



**GRIGORE T. POPA** UNIVERSITY OF  
MEDICINE AND PHARMACY IASI

# **HABILITATION THESIS**

## **ABSTRACT**

**Associate Professor Cătălina Daniela Stan, PhD**

**2019**



**GRIGORE T. POPA** UNIVERSITY OF  
MEDICINE AND PHARMACY IASI

# **PHARMACEUTICAL SUBSTANCES WITH THERAPEUTIC POTENTIAL: TECHNOLOGICAL CHARACTERIZATION AND OPTIMIZATION**

**HABILITATION THESIS**

**Abstract**

**Associate Professor Cătălina Daniela Stan, PhD**

**2019**

## ABSTRACT

A quality education builds on personal development, representing the starting point of a successful career. Such a career requires a high quality education system.

The profound changes that we live at the social, economic, political, cultural and technological level influence the educational system. In order to meet the new requirements, teachers must be well trained, as well as in permanent training and development, so that they can deliver quality education to students, residents and PhD students.

The Habilitation Thesis "*Pharmaceutical substances with therapeutic potential: technological characterization and optimization*" is a complete picture of my professional development and briefly presents the most important researches in the field of Pharmacy, during the almost twenty years after being awarded with the PhD title. The thesis is as an important step in the recognition of my scientific, teaching and academic abilities and proves that I am capable of proficient transfer of knowledge to the next generation.

Also, it is a starting point for the future PhD students' activity in the field of Pharmacy, who wants to begin the research studies by preparing a doctoral thesis.

The habilitation thesis is structured as recommended by CNATDCU and presents the main research directions along with the academic career plan of development, being structured into three main sections. **Section I** contains scientific achievements of the postdoctoral period. **Section II** presents future projects regarding the scientific, professional and academic areas which will focus on continuing these directions, but also on expanding of the interest area, in line with the progress of science. **Section III** includes the list of references used in the thesis.

In the first part of the thesis there is a synthesis of professional and scientific activity, from the beginning to date. The teaching activity follows the steps of professional development, ranging from research assistant to associate professor, and includes courses and practical lessons of "Drug Industry and Pharmaceutical Biotechnology" for the Pharmacy students in the Romanian and English teaching sections, courses and practical lessons of "Pharmaceutical Management and Marketing" for the Pharmacy students in the Romanian and English teaching sections and the optional course "Opportunities for the Pharmacists" for the Pharmacy students in the Romanian teaching sections. Also, didactic activity included courses and practical lessons of "Pharmaceutical equipments and machinery", "Pharmaceutical Biotechnologies", "Industrial Syntheses (Fundamental Chemical Processes and Technological Processes of Drug Synthesis)" within the Pharmaceutical Industry and Cosmetics Residency program at the Faculty of Pharmacy Iași (2004-2008), as well as courses, practical lessons and seminars of "Genetics and Pharmacogenetics" for the master students from the Advanced Medical Biotechnology Master program at the "Grigore T. Popa" Iași University of Medicine and Pharmacy (2009-2014).

Scientific acquisitions of the postdoctoral period include over 50 scientific papers published *in extenso*, of which 17 are found in ISI quoted journals and 22 are BDI indexed, 5 books (3 as first author, 2 co-authored) and 1 Invention Patent (Pelloid extract toothpaste). The cumulative impact factor for the first author papers is over 18, and the Hirsch index is 6, according to ISI Web of Science, Core Collection, Thomson Reuters.

Also, during this period I was involved in 3 research grants involving the scientific area of the habilitation thesis (1 as a director).

Section I is centered on two research directions. The first research direction entitled "Framework for the development of pharmaceutical substances with therapeutic potential" focuses on the obtaining of new synthetic and semi-synthetic compounds with therapeutic potential, their physico-chemical and spectral characterization as well as the *in vitro* investigation to highlight the expected therapeutic action. Design, synthesis and characterization of new compounds were accomplished by using a different type of chemical reactions according to starting materials, reaction conditions, the desired molecule structure. Physico-chemical characterization was performed through molecular formula, molecular weight, solubilities in different solvents, yields and melting point determinations. The *in vitro* investigations involved the antioxidant and anti-inflammatory potential determination using various modern methods agreed by scientific literature.

