

# TEZĂ ABILITARE

## ABORDĂRI INTERDISCIPLINARE ÎN ANALIZA, EVALUAREA ȘI DEZVOLTAREA PRODUSELOR DE SĂNĂTATE

CONF. DR. SIMONA MIREL

### REZUMAT

Prezenta teză de abilitare prezintă cele mai importante rezultate ale cercetării științifice, profesionale și academice obținute după susținerea tezei de doctorat, în vederea obținerii atestatalului de abilitare. Teza este structurată în două părți, sintetizând principalele realizări în activitatea științifică și academică, precum și direcțiile de dezvoltare preconizate.

Întreaga activitate științifică și didactică s-a derulat în domeniul științelor farmaceutice, iar cercetarea științifică a fost realizată în două planuri, în contextul evoluției profesionale și a specificului disciplinelor în cadrul cărora mi-am desfășurat activitatea în ultimii 22 de ani. Astfel, după finalizarea tezei de doctorat (1999), activitatea de cercetare s-a axat pe continuarea și dezvoltarea experienței și cunoștințelor acumulate în timpul studiilor doctorale în domeniul metodelor de analiză. După 2008, activitatea a fost orientată spre o nouă direcție de cercetare, vizând specificul disciplinei în care activez în prezent, respectiv evaluarea și dezvoltarea unor dispozitive medicale, studiile întreprinse abordând însă și aplicarea metodelor analitice în acest domeniu.

În teză am prezentat cele mai relevante rezultate ale activității științifice, obținute printr-o abordare multidisciplinară a direcțiilor de cercetare.

Primul capitol prezintă cercetările efectuate în domeniul electrochimiei prin utilizarea și dezvoltarea metodelor analitice, în special a metodelor electroanalitice (voltametria ciclică, cu baleiaj liniar de potențial sau voltametria puls diferențială). Contribuțiile personale au vizat dezvoltarea de senzori electrochimici, proceduri de modificare a suprafeței electrozilor și caracterizarea electrochimică a electrozilor modificați în scopul valorificării lor pentru determinări cantitative. Metodele dezvoltate sunt simple, rapide, sensibile având și avantajul numeroaselor aplicații în analiza biomedicală, farmaceutică și de mediu.

Încadrându-se acestei teme, primul subcapitol prezintă cercetări efectuate prin dezvoltarea unor metode electroanalitice în scopul analizei unor compuși de interes farmaceutic. Astfel, a fost studiat comportamentul electrochimic al paracetamolului și acidului ascorbic prin voltametrie pe electrozi pastă de carbon, care au fost fabricați, caracterizați și utilizați pentru detecția și dozarea acestor substanțe din forme farmaceutice ca atare sau în combinații, metoda propusă permițând dozarea acestora și din forme efervescente. Rezultate au fost comparate cu cele obținute prin metoda spectrofotometrică.

O altă cercetare a propus metoda voltametrică utilizând diferiți electrozi pentru determinarea cantitativă a unor fenotiazine (maleat de promazină, maleat de prometazină și levomepromazină). Metoda a fost aplicată pentru determinarea acestora în produse farmaceutice, fiind rapidă, exactă și reproductibilă.

De asemenea, pornind de la caracterizarea electroanalitică a rutozidei, a fost elaborată o metodă electrochimică de determinare a compusului flavonoidic. Metoda cantitativă propusă a

fost validată prin metoda profilului de exactitate și a fost aplicată la determinarea compusului activ din comprimate, prezentând avantajul lipsei interferenței excipienților de condiționare.

Teza prezintă și rezultatele obținute prin caracterizarea electrochimică a unor compuși naturali cu proprietăți antioxidante. Astfel, a fost evaluată capacitatea antioxidantă totală a unor extracte vegetale obținute din fructele de Aronia melanocarpa și Vaccinium myrtillus, respectiv fructele, florile și frunzele de Crataegus monogyna. Interesul pentru analiza acestor plante este motivat de acțiunea farmacologică recunoscută a principiilor active care, în mare parte, ar putea fi explicată prin activitatea antioxidantă a constituenților. În toate cazurile s-au stabilit și optimizat parametrii de lucru, s-au determinat potențialele de electrod caracteristice, domeniile de liniaritate ale răspunsului, utilizându-se diferite tehnici voltametrice și diferiți electrozi. Conform datelor obținute, extractul din fructele de Aronia melanocarpa are o capacitate antioxidantă dublă față de cea a extractului din fructe de Vaccinium myrtillus, ambele constituind însă o sursă importantă de fitocompuși cu proprietăți antioxidante. În cazul studiului privind extractele de Crataegus, metodele propuse pentru estimarea electroanalitică a eficacității antioxidante au pus în evidență corelația între proprietățile redox ale antioxidantilor fenolici și activitatea lor antioxidantă: cu cât compusul are un potențial de oxidare mai mic, cu atât eficacitatea sa antioxidantă crește. S-a evidențiat descreșterea capacității antioxidante a celor trei flavonoide importante în ordinea: cvercetol > rutozidă > vitexin-4'-ramnozidă.

