

REZUMATUL TEZEI

Studiul complexșilor cu ciclodextrine în vederea optimizării solubilității și dezvoltarea unor metode de electroforeză capilară pentru analiza unor compuși de interes farmaceutic

Conf. Dr. KELEMEN Hajnal

Această teză de abilitare reprezintă sintetizat activitatea mea științifică, profesională și academică pe care am desfășurat-o după obținerea titlului de doctor în Farmacie (Științe Farmaceutice). În anul 2002, am susținut teza de doctorat intitulată "Forme farmaceutice rectale cu benzodiazepine", elaborată sub îndrumarea științifică a d-nei Prof. Dr. Adriana Popovici la UMF. Târgu Mureș.

Activitățile de ordin didactic, profesional și în cercetare, le-am desfășurat în cadrul Universității de Medicină și Farmacie din Tg. Mureș, Facultatea de Farmacie, începând cu anul 1992 și până azi, la disciplina de Chimie Farmaceutică, Departamentul de Științe Farmaceutice de Specialitate.

Principalele realizări profesionale și academice sunt prezentate în primul capitol, având ca repere o activitatea postdoctorală de peste 15 ani.

Realizările științifice sunt cuprinse în trei capitole principale:

- Studiul complexșilor de ciclodextrină cu substanțe hidrofobe în vederea optimizării biodisponibilității și stabilității fizico-chimice a substanțelor active
- Dezvoltarea unor metode de electroforeză capilară pentru analiza unor compuși de interes farmaceutic
- Alte studii fizico-chimice privind analiza substanțelor medicamentoase

Experiența dobândită în cadrul tezei de doctorat - utilizarea ciclodextrinelor ca substanțe auxiliare la creșterea biodisponibilității unor substanțe de interes farmaceutic - a fost aplicată și în perioada postdoctorală. Astfel principala direcție de cercetare avea ca obiectiv obținerea unor complexi de incluziune cu ciclodextrine a substanțelor medicamentoase cu solubilitate redusă în apă. Ciclodextrinele sunt macromolecule ciclice, a căror suprafață externă hidrofilă le conferă solubilitate în apă, iar interiorul moleculei, lipofil, poate încorpora molecule sau părți din moleculă, non-polare, cu formarea unui complex de incluziune. Prin încapsularea moleculară a unei substanțe medicamentoase (oaspete) proprietățile fizice, chimice și biologice ale farmaconului pot fi drastic modificate, fără a afecta abilitatea intrinsecă de penetrare a membranelor biologice lipofile și interacțiunea acestuia cu receptorii biologici.

A fost studiat interacțiunea antimicoticelor cu structură azolică cu ciclodextrine în vederea optimizării biodisponibilității acestora. Derivații de imidazol sunt substanțe puternic hidrofobe, un dezavantaj pentru biodisponibilitatea acestora. Investigarea interacțiunilor din complexi de tip antimicotic - ciclodextrină, evaluarea caracterului de complex de incluziune al produșilor obținuți a fost realizat prin metoda spectrofotometrică de rezonanță magnetică nucleară, care pe lângă informații legate de stabilitatea complexșilor oferă informații precise privind stoichiometria și structura sterică a complexului de incluziune. Modelarea moleculară a complexșilor a completat informațiile cu privire la capacitatea de incluziune a moleculei oaspete din punct de vedere energetic de includere parțială sau totală în cavitatea ciclodextrinei. Pentru caracterizarea complexșilor obținuți a fost utilizată și metoda termică de calorimetrie cu scanare diferențială și spectroscopia în IR.

O altă direcție de cercetare a fost dezvoltarea unor metode de electroforeză capilară pentru analiza unor compuși de interes farmaceutic.

Electroforeza capilară este o tehnică relativ nouă de separare care câștigă din ce în ce mai mult teren în analiza substanțelor medicamentoase, este o alternativă viabilă și o metodă complementară pentru tehnicile de cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC); prezentând avantajul consumului redus de solvenți, reactivi și analiți, dar totodată și timpului redus de analiză, versatilității ridicate, eficienței crescute și dezvoltării rapide de metodei analitice. Acest capitol conține trei subcapitole care cuprind separări chirale ale unor enantiomeri; separări a unor substanțe medicamentoase din combinații fixe; respectiv separări simultane a unor substanțe medicamentoase înrudite chimic. În domeniul substanțelor medicamentoase chirale există o legătură strânsă între caracterele stereochemice ale moleculei și activitatea farmacologică a acesteia. În prezent se acordă o atenție deosebită, problemei de separare a enantiomerilor și de utilizare în terapie a enantiomerului cu eficacitate maximă și efecte secundare/toxicitate cât mai reduse. Au fost studiate, enantioseparate folosind ciclodextrine ca și selectori chirali o serie de compuși cu importanță farmacologică: fluoxetina, β -blocanți, sibutramina etc. Într-un alt studiu, prin utilizarea Captisol®- lui (sulfobutil- eter β -ciclodextrină sare de sodium), ca și selector chiral, s-a reușit enantio-separarea a nouă substanțe medicamentoase din grupe farmacologice diferite.

În tratamentul hipertensiunii arteriale se utilizează frecvent combinații de substanțe active cu doze fixe. Au fost studiate combinații cu telmisartan – amlodipină, telmisartan-hidroclorotiazidă respectiv atorvastatin-ezetimib ca și combinație fixă în hipercolesterolemie.

În cadrul separărilor simultane al unor substanțe înrudite chimic prin electroforeză capilară zonală s-a reușit separarea unor antihistaminice H1 respectiv separarea cefalosporinelor.

Ultima parte a cercetării științifice cuprinde studiul polioxometalaților de importanță farmacologică cu efecte antibacteriene, complexii obținuți au fost caracterizați prin metode fizico-chimice (UV, IR, TGA, conductometrie, raze X) respectiv s-a verificat activitatea antibacteriană.

Capitolul final este dedicat unor perspective de viitor în cariera didactică și științifică urmată de concluzii și referințe bibliografice. Pe plan didactic este important actualizarea și îmbunătățirea continuă a programei analitice a cursurilor și lucrărilor practice de Chimie farmaceutică, intenționez modernizarea infrastructurii, dotărilor și aparaturii disciplinei de Chimie farmaceutică cu scopul îmbunătățirii calității procesului didactic; publicarea unor articole în reviste indexate ISI sau BDI. Activitatea academică prevede implicarea în diferite activități în folosul comunității academice.

Pe plan științific îmi propun depunerea și câștigarea unor granturi/proiecte în calitate de director de proiect/membru.

Direcțiile de cercetare sunt continuarea direcțiilor de cercetare actuale: studiului complexilor cu ciclodextrină, dezvoltarea unor noi metode de electroforeză capilară.

O nouă direcție de cercetare este testarea biodegradabilității a noilor tipuri de aliaje de înaltă puritate din sistemul Mg-Ca, cu aplicabilitate în implantologie. Această temă de cercetare se va realiza în cadrul grantului de cercetare "Instalație pentru obținerea prin levitație în atmosferă inertă a aliajelor bio-compatibile ușoare de înaltă puritate" PN-III-P2-2.1-PTE-2016-0115- BIOLEV, prin studii electrochimice, analize termice.