

REZUMATUL TEZEI DE ABILITARE

Teza de abilitare „Tehnici de screening fizico-chimic complex a unor compu i de interes farmaceutic i cu poten ial activitate biologic ” prezint sintetic rezultatele activit ii de cercetare tiin ific pe care am desf urat-o în ultimii 6 ani, ulterior ob inerii titlului tiin ific de Doctor în tiin e exacte, în anul 2011.

Ulterior sus inerii tezei de doctorat, activitatea de cercetare tiin ific a fost orientat în trei mari direc ii, interconectate, demonstrând un puternic caracter inter- i transdisciplinar. Prezenta tez de abilitare vizeaz toate cele trei direc ii, i anume:

1) Ob inerea, caracterizarea fizico-chimic (tehnici spectroscopice i analiz termic) i screening-ul activit ii biologice a unor noi compu i organici de sintez sau semisintez , respectiv a unor combina ii coordinative cu ioni tranzi ionali a acestora;

2) Studii de stabilitate termic în stare solid a unor substan e de interes farmaceutic sau cu poten ial activitate biologic folosind metode cinetice clasice i izoconversionale, respectiv stabilirea mecanismului de descompunere;

3) Studii de compatibilitate a unor substan e de interes farmaceutic cu diver i excipien i în stare solid (studii de preformulare) prin tehnici instrumentale.

Teza de abilitare este structurat în trei p r i, având la baz **10 lucr ri considerate reprezentative** din cele **78 de articole tiin ifice personale publicate în fluxul ISI Web of Science dup sus inerea tezei de doctorat**: 47 în calitate de autor principal (23 prim autor i 24 autor corespondent), respectiv 31 în calitate de coautor.

Partea I a tezei de abilitare prezint în cele trei subcapitole principalele realiz ri profesionale, academice i tiin ifice, respectiv contextul tiin ific actual privind importan a domeniilor de cercetare abordate, cu trimiteri la publica iile proprii, dar i la numeroase studii publicate recent de alte grupuri de cercetare.

Prima direc ie de cercetare a vizat sinteza i caracterizarea prin screening complex (fizico-chimic i biologic) a noi deriva i din clasa heterociclor (1,2,4-triazoli), respectiv a unor compu i de semisintez triterpenoidici, deriva i ai betulinei – i anume acidul betulonic. Chimia 1,2,4-triazolilor este considerat tema de cercetare care continu studiile întreprinse în cadrul tezei de doctorat, urm rind în special optimizarea condi iilor de reac ie prin care se poate realiza cât mai facil sinteza produ ilor func ionaliza i. Totodat , compu ii sintetiza i au fost caracteriza i din punct de vedere al stabilit ii termice, ca atare respectiv în form complexat în combina ii coordinative cu metale tranzi ionale.

Activitatea biologic a compu ilor sintetiza i (atât deriva ii 1,2,4-triazolici cât i acidul betulonic i deriva ii s i) a fost evaluat în dou direc ii – i anume testarea efectului antiproliferativ i a poten ialului citotoxic al compu ilor, respectiv testarea activit ii

antibacteriene.

Evaluarea stabilităii termice în mediu solid, realizat sub formă de studiu cinetic privind mecanismele de termoliză a fost realizat în atmosferă oxidativă (deoarece cele mai multe procese în care sunt implicate substanțele cu potențial bioactiv, respectiv cele deja utilizate curent în practica farmaceutică au loc în aer) s-a efectuat în conformitate cu prevederile *International Confederation for Thermal Analysis and Calorimetry* (ICTAC) 2000, care prevede folosirea mai multor viteze de încălzire, respectiv utilizarea metodelor izoconversionale pentru estimarea tripletei cinetice. Astfel, în cele mai multe studii, am folosit două metode izoconversionale integrale (Flynn–Wall–Ozawa și Kissinger-Akahira-Sunose) și una diferențială (Friedman), respectiv o a patra metodă, elaborată de Ramon Serra, Rosa Nomen și Julià Sempere, și dezvoltată și modificată ulterior de Titus Vlase, Gabriela Vlase și Nicolae Doca, metoda cinetică non-parametrică, NPK. Principalele avantaje ale utilizării metodei NPK sunt reprezentate de faptul că permite o identificare și separare clară a proceselor individuale paralele care apar în procesul global de degradare al unui compus, precum și faptul că oferă informații legate de natura transformării (o reacție chimică sau o tranziție fizică).

În ceea ce privește studiile de compatibilitate între substanțe active farmaceutice și excipienți, tehnicile de screening fizico-chimic complex au câștigat un loc fruntaș în tehnologia modernă a medicamentului, fiind tot mai des implementate în fazele de preformulare, deoarece furnizează rezultate rapide, fiabile și reproductibile. Astfel, în teza de abilitare este prezentat un exemplu de studiu de preformulare ce vizează compusul activ farmaceutic simvastatin și opt excipienți (amidon, celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, polivinilpirolidon, silice coloidală, talc, citrat de magneziu și sorbitol) frecvent utilizați în tehnica farmaceutică, cu diverse roluri în formularea finală. Prin coroborarea rezultatelor obținute prin screening fizico-chimic complex, precum analiză termogravimetrică și termogravimetrică diferențială, analiză de flux termic, spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier și difracție de raze X pe pulbere), au putut fi selectați excipienții cu care substanța activă prezintă incompatibilitate.

Partea a II-a a tezei de abilitare prezintă în cele două subcapitole planurile de evoluție și dezvoltare a carierei profesionale și științifice, respectiv a celei academice.

Partea a III-a a tezei de abilitare este reprezentată de lista celor 309 de referințe bibliografice consultate.