



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY IASI

HABILITATION THESIS

ABSTRACT

Associate professor Maria Andreia Corciovă, PhD

2019



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF
MEDICINE AND PHARMACY IASI

Compounds of pharmaceutical interest and multifunctional systems: analysis and characterization

**- Habilitation thesis -
Abstract**

Associate professor Maria Andreia Corciovă, PhD

2019

REZUMAT

Societatea modernă necesită un sistem de educație de calitate înaltă. Prin natura ei, profesia didactică presupune o permanentă formare și dezvoltare a cadrului didactic, astfel încât acesta să poată oferi celui care învață o perspectivă comprehensivă asupra domeniului predat. Teza de abilitare prezintă pe scurt cele mai importante cercetări din evoluția cadrului didactic, după acordarea titlului de doctor, fiind un pas important în recunoașterea abilităților științifice, didactice și academice ale candidatului. În același timp, reprezintă un punct de plecare în activitatea de îndrumare a celor care își doresc o aprofundare a activității de cercetare, după finalizarea studiilor universitare, prin realizarea unei teze de doctorat. Astfel, lucrarea de față își propune o sinteză a activităților de cercetare și didactice din perioada postdoctorală, punând accent pe direcțiile din domeniul cercetării științifice.

Teza de abilitare intitulată “*Compuși de interes farmaceutic și sisteme multifuncționale: analiză și caracterizare*” este alcătuită conform recomandărilor Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU) și cuprinde principalele direcții de cercetare, alături de un plan de evoluție și dezvoltare a carierei academice, fiind structurată în trei secțiuni principale.

Secțiunea I cuprinde o scurtă prezentare a activității științifice din perioada postdoctorală.

Secțiunea II prezintă proiectele viitoare referitoare la activitatea științifică, profesională și academică.

Secțiunea III enumeră referințele bibliografice utilizate în teză.

Secțiunile sunt precedate de o sinteză a activității profesionale și științifice, de la începutul carierei până în prezent, punând accentul pe perioada postdoctorală. Activitatea didactică urmărește etapele evoluției profesionale, pornind de la preparator până la conferențiar și include cursuri și lucrări practice de *Analiza medicamentului* și *Legislație și deontologie farmaceutică* pentru studenții Facultății de Farmacie, seriile în limba română și engleză, și a studenților din cadrul secției Asistenți Farmacie. De asemenea, activitatea didactică include ore în cadrul programelor de rezidențiat, specializările *Farmacie clinică* și *Laborator farmaceutic* și în cadrul masterului de *Biotehnologii medicale avansate* al Facultății de Bioinginerie Medicală.

Cercetarea din perioada postdoctorală s-a concretizat în peste 50 de lucrări științifice publicate *in extenso*, dintre care 24 sunt în reviste cotate ISI și 15 sunt indexate BDI, 4 cărți (1 ca prim-autor), 4 capitole (1 ca prim-autor). Factorul de impact pentru lucrările autor principal este peste 10, iar indicele Hirsch este 7 conform ISI Web of Science, Core Collection, Thomson Reuters. De asemenea, în această perioadă am fost implicată în patru granturi de cercetare, dintre care două pe domeniile tezei de abilitare (1 în calitate de director).

Secțiunea I este centrată pe trei direcții de cercetare. Prima direcție de cercetare intitulată „*Cercetări privind design-ul și caracterizarea unor sisteme multifuncționale pe bază de ciclodextrine*” continuă studiile din cadrul tezei de doctorat, axându-se pe tehnica încapsulării în ciclodextrine în vederea îmbunătățirii calităților biofarmaceutice ale unor substanțe din diferite clase și de diferite origini (naturală, semisintetică, sintetică), cu o solubilitate scăzută în apă. Deoarece ciclodextrinele sunt recunoscute a îmbunătăți proprietățile farmaceutice ale substanțelor, în special solubilitatea, viteza de dizolvare, stabilitatea și implicit biodisponibilitatea, printre ciclodextrinele utilizate se numără: beta-ciclodextrina, dar și unii

derivați, cum ar fi hidroxipropil-beta-ciclodextrina, sulfat-beta-ciclodextrina, sulfobutil eter-beta-ciclodextrina, monoclorotriazinil-beta-ciclodextrina. Compușii de incluziune au fost sintetizați prin diferite tehnici și apoi caracterizați prin aplicarea unor metode moderne de analiză, cum ar fi cele spectroscopice, cromatografice, termice. De asemenea, s-a realizat studiul cineticii de dizolvare a compușilor de incluziune comparativ cu substanța părinte, *in vitro*, în aceleași condiții testându-se și activitățile antimicrobiană și antioxidantă a compușilor de incluziune, rezultatele confirmând eficiența încapsulării, prin îmbunătățirea calităților biofarmaceutice ale substanțelor cercetate.