The second research direction, "Continuous quest for pharmaceutical industrial process improvement", presents the results of the improving methods for the separation of active substances from nonconforming drugs in order to recover them due to their high cost. Also, we present the results obtained in the development, validation and application of new auxiliary substances for various pharmaceutical forms, so as to broaden the range of substances used at industrial level in drugs formulation.

The microparticles incorporating classical active substances obtaining, in order to improve their pharmacokinetic, pharmacological and pharmacotoxicological properties are also presented in this research direction. Last but not least, my contribution is also presented in terms of wastewater management. The wastes generated by pharmaceutical companies have increased concerns about environmental and human safety. These wastewaters containing secondary products, impurities, catalysts, solvents, etc. are a thorny issue for the pharmaceutical industry, which has to comply with "green chemistry" and "clean technologies" policies, in order to balance lower environmental impact with more sustainable and competitive drugs production.

Section II covers the development plans of scientific, professional and academic career which will focus on expanding the research directions.

Section III includes the list of references supporting the data presented in the habilitation thesis.

## REZUMAT

O educație de calitate pune bazele dezvoltării personale, reprezentând punctul de pornire al unei cariere profesionale de success. Pentru a avea o astfel de carieră este nevoie de un sistem de învățământ de înaltă calitate.

Schimbările profunde pe care le trăim la nivel social, economic, politic, cultural, tehnologic influențează și sistemul de învățământ. Pentru a face față noilor exigențe, cadrele didactice trebuie să fie bine pregătite, precum și într-o permanentă formare și dezvoltare pentru a putea transmite studenților, rezidenților, doctoranzilor o educație de calitate.

Teza de abilitare cu titlul “*Substanțe farmaceutice cu potențial terapeutic: caracterizarea și optimizarea tehnologiilor de obținere*”, reprezintă o imagine completă asupra devenirii mele profesionale și prezintă pe scurt cele mai importante cercetări în domeniul Farmaciei, pe parcursul celor aproape douăzeci de ani scurși de la finalizarea tezei de doctorat. Este un pas important în recunoașterea abilităților mele științifice, didactice și academic și dovedește că sunt capabilă să transfer eficient cunoștințele acumulate către generația următoare.

Totodată este un punct de plecare pentru viitoarea activitate de îndrumare a doctoranzilor în Domeniul Farmacie, care își doresc o aprofundare a activității de cercetare, după finalizarea studiilor universitare, prin realizarea unei teze de doctorat.

Teza este alcătuită conform recomandărilor Consiliul Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU) din trei secțiuni principale: **Secțiunea I** reprezentată de realizările științifice din perioada postdoctorală; **Secțiunea II** reprezentată de planurile de dezvoltare viitoare, care se vor axa pe continuarea direcțiilor menționate, dar și pe extinderea ariei de interes, în acord cu progresul științei; **Secțiunea III** reprezentată de lista referințelor bibliografice utilizate în teză.

În partea introductivă este prezentată o sinteză a activității profesionale și științifice, de la începutul carierei până în prezent. Activitatea didactică urmărește etapele evoluției profesionale, pornind de la preparator până la conferențiar și include cursuri și lucrări practice de “Industria Medicamentelor și Biotehnologii Farmaceutice” pentru studenții Facultății de Farmacie, seriile în limba română și engleză, cursuri și lucrări practice de “Management și Marketing Farmaceutic” pentru studenții Facultății de Farmacie, seriile în limba română și engleză și cursul opțional de “Oportunități în profesia de farmacist” pentru studenții Facultății de Farmacie, seriile în limba română. De asemenea, activitatea didactică a inclus ore de curs și laborator de “Utilaje și aparatură folosite în industria farmaceutică”, “Biotehnologii farmaceutice”, “Sinteze industriale (processe chimice fundamentale și processe tehnologice de sinteză a medicamentelor) în cadrul *Rezidențiatului de Industrie Farmaceutică și Cosmetică* la Facultatea de Farmacie Iași (în perioada 2004-2008), precum și ore de curs, lucrări practice și seminar de “Genetică și Farmacogenetică”, pentru masteranzii de la *Masteratul Biotehnologii medicale avansate* din cadrul U.M.F. “Grigore T. Popa” Iași (2009-2014).

