.

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



**STRATEGIES FOR THE DEVELOPMENT AND  
MONITORING OF MEDICINES AND OTHER  
HEALTHCARE PRODUCTS**

**ABSTRACT**

**Assoc. Prof. Butucă Anca, PhD**

**Timișoara**

**2025**

Drug therapies and health care products used to prevent, treat or improve diseases and conditions, are essential elements in maintaining and promoting health.

The process of developing a drug is a complex and long-term one, which takes place during numerous stages, involving collaborations between specialists from various fields.

Preformulation is the first stage in the development of a pharmaceutical product, a stage in which the detailed investigation of the physicochemical properties of all the components that go into the composition of a drug is conducted. In the formulation stage, the identification and combination of active and auxiliary substances takes place to create an effective and safe product. After the formulation stage, the drug goes through an extensive testing to evaluate its efficacy and safety and the authorization process, which includes preclinical and clinical studies. Once approved, the drug is manufactured according to strict quality and control standards, and then distributed in pharmacies.

The safe use of medicines and health products involves adhering to prescribed doses, monitoring the effects and managing any risks, in order to maximise the benefits of treatment by contributing to healing or symptom relief and minimising the risk of complications or undesirable effects. Thus, the entire process, from conception to responsible use, is essential for protecting the health and well-being of the population.

In this context, the research section of the habilitation thesis *"Strategies for the development and monitoring of medicines and other healthcare products"* is structured in five chapters that explore different aspects of the evolution of a drug, from development to safe use. In this section are included the most relevant results of the research activity carried out by the author, after obtaining the title of doctor in the field of Pharmacy.

In the second section of the thesis, the main stages of the evolution of the professional and teaching career are presented, as well as the future research directions.

The formulation and testing of medicines and health care products are essential steps in the development process. Once the objectives and therapeutic indications or care benefits have been established, the selection of active substances and excipients follows, depending on purpose, stability, compatibility and safety. The stability assessment is part of the preclinical testing stage where the analysis of the product

under different environmental conditions takes place. These issues have been addressed in the studies presented in the first chapter.

At the time of the research, only a limited number of studies on the formulation of suppositories containing valproic acid or sodium valproate intended for use in children were published. On this basis, the main objective of the study was to develop a new pharmaceutical formulation for pediatric administration, which would meet the following conditions: to ensure increased compliance when repeatedly administered for chronic, long-term treatment, and at the same time to allow for rigorous and accurate dosing. The experimental study consisted of evaluating the *in vitro release* of the medicinal substance from the proposed suppositories, by testing the ability to release and diffuse through a synthetic membrane.

The valorization of pomace, a by-product of the winemaking process, combined with blueberries and red currants, was intended by obtaining a dietary supplement. The objective of the study was achieved by developing, characterizing and evaluating the antioxidant activity of a berry and pomace food supplement with antioxidant properties, while complying with quality standards and providing a wide range of phenolic compounds.

Cosmetics are used both to improve the appearance of the skin's surface and for other purposes such as moisturizing the stratum corneum or improving the physical and chemical properties of the skin's surface, making it moist, smooth, and soft.

For a developed cosmetic formula to meet all the compendial requirements, first of all it is necessary to have a suitable vehicle (which includes emollients, moisturizing agents, preservatives, perfumes, dyes) and to contain in its formulation all the active ingredients (UV filters, botanical or biotechnological extracts), necessary to obtain the promoted results and benefits. Within this framework, two of the studies aimed to develop and formulate an eye contour serum, containing hyaluronic acid and regenerating hand creams in which innovative emollients were selected and incorporated, such as a synthetic oil and a natural wax.

The protocol proposed in these studies proved to be a simple and effective method for assessing the stability of formulated products. The evaluation of the cosmetic quality of the studied formulations confirmed that the developed preparations are highly acceptable, with an elegant appearance and appropriate physicochemical and pharmacotechnical characteristics (pH, viscosity).

The next stage in the research process was to study advanced target transport systems and modulation of pharmacokinetic properties, in order to overcome certain drawbacks such as: low solubility, low bioavailability or instability of an active substance, often correlated with therapeutic failure.

Currently, conventional dosage forms, including extended-release dosage forms, do not perform ideally and do not always achieve the goal of delivering the drug in an optimal and controlled manner. These can lead to variations in absorption, side effects, or frequent administration, which underscores the need to develop advanced and effective dosage forms.