A doua direcție de cercetare intitulată „*Cercetări privind analiza produselor farmaceutice și a compușilor bioactivi naturali*” prezintă pe de o parte unul dintre cele mai importante aspecte ale activității din domeniul farmaceutic și anume controlul calității produsului farmaceutic și pe de altă parte, evaluarea calitativă și cantitativă a unor compuși din produse naturale. Alegerea metodei de analiză potrivită este o provocare pentru orice farmacist analist, care va trebui să țină cont de cunoștințele sale legate de proprietățile fizico-chimice ale probei analizate, parametrii de calitate corespunzători fiecărei forme farmaceutice, posibilitățile laboratorului în care lucrează, etc. Astfel, în această parte am dezvoltat, validat și aplicat diferite metode de analiză (UV-Vis, SAA, HPLC), pentru cuantificarea unor substanțe active din produse farmaceutice atât de tip medicament, cât și supliment alimentar. În cazul probelor naturale s-au utilizat: spectroscopia UV-Vis (analiza totalului polifenolic, a totalului flavonoidic și a acizilor polifenolcarboxilici totali), HPLC-DAD și HPLC-DAD-MS (analiza polifenolilor), LC-MS (analiza flavonelor metoxilate, a fitoestrogenilor, a sterolilor). Metodele aplicate s-au dovedit a fi simple, precise și rezultatele obținute au demonstrat aplicabilitatea lor în analiza substanțelor din diferite matrici.

Ca o continuare a cercetărilor, din dorința de a îmbina domeniul plantelor medicinale cu cel de obținere a unor sisteme nanoparticulate cu un important potențial în dezvoltarea de agenți terapeutici, a treia direcție de cercetare se intitulează „*Cercetări privind design-ul și caracterizarea diferitelor nanoparticule de argint, obținute prin intermediul plantelor*”. Astfel, a fost studiată posibilitatea utilizării unor extracte din plante în vederea sintezei de nanoparticule, biomoleculele prezente în acestea având un rol atât în procesul de reducere și obținere a nanoparticulelor, cât și în cel de stabilizare. De asemenea, confirmarea obținerii nanoparticulelor s-a realizat prin diverse metode de analiză, cum ar fi UV-Vis, FTIR, EDX, DLS și TEM. Pentru a studia posibilele activități biologice ale nanoparticulelor sintetizate, s-au determinat activitățile antioxidantă și antimicrobiană, comparativ cu extractele inițiale. Rezultatele au demonstrat că, utilizarea extractelor din plante reprezintă o metodă simplă, ieftină și eco-friendly, cu un potențial important în dezvoltarea de agenți terapeutici.

Secțiunea II cuprinde planurile de evoluție și dezvoltare a carierei științifice și academice care se vor axa pe continuarea direcțiilor menționate, dar și pe extinderea ariei de interes, în acord cu progresul științei.

Secțiunea III include lista referințelor bibliografice care susțin datele prezentate pe parcursul tezei de abilitare.

ABSTRACT

Modern society requires a high-quality education system. The teaching profession involves a permanent training and improvement of the teacher so that he/she can provide the learner with a comprehensive perspective on the subject being taught. The habilitation thesis summarizes the most important researches in the evolution of the teacher after being awarded the doctoral title. It is an important step in recognizing the candidate's scientific, teaching and academic/organizational abilities. At the same time, it is a starting point for the guidance of those who want to expand their research activity by preparing a PhD thesis, after obtaining a bachelor's degree. Thus, this paper presents a synthesis of the research and didactic activities from the postdoctoral period, which will emphasize the research directions.

The habilitation thesis entitled "*Compounds of pharmaceutical interest and multifunctional systems: analysis and characterization*" 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 a brief presentation of the postdoctoral scientific achievements.

Section II presents future projects regarding the scientific, professional and academic areas.