Ultimul subcapitol al cercetărilor electrochimice face legătura între preocupările privind metodele analitice și noua direcție de cercetare privind dispozitivele medicale.

Cunoștințele și abilitățile dobândite în domeniul electrochimiei au fost reluate și aplicate într-un studiu care și-a propus obținerea, caracterizarea și validarea unor senzori cu aplicații în domeniul biomedical. Cercetarea și-a propus obținerea și utilizarea unor electrozi serografiați (screen-printed electrode) modificați cu grafene la detecția 8-hidroxi-2'-deoxiguanozinei (8-OHdG) - un biomarker prezent în diverse afecțiuni (ex: cancer, diabet). Electrocul obținut a fost caracterizat electrochimic, performanțele sensorului fiind comparate cu cele ale electrodului nemodificat. Electrocul modificat cu grafene a prezentat un răspuns electrochimic mai bun, evidențiind un domeniu liniar mai larg, o limită inferioară de detecție și o sensibilitate de patru ori mai mare decât cea a electrodului nemodificat. Senzorul a fost utilizat cu rezultate bune la detectarea 8-OHdG nu doar în soluții standard de laborator, ci și în medii biologice (salivă umană), dovedind aplicabilitatea electrodului modificat în analiza probelor reale.

Teza prezintă în continuare principalele rezultate ale studiilor realizate în ultimii 10 ani în domeniul devenit prioritar ca interes (științific și didactic), cel al dispozitivelor medicale. Cercetarea în domeniul dispozitivelor medicale necesită o abordare complexă, multidisciplinară, implicând cunoașterea aspectelor biomedicale, precum și a progreselor tehnologice în scopul propunerii sau optimizării unor produse din această categorie, dar și înțelegerea implicațiilor privind complianța și siguranța lor pentru utilizatori.

Astfel, în capitolul doi al tezei au fost incluse studii privind o categorie importantă de dispozitive medicale: pansamentele moderne (cele hidroactive - utilizate în terapia umedă a plăgii). Alegerea pansamentului adecvat pentru plagă este condiția esențială în vederea cicatrizării acesteia, de aceea este necesară atât o înțelegere a procesului de refacere tisulară cât și cunoașterea compoziției și proprietăților pansamentelor disponibile.

Primele cercetări realizate au vizat evaluarea in vitro a unor pansamente hidrocoloide disponibile azi pe piața medico-farmaceutică din punct de vedere al proprietăților fizico-chimice care influențează capacitatea lor de a gestiona exudatul și încercarea de corelare a acestor proprietăți cu comportamentul lor clinic. Testele efectuate în conformitate cu standardele în vigoare au evidențiat diferențe între pansamente analizate (date de compoziția și structura lor diferită), sugerând însă eficacitate în tratamentul plăgilor cronice în faza de granulație cu exudat

moderat și epitelizare. Cercetările au abordat și evaluarea in vitro a activității antimicrobiene a unor pansamente cu argint asupra unor agenți patogeni implicați frecvent în infecția plăgii (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella albicans*, *Candida albicans*). Pentru investigarea factorilor care pot influența activitatea antibacteriană au fost alese pansamente diferite din punct de vedere a formei și conținutului de argint, precum și a structurii materialelor suport, încercându-se corelarea proprietăților antibacteriene (determinate prin metoda difuzometrică) cu eliberarea argintului din pansamente (determinat prin spectrometrie de masă cu plasmă cuplată inductiv). Rezultatele au sugerează că diferențele observate pot fi explicate prin cantitatea de argint eliberată din pansament, care este influențată de structura polimerului suport.

O altă direcție de cercetare având ca temă pansamentele a constituit-o dezvoltarea și optimizarea unor noi pansamente de tip hidrogel, respectiv chitosan incorporând compuși bioactivi (extracte vegetale) cu potențial rol cicatrizant și antibacterian. Cercetările au vizat obținerea formulărilor adecvate și evaluarea lor in vitro și in vivo. În primele cercetări am optat pentru formularea unor pansamente tip hidrogel ținând seama de faptul că hidrogelurile permit înglobarea extractelor apoase sau alcoolice și permit cedarea principiilor active. Au fost propuse pansamente incorporând extracte de frunze de rosmarin (*Rosmarinus officinalis*), flori de coada șoricelului (*Achillea millefolium*) și flori de gălbenele (*Calendula officinalis*), extracte cunoscute atât pentru acțiunea lor antimicrobiană cât și pentru cea cicatrizantă. Formulările obținute au fost evaluate, realizându-se determinări specifice (determinarea pH-ului, a capacității de întindere și a vâscozității de structură, controlul consistenței și analiza de textură), care au fost analizate comparativ cu formularea fără extract vegetal. Testarea activității antimicrobiene a extractelor utilizând metoda difuzimetrică s-a realizat pe trei tulpini bacteriene (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) și o tulpină de funghi (*Candida albicans*), observându-se o activitate semnificativă în cazul formulării conținând amestecul celor trei extracte.