The valorization of dendrimers represents an important advance in the current therapeutic field. The research focused mainly on the extensive biomedical applications of dendrimers from a pharmaceutical point of view, focusing on the identification of dendrimers used in the fields of therapy and diagnosis, the presentation of the types of dendrimers and the examples of complexes they form with the active substances, grouped by medical field of reference. The study also presented the cytotoxicity of dendrimers, the main limiting characteristic of these substances from a medicinal and pharmaceutical perspective.

The main categories of dendrimers that have been used in the development of systems with medical applicability are: poly(amidoamine) dendrimers (PAMAM), poly(propylene amine) dendrimers (PPI), poly-L-lysine dendrimers (PLL), tryptophan-rich peptide dendrimers (TRPD), phosphoric dendrimers.

Numerous examples of dendrimer-conjugated drugs can be found in the scientific literature, the main goal being to increase specificity at the site of action and, at the same time, decrease systemic toxicity by directing the delivery of the drug to the tumor cell.

Gene-directed enzyme prodrug therapy (GDEPT) has been intensively studied as a promising new prodrug delivery strategy, with its main advantages being increased efficacy and reduced off-target toxicity of the active drug.

In recent years, numerous therapeutic systems based on the GDEPT strategy have entered clinical trials. To direct the desired gene to a specific site of action, this therapeutic approach uses vectors divided into two major categories, viral vectors and non-viral vectors, the latter being represented by chemical delivery agents. There is considerable interest in the development of non-viral vectors due to their low

immunogenicity, higher specificity, ease of synthesis, and greater flexibility for further modulations.

The study continued with research into advances in the understanding of the cellular and molecular biology of cancer, which offers significant opportunities for the discovery and development of new diagnostic and therapeutic agents for the management of this pathology. In recent times, various innovative anti-tumor strategies have emerged, using new biotechnologies, nanotechnologies, and targeted molecular therapies as modern approaches to cancer therapy.

One such innovative treatment strategy in the field of oncology and beyond is antibody-drug conjugates (ADCs). It combines the specificity of monoclonal antibodies with the cytotoxic potential of drugs, allowing for more precise targeting of diseased cells, thereby reducing side effects on healthy tissues. At the time of the study, 14 drugs of this type had received marketing authorization from the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA), with indications for both hematological malignancies and solid tumors.

The approaches applied to increase the efficacy of these compounds aim at the most precise dosage for better tumor penetration and thus reduction of toxicity, in order to offer the possibility of expanding the therapeutic benefit of drug-conjugated antibodies. Currently, more than 100 compounds of this kind are in different phases of clinical trials, with the aim of gradually replacing conventional chemotherapy.

During the development phase, information on the safety and efficacy of medicines is mainly limited to experience gained from clinical trials, which can only detect the most common side effects. Some important side effects may be rare, may occur late or may be indirectly related to the pharmacological properties of the medicine. In addition, the controlled conditions under which medicinal products are administered to patients in clinical trials (direct medical supervision, no significant exposure to other medicinal products, absence of co-morbidities, etc.) do not necessarily reflect the actual conditions under which the medicinal product will be used.

Starting from these, another branch in my research was based on pharmacovigilance studies, where I was able to identify potential risks associated with certain treatments, new side effects or signals, thus contributing to therapy optimization and the improvement of public health policies. This approach was essential to gain a complete insight into the safety profile of medicines under real-world conditions, complementing data from initial clinical trials. Continuous monitoring of



suspected adverse reactions is essential to detect and manage new risks, as well as to manage changes to already known risks.

The most widely used method of generating pharmacovigilance signals and identifying new safety issues with recognised benefits is the spontaneous reporting of adverse reactions. These systems operate in most developed countries and many developing countries, and are usually administered by a central or regional agency.

Databases such as EudraVigilance (EV) (a system developed and maintained by the European Medicines Agency), Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS) (developed by the Food and Drug Administration, FDA, USA) and Vigibase (administered by the World Health Organization) are systems designed to collect reports on suspected adverse reactions to medicines both from the development period, for the assessment of benefits and risks, and after they have been authorized, for monitoring their safety.

Within these studies, topics related to the safe use of antibiotics, efficacy and safety of drugs administered in oncological diseases or endocrine diseases, drug interactions, resistance or ineffectiveness of some drugs, and medication errors were addressed.

In a retrospective pharmacovigilance study, an analysis of spontaneously reported cases of *Clostridioides difficile* infection as adverse reactions associated with the use of seven of the most commonly prescribed antibiotics in intensive care, ceftriaxone, colistin, ciprofloxacin, gentamicin, linezolid, meropenem and piperacillin/tazobactam was carried out using data recorded in EV.