Section III includes the list of references used in the thesis.

The sections are preceded by a synthesis of the professional and scientific activities, focusing on the postdoctoral period. The didactic activity follows the steps of professional development, from research assistant to associate professor, and includes courses and practical lessons of *Drug analysis* and *Pharmaceutical Legislation and Deontology* for Pharmacy students in the Romanian and English teaching sections and for Pharmacy Assistance Program students. The didactic activity also included courses and practical lessons in residency programs, *Clinical Pharmacy* and *Pharmaceutical Laboratory* specialties and in the *Advanced Biotechnology Master* of the Faculty of Medical Bioengineering.

Scientific accomplishments of the postdoctoral period include over 50 scientific papers published *in extenso*, of which 24 are found in ISI quoted journals and 15 are BDI indexed, 4 books (1 as the first author), 4 chapters (1 as the first author). The impact factor for first author papers is over 10 and the Hirsch index is 7, according to ISI Web of Science, Core Collection, Thomson Reuters. During this period, I also took part in four research grants, two of them involving the scientific area of the habilitation thesis (1 as a director).

Section I is focused on three research directions. The first research direction entitled "*Research on the design and characterization of some multifunctional systems based on cyclodextrins*" continues the doctoral studies using cyclodextrin encapsulation to improve biopharmaceutical qualities of substances from different classes of compounds and of different origins (natural, semisynthetic, synthetic), all having a low water solubility. Since cyclodextrins are recognized to improve pharmaceutical properties of substances, particularly the solubility, dissolution rate, stability and, implicitly, bioavailability, among the used cyclodextrins were the following: beta-cyclodextrin and some derivatives such as hydroxypropyl beta-cyclodextrin, sulfated beta-cyclodextrin, sulfobutyl ether-beta-cyclodextrin, monochlorotriazinyl-beta-cyclodextrin. The inclusion compounds were synthesized by various techniques and then

characterized by applying modern methods of analysis (spectroscopic, chromatographic, thermal). Moreover, the dissolution kinetics, the antimicrobial and antioxidant tests of the inclusion compounds were carried out *in vitro* in comparison with the parent compounds, the results confirming the efficiency of the encapsulation through the improvement of biopharmaceutical qualities of the investigated substances.

The second research direction, entitled “*Research on the analysis of pharmaceutical products and natural bioactive compounds*” presents, on the one hand, one of the most important aspects of the pharmaceutical activity, namely the quality control of pharmaceutical products and on the other hand, the qualitative and quantitative evaluation of some compounds from natural products. Finding the suitable method of analysis is a challenge for any pharmacist who will need to take into account his knowledge regarding the physico-chemical properties of the sample, the appropriate quality parameters for each pharmaceutical form, the equipment of the laboratory they are working in, etc. Thus, we developed, validated and applied various methods of analysis (UV-Vis, AAS, HPLC) for the quantification of active substances found in different medicines and food supplements. For samples of natural origin, UV-Vis spectroscopy (total polyphenols, total flavonoids and total polyphenol carboxylic acids analyses), HPLC-DAD and HPLC-DAD-MS (analysis of polyphenols), LC-MS (analysis of methoxylated flavones, phytoestrogens, sterols) were used. The applied methods have proved to be simple, inexpensive and accurate and the obtained results have shown that they can be applied for the analysis of substances from different matrices.

As continuation of research, given the desire to combine the medicinal plant area of study with that of nanoparticle systems with important potential in the development of therapeutic agents, the third research direction is entitled “*Research on the design and characterization of different plant-mediated silver nanoparticles*”. Therefore, the possibility of using plant extracts for nanoparticles synthesis was studied. Biomolecules found in such extracts participate in the process of reduction and production of nanoparticles, also acting as stabilizers. The successful synthesis of nanoparticles was confirmed by various analytical methods, such as UV-Vis, FTIR, EDX, DLS and TEM. In order to study potential biological activities of the synthesized nanoparticles, the antioxidant and antimicrobial activities were tested in comparison with the initial extracts. Results have shown that the use of plant extracts represents a simple, cheap and eco-friendly synthesis method with important significance for the development of therapeutic agents.

Section II contains the development strategies for the scientific and academic career which will focus on the continuation of the mentioned directions, but also on the extension of the area of interest in agreement with the progress of science.

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