Alte cercetări au abordat dezvoltarea filmelor pe bază de chitosan încărcate cu compuși bioactivi (utilizându-se un extract alcoolic concentrat dintr-un amestec de *Plantago lanceolata*, *Arnica montana*, *Tagetes patula*, *Symphytum officinale*, *Calendula officinalis* și *Geum urbanum*). Acest nou potențial material de pansament a fost obținut și optimizat utilizând planuri experimentale prin abordarea „calității prin design” (QbD – Quality by Design). Au fost realizate studii in vitro pentru determinarea totalului polifenolic și a caracteristicilor fizice (grosime, opacitate, solubilitate, proprietăți de hidratare, analiză de textură) ale filmelor chitosan, precum și pentru evaluarea activității antibacteriene asupra germenilor patogeni *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* și *Pseudomonas aeruginosa*. Cercetările au fost completate prin evaluarea in vivo a filmului propus, rezultatele fiind comparate cu cele obținute utilizând formularea fără componenta potențial activă și cu cele obținute prin aplicarea unui produs comercial uzual, disponibil în farmacii. Performanța in vivo a fost evaluată conform modelului experimental de plăgi cronice pe fond de diabet zaharat, punând în evidență favorizarea reepitelizării și accelerarea procesului de vindecare, argumentând potențialul unor astfel de pansamente în tratamentul unor plăgi cronice, dificile.

Rezultatele cercetărilor întreprinse după obținerea titlului de doctor au fost publicate în 44 de lucrări științifice in extenso, dintre care 36 de lucrări științifice ISI și BDI (dintre care 26 articole în calitate de autor principal). Conform bazei de date Web of Science, indicele Hirsch este 9.

Activitatea de cercetare s-a materializat și prin participarea la proiecte științifice, având calitatea de membru în echipa de cercetare în 6 granturi obținute prin competiție (dintre care unul internațional) și responsabil de proiect din partea UMF (1 grant).

Teza prezintă succint și activitatea didactică desfășurată în cadrul Facultății de Farmacie a Universității de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, în cadrul disciplinei de Chimie Analitică (1999-2007), respectiv Produse tehnico-medicale (începând cu anul universitar 2007/2008), denumirea actuală a disciplinei fiind Dispozitive medicale. Practică farmaceutică.

Dincolo de pregătirea și susținerea de cursuri și lucrări practice (implicând și elaborarea și publicarea cărților de specialitate - în cadrul ambelor discipline), organizarea și dezvoltarea noii discipline a constituit o provocare și o consider principala realizare profesională. Reorganizarea și actualizarea cursului de Dispozitive medicale și a celui de Produse protetice, introducerea lucrărilor practice de Dispozitive medicale și propunerea de cursuri postuniversitare cu tematică din acest domeniu are ca scop facilitarea înțelegerii și conștientizării de către studenți (și farmaciști!) a impactului pe care aceste produse de sănătate le au asupra stării de sănătate a populației și îmbunătățirea calității vieții.

De asemenea, o activitate - și responsabilitate - importantă o constituie coordonarea organizării și desfășurării stagiilor de practică profesională de specialitate pentru toți studenții Facultății de Farmacie. Elaborarea ghidurilor de practică, implicarea în perfectarea și diversificarea parteneriatelor de practică, precum și coordonarea (în calitate de manager de proiect) a proiectului POCU *“FARMAPract-activități integrate de practică și orientare profesională pentru specializările Farmacie, Nutriție și Dietetică”* sunt alte aspecte și argumente ale implicării academice.

Activitatea a fost apreciată prin acordarea Premiului pentru excelență didactică - Facultatea de Farmacie (Zilele UMF “Iuliu Hațieganu”, 2020).

Ultima parte a tezei prezintă planul de dezvoltare a carierei universitare pe plan științific și didactic.

Strategia de dezvoltare a carierei științifice va aborda două domenii principale, ambele vizând aplicabilitatea în domeniul dispozitivelor medicale. Astfel, cunoștințele și experiența în domeniul chimiei analitice vor sta la baza preocupărilor în vederea dezvoltării unor biosenzori pentru diagnostic și monitorizarea tratamentului prin incorporarea în dispozitive medicale moderne (“Point-of-care”) necesare analizei biomedicale noninvazive/miniminvazive, destinate utilizării la patul bolnavului sau a unor dispozitive de autotestare. Astfel, o temă de interes o constituie și dezvoltarea și optimizarea unor senzori utilizați pentru detecția biomarkerilor specifici unor patologii cu implicații pentru starea de sănătate a populației. Cercetările vor viza și aspecte privind evaluarea unor dispozitive medicale, în special privind siguranța și complianța acestora, aspecte importante în contextul dezvoltării explozive a acestui segment de piață al produselor de sănătate disponibile în farmacii.

Toate aceste cercetări vor putea fi realizate prin continuarea colaborării cu colegii din disciplină, facultate, universitate sau echipe de cercetare din alte instituții, dar și prin dezvoltarea unor noi colaborări multidisciplinare.

O preocupare permanentă va rămâne actualizarea și modernizarea activităților și materialelor didactice în conformitate cu standardele europene și cu cerințele concrete și actuale ale profesiei.