The incidence of adverse reactions associated with antibiotic use in clinical settings is significant due to the prescription of broad-spectrum antibiotics that can lead to *Clostridioides difficile* infections, one of the most common side effects. Another research aimed to describe the clinical characteristics as well as the relationship between previous exposure to antibiotics and *Clostridioides difficile* infection in patients, based on reports from two databases.

We conducted a retrospective analysis of medical records and data for patients diagnosed with *Clostridioides difficile* infection associated with healthcare at the Sibiu County Emergency Clinical Hospital. Patient demographics, comorbidity scores, antibiotic prescriptions, length of hospitalization, need for ICU admission, and clinical outcomes related to *Clostridioides difficile* infection were analyzed. Consecutively, we evaluated the reported data from EV. To assess the real-world situation, we compared

reports from both databases related to patient exposure to all seven antibiotics selected in the study.

A category of adverse reactions that occur as a result of drug treatment, which has a significant impact on patients' compliance and quality of life, while affecting the efficacy and response to treatment, comprises neuropsychiatric side effects.

Neurological and psychiatric side effects have received increased attention from the medical and scientific community as mental health awareness has been on the rise. The neuropsychiatric side effects of many drugs can affect both daily activity and patients' quality of life and adherence to prescription drug regimens; Thus, these side effects can lead to decreased patient compliance, discontinuation of treatment or recurrence of the disease. Based on these already known data, we conducted retrospective pharmacovigilance studies in which adverse reactions recorded in spontaneous reporting bases were analyzed based on some signals from the literature. We analyzed representatives of the statin class where we observed a variability in the appearance of symptoms potentially associated with long-term therapy, but which are not severe and are reversible. We also studied the neurological and psychiatric symptoms, identified in real-world reports, associated with COVID-19 and the medication administered in this condition but also those associated with ibuprofen. In these studies, the significance of symptoms in pharmacovigilance was assessed using the complementary methods of descriptive and disproportionality analysis.

In oncology practice, the extent of adverse reactions suffered by patients is significant. The low therapeutic index of chemotherapeutic agents, the predictable and frequent adverse reactions of cancer treatments indicate that they are seen as an inevitable component of therapy. That's why both patients and healthcare providers often accept them as a natural aspect of treatment.

With this mindset, it is not surprising that it is not known how many of the side effects experienced by cancer patients could be prevented. It is essential to quantify the frequency and severity of adverse reactions experienced by cancer patients to enable the development and implementation of intervention strategies.

Based on these, we conducted research on the efficacy and safety of anlotinib in the treatment of cancer or cardiotoxicity induced by some antitumor drugs used in

colorectal cancer: capecitabine compared to five other drugs, namely 5-fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab and panitumumab.

We also carried out an analysis of adverse reactions associated with bevacizumab compared to other therapies, based on data extracted from individual case safety reports (ICSRs) recorded in EV.

The concern for serious adverse reactions and the impact on the health and safety of patients led me to conduct some specific retrospective pharmacovigilance studies. In one of the studies, ovarian hyperstimulation syndrome was investigated, a rare complication that occurs as a result of the use of assisted reproductive technology, considered a serious adverse reaction that can endanger the lives of patients. In another study we assessed the prevalence of fatal adverse reactions reported for the esomeprazole enantiomer compared to the racemic drug omeprazole. The adverse reactions in the neuropsychiatric sphere, caused by the treatment with interferon, which represent a difficult obstacle to overcome in obtaining the sustained virological response, were also analyzed. The main side effect was depression, which can lead to severe complications that can be life-threatening for patients.

Close collaboration between doctors of different specializations, in making decisions on the initiation of specific treatments and carefully monitoring the condition of patients can lead to the completion of the treatment, with less discomfort and avoid premature interruption of therapy.

Research in the field of drug safety continued with two pharmacovigilance studies that aimed to monitor the side effects of drugs administered in endocrine diseases, namely: osilodrostat and pasireotide.

Aspects such as: i) drug interactions associated with representatives of the selective serotonin reuptake inhibitors class were also investigated, as well as drug interactions between dapaglyflosine and other drugs; ii) therapeutic resistance and inefficiency were analyzed in some classes of antibiotics, antineoplastics and immunosuppressors; iii) medication errors, namely the use of inappropriate doses (overdose, underdose or incorrect dose) or even the off-label use of semaglutide have been investigated. In addition, particular attention has been paid to the economic impact of these issues on the health system, as well as on the safety and well-being of patients.