Cercetarea din perioada postdoctorală s-a concretizat în peste 50 de lucrări științifice publicate *in extenso*, dintre care 17 sunt în reviste cotate ISI și 22 sunt indexate BDI, 5 cărți (3 ca prim-autor, 2 cărți co-autor) și 1 Brevet de Invenție (Pastă de dinți cu pelloid extract). Factorul

cumulat de impact pentru lucrările ca autor principal este peste 18, iar indicele Hirsch este 6 conform ISI Web of Science, Core Collection, Thomson Reuters.

De asemenea, în această perioadă am fost implicată în 3 granturi de cercetare, pe domeniile tezei de abilitare (1 în calitate de director).

*Secțiunea I* este centrată pe două direcții de cercetare. Prima direcție de cercetare intitulată *”Dezvoltarea substanțelor farmaceutice cu potențial terapeutic”* se axează pe obținerea de noi compuși de sinteză și de semi-sinteză cu potențial terapeutic, caracterizarea acestora precum și investigarea *in vitro* pentru evidențierea acțiunii terapeutice scontate.

Noile substanțe active au fost sintetizate prin diferite tehnici, iar structurile lor au fost confirmate prin metode fizico-chimice (determinarea formulei moleculare, a masei moleculare, a solubilităților în diverși solvenți, a randamentelor de reacție, a punctelor de topire) și spectrale (UV-VIS, IR, <sup>1</sup>H-RMN). Investigarea *in vitro* a presupus determinarea acțiunii antioxidante, apelând la metodele moderne agreeate de literatura științifică, precum și determinarea acțiunii anti-inflamatoare, utilizând teste *in vitro* relevante.

A doua direcție de cercetare, intitulată *”Preocupări continui pentru îmbunătățirea proceselor din industria farmaceutică”* prezintă rezultatele cercetărilor privind îmbunătățirea proceselor de separare a substanțelor active din forme farmaceutice neforme, cu scopul recuperării acestora. De asemenea, sunt prezentate rezultatele obținute în dezvoltarea, validarea și utilizarea de noi substanțe auxiliare pentru diverse forme farmaceutice, astfel încât să se lărgescă paleta de substanțe utilizate la nivel industrial în formularea medicamentelor. Obținerea de microparticule care înglobează substanțe active clasice cu scopul îmbunătățirii performanțelor farmacocinetice, farmacologice și farmacotoxicologice sunt de asemenea prezentate în această a doua direcție de cercetare. Nu în ultimul rând, sunt prezentate contribuțiile mele în ce privește managementul apelor industriale uzate, rezultate în urma proceselor tehnologice de obținere a medicamentelor. Aceste ape industriale uzate ce conțin produși secundari, impurități, catalizatori, solvenți etc. reprezintă o problemă spinoasă pentru industria farmaceutică, ce trebuie să se conformeze politicilor de *”green chemistry”*, de utilizare a *”tehnologiilor curate”*, pentru a nu polua mediul și în același timp să producă competitiv medicamente.

*Secțiunea II* cuprinde planurile de evoluție și dezvoltare a carierei științifice, profesionale și academice care continua și extinde direcțiile de cercetare.

*Secțiunea III* include lista referințelor bibliografice care susțin datele prezentate în teza de abilitare.