

## REZUMATUL TEZEI

Prezenta teză de abilitare cuprinde cele mai importante realizări ale activității postdoctorale a autoarei, activitate științifică, profesională și academică, cu evidențierea în capitolul final a perspectivelor de dezvoltare a carierei.

Cercetările științifice au fost orientate în patru direcții: analiza medicamentului; aplicații ale tehnicii HPLC în bioanaliză; caracterizarea fizico-chimică a extractelor de origine vegetală; analiza structurală a unor noi compuși și cercetări preliminare ale acțiunii lor biologice.

Analiza medicamentului reprezintă un domeniu de cercetare de actualitate, piața medicamentelor generice, în continuă expansiune, obligând producătorii de medicamente să dezvolte produse generice proprii în baza unor activități de cercetare-dezvoltare.

O componentă a cercetării în domeniul analizei medicamentului a reprezentat-o studierea impurităților înrudite chimic. Rezultatele în această temă au fost obținute în marea lor majoritate în cadrul unui grant național câștigat prin competiție. Studiile de degradare în condiții de stres forțat în soluție au indicat pH-ul, mediul oxidant și lumina UV ca factori de stres importanți pentru moleculele model studiate, simvastatină, captopril, spironolactonă, degradarea urmând cinetici simple sau complexe, iar metodele HPLC dezvoltate pot fi considerate metode de indicare a stabilității și de profilare a impurităților înrudite chimic.

Profilarea impurităților înrudite chimic au fost coroborate cu cele de preformulare și de obținere a unor noi forme farmaceutice. S-au propus formulări simple care pot fi obținute în farmacie, soluție orală de captopril de uz pediatric și soluție de spironolactonă de uz extern utilizabilă în tratamentul alopeciei.

Derivatizarea chimică a reprezentat o altă cale de îmbunătățire a analizei unor substanțe instabile chimic. Astfel, s-a demonstrat că stabilizarea captoprilului prin reacția cu bromură de p-bromofenacil are loc după o cinetică descrisă de o funcție logaritmică și poate fi folosită ca reacție de derivatizare chimică în vederea dozării prin HPLC a captoprilului din produse farmaceutice, respectiv, din medii biologice.

Au fost aduse, de asemenea, contribuții la obținerea de noi forme farmaceutice (comprimate, geluri, creme) cu diverse substanțe active (clindamicină, adapalen, fosinopril, ondansetron etc.) prin monitorizarea concentrației ingredientelor active din produsul final sau în studii de cedare/dizolvare prin metode HPLC optimizate, pretabile controlului de calitate.

O altă temă în domeniul analizei farmaceutice cromatografice a constituit-o separarea chirală prin HPLC, cel mai important rezultat fiind cel legat de posibila corelare a capacității de discriminare cromatografică a coloanelor chirale proteice și acțiunea substanțelor medicamentoase. În acest sens, coloanele pe bază de ovomucoid par să diferențieze beta-blocantele selective (fără rezoluție cromatografică enantiomerică) de cele neselective (cu enantiomeri separabili cromatografic).

În afara metodelor cromatografice, cercetările din domeniul analizei medicamentului au fost realizate și prin metode spectrale și termice, dintre acestea studiile FT-IR de monitorizare a impurităților putând fi considerate premise ale introducerii unor teste rapide de calitate a materiilor prime în cazul substanțelor medicamentoase cu stabilitate chimică redusă.

Bioanaliza prin metode HPLC a constituit o altă direcție de cercetare. Au fost dezvoltate și aplicate în diverse studii clinice sau nonclinice metode HPLC cu detecție clasică în vederea stabilirii bioechivalenței unor produse generice, în studii de interacțiuni farmacocinetice și de screening farmacologic. Metodele au fost dezvoltate astfel încât să permită măsurarea concentrațiilor din medii biologice cu specificitate, exactitate și precizie, într-un timp de analiză cât mai scurt posibil și aplicând metode cât mai simple de pregătire a probelor, reușindu-se ca unele dintre metodele dezvoltate să se constituie ca metode de tip "high-throughput".

Considerată în prezent tehnică de aur în bioanaliză, tehnica LC-MS/MS a fost utilizată pentru monitorizarea farmacoterapiei și diagnosticarea de laborator sau în studii farmacocinetice. Obiectivele fiecărui studiu avut în vedere au influențat abordarea metodologiei de extracție și de optimizare a detecției analiților, reușindu-se determinări bioanalitice cu proceduri simple de pregătire a probelor și timpi foarte scurți de analiză, prin alegerea judicioasă a parametrilor de ionizare și detecție. În baza studiilor clinice și non-clinice efectuate s-au demonstrat următoarele: la pacienții cu boală cronică de rinichi este necesară reducerea dozelor de ciprofloxacină, fără modificarea intervalului de administrare, chiar și la pacienții aflați în stadii incipiente de boală, pentru evitarea efectelor adverse; monitorizarea terapiei medicamentoase prin metode LC-MS/MS reduce variabilitatea răspunsului măsurat comparativ cu metodele imunologice; olanzapina are un transfer limitat în laptele matern la oaie, confirmând un raport beneficiu/risc în favoarea utilizării în timpul alăptării.

Alte aplicații în domeniul analizei instrumentale au constat în determinări spectrale și cromatografice în cadrul unor studii de sinteză a unor noi compuși heterociclici cu potențială acțiune biologică și de caracterizare calitativă a unor extracte din plante, de asemenea, cu potențial terapeutic.

După obținerea titlului de doctor în științe autoarea a publicat 5 cărți, 7 capitole de carte și numeroase articole dintre care 45 sunt articole în reviste cotate ISI Web of Science Core Collection, 24 în calitate de autor principal, având în aceeași bază de date indicele  $h = 9$ . A participat la realizarea a 13 granturi de cercetare și proiecte de dezvoltare instituțională câștigate prin competiții naționale sau interne (3 fiind coordonate ca director, dintre care 1 grant câștigat prin competiție națională) și a 5 contracte de cercetare atribuite direct (2 fiind coordonate ca director).

În ceea ce privește activitatea didactică, autoarea a fost titularul cursurilor de chimie fizică, calcule farmaceutice, metodologia cercetării științifice farmaceutice, la programul de studii Farmacie, analiza medicamentului, elemente de chimie fizică, elemente de chimie organică la Asistență de farmacie, analiza produsului cosmetic, la Cosmetică medicală, separatologie analitică, la program de masterat.

Planul de dezvoltare a carierei urmărește continuarea direcțiilor de cercetare dezvoltate anterior, dar și abordarea unor teme noi în cadrul unor proiecte de cercetare: standardizarea unor metode LC-MS/MS de screening a unor biomarkeri în bolile cardiovasculare, endocrine și neurodegenerative; studiul legării de proteine a medicamentelor. Pe plan didactic se va urmări actualizarea cursurilor și elaborarea unor manuale interactive, propunerea de noi cursuri la nivel de masterat și doctorat, elaborarea de cărți științifice din domeniul analizei farmaceutice și continuarea implicării în viața academică a universității.