These studies have shown that the correct management of medicines and the prevention of medication errors are essential to reduce additional costs and health

risks, thus helping to improve the quality of medical services and therapeutic outcomes. In the current context, this research highlights the need to implement effective monitoring and control strategies to minimize risks and ensure optimal use of medicines for the benefit of patients and the health system as a whole.

My research activity carried out so far has resulted in: 32 articles published in extenso in prestigious journals indexed by Web of Science, with an impact factor (19 in the red zone, 8 in the yellow zone), of which 12 as main author; 31 articles published in BDI journals or in the volumes of scientific events; 3 books (of which 1 – sole author, 2 – co-author); member or project director in several research or educational projects, of which 1 UEFISCDI grant – project director and 2 internal ULBS grants as director. I have also participated in numerous international and national scientific events, presenting papers. According to the Web of Science database, the published works have accumulated over 500 citations (h-index: 11).

After graduating from the Faculty of Pharmacy of the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, I worked in several entities in the pharmaceutical field, occupying positions of pharmacist, chief pharmacist and pharmacist substitute for the responsible person. Within the doctoral program of the "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, we approached a subject of current interest: "The study of excipient-antihypertensive interactions within modified-release pharmaceutical forms", under the scientific coordination of Prof. Marius BOJIȚĂ, PhD.

My professional development was continued by completing a master's program in "Pharmacovigilance: monitoring the safety of medicines", at UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca, Faculty of Pharmacy, followed by the residency in the specialty of Pharmaceutical Laboratory in the university center Sibiu, obtaining the title of specialist pharmacist.

I started my teaching activity at the Lucian Blaga University of Sibiu, Faculty of Medicine, Pharmacy specialisation, where at the beginning I worked as an associate teaching staff, and currently I hold the position of associate professor in the disciplines of Drug Analysis, Biological Drugs, Analytical and Instrumental Chemistry, Pharmacovigilance.

Throughout my teaching activity, I coordinated over 60 bachelor's theses and over 20 student papers presented at various scientific events, thus contributing to the professional and academic training of many students.

My academic evolution is centered on two essential components: teaching and research activity, which are complementary and meant to guarantee excellence in the educational process and in scientific investigation efforts.

The principles that underpin the development of my academic career are focused on university ethics, on my continuous improvement, on the permanent updating of courses and practical activities with the latest information in the field, on the provision of complete, complex and attractive support materials, on correlating the information taught to students to the trends and needs of the pharmaceutical market, but also in accordance with the information taught by colleagues from the other disciplines. Also, through the information provided to future pharmacists, I will try to make them aware of the importance of the profession and their role in society, I will highlight the need to continuously update their theoretical knowledge and develop practical skills.

The research activity focused on the pharmaceutical sector, exploring various related topics:

1. research on the analysis and control of medicines, food supplements, cosmetics and other health products. We have conducted studies evaluating the active ingredients in various health products, as well as research on the formulation, characterization and properties of some ingredients or health products, exploring obtaining and processing methods to improve their quality and efficacy.

2. research on the efficacy and safety of health products through studies of: (i) pharmacovigilance (descriptive analysis and disproportionality analysis of some reported adverse reactions for statins, antidiabetics, oral anticoagulants, antitumors, COVID-19 vaccines, gonadotropins used in infertility therapy, etc.); (ii) nutrivicilance; (iii) the resistance and ineffectiveness of some antimicrobials, antitumors and immunosuppressants; (iv) dosing errors and the economic impact on the health system.

In the long term, I want to focus and at the same time, to expand the research areas explored so far, as well as to initiate new thematic directions both within disciplinary and interdisciplinary research. This will include further studies in the field

of pharmaceutical development, as well as further research in the field of pharmacovigilance.

I aim to contribute significantly to the professional and scientific development of doctoral students by coordinating and supervising doctoral theses in the pharmaceutical field. I want to offer them continuous support, directing them throughout the research process. I believe that quality guidance and constant support can stimulate creativity and scientific rigor, thus forming competent researchers prepared to face the challenges in the field.

The strategy for progression in the scientific career aims to improve the level of excellence in research, increase the visibility of the results and strengthen the national and international recognition of the activity of the team I am part of. In this regard, I will implement strategies for publication in prestigious journals, participation to international conferences, collaborations with external partners and the development of a solid scientific profile, all aimed at strengthening the team's position in the field and ensuring increased visibility of the obtained results.