

TEZA DE ABILITARE

ABORDĂRI ANALITICE AVANSATE BAZATE PE SPECTROMETRIE DE MASĂ DE ÎNALTĂ REZOLUȚIE – CERCETĂRI ȘI CONTRIBUȚII ÎN DOMENIUL FARMACEUTIC

REZUMAT

Prezenta teză de Abilitare, însumează cele mai importante rezultate ale cercetării științifice, profesionale și academice din ultimii 10 ani, după obținerea titlului de doctor. Teza de Abilitare este structurată conform recomandărilor Consiliului Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (CNATDCU), în mai multe părți distincte: realizări științifice, profesionale și academice, plan de dezvoltare a carierei, concluzii generale și referințe bibliografice.

Activitatea mea științifică și didactică s-a derulat în domeniul științelor farmaceutice, fiind dezvoltată pe trei direcții. Astfel, după obținerea titlului de doctor (2012), activitatea de cercetare în domeniul toxicologiei a fost continuată prin implementarea în laboratorul de Cromatografie din cadrul Centrului de Cercetare MoRAS, Universitatea ‘Dunărea de Jos’ din Galați a unor metode pentru analiza reziduurilor compușilor farmaceutici și pesticidelor din mediu. Începând cu 2013, activitatea de cercetare a fost orientată și spre noi direcții, pe de o parte vizând toxicologia medico-legală, domeniu în care activez și în prezent în calitate de chimist principal, iar pe de altă parte îndreptată către fitochimie, prin dezvoltarea de noi abordări analitice pentru evaluarea profilului chimic și activității biologice al extractelor vegetale. A treia direcție de cercetare vizează chimia terapeutică și se referă la dezvoltarea de metode bazate pe spectrometria de masă pentru confirmarea structurală a compușilor farmaceutici noi.

În prima secțiune a tezei este inclusă o scurtă prezentare a evoluției carierei academice și științifice. Sunt surprinse contribuțiile proprii în coordonarea cercetării studenților și vizibilitatea academică. Secțiunea prezintă totodată implicarea mea în diferite proiecte de cercetare. Rezultatele obținute în domeniul cercetării științifice au la baza atât experiența științifică acumulată în activitatea academică dar și experiența profesională de 18 ani în toxicologia medico-legală, precum și, dubla specializare în domeniul Inginerie (Chimia și Ingineria Produselor Alimentare) și Farmacie.

În parte a doua a primei secțiuni a tezei de abilitare, referitoare la rezultatele activității mele de cercetare, sunt prezentate o serie de aplicații a unor tehnici analitice avansate utilizând spectrometria de masă de înaltă rezoluție în tandem (HRMS-MS), cuplată cu cromatografia de lichide de ultra-

Școala doctorală de Științe Biomedicale

performanță (UHPLC). Contribuția mea în aceste studii interdisciplinare nu s-a limitat la analiza instrumentală, ci a inclus și găsirea de noi abordări în procesarea datelor analitice precum și interpretarea acestora în contextul domeniului de studiu. Metodele dezvoltate au fost aplicate cu succes în:

- analiza noilor substanțe psihoactive (NSP) și a metaboliților acestora în probe biologice;
- analiza reziduurilor de compuși farmaceutici și pesticide nereglementate în probe de apă de suprafață;
- elucidarea profilului chimic și caracterizarea unor compuși bioactivi naturali din plante;
- confirmarea structurală a unor compuși nou sintetizați în domeniul chimiei terapeutice.

Astfel, în contextul dificultăților analitice în identificarea și probarea consumului de noi substanțe psihoactive (NSP) datorate lipsei de standarde analitice sau a librărilor spectrale pentru confirmarea structurală, precum și a informațiilor limitate cu privire la metabolismul acestora, am dezvoltat o metodă de analiză bazată pe tehnica UHPLC-HRMS-MS care permite, printr-o abordare post-target, identificarea cu acuratețe a moleculelor țintă și confirmarea structurală fără standarde analitice. Într-un studiu comparativ realizat împreună cu Institutul Național de Medicină Legală ‘Mina Minovici’, metoda a fost aplicată pentru identificarea și confirmarea în probe biologice a catinonelor sintetice: α -pirolidinovalerofenonă (α -PVP), 3,4-metilenedioxipirovaleronă (MDPV) și 3,4-metilendioxi-pirolidinobutirofenonă (MDPBP) și a metaboliților acestora. În ceea ce privește ultimii 2 compuși, consumul acestora a fost raportat pentru prima dată în România prin publicarea studiului.

Cu ocazia proiectului de post-doctorat (2014-2015), am aplicat tehnica UHPLC-HRMS-MS în dezvoltarea unei multi-metode pentru analiza simultană a 67 compuși farmaceutici și antifungice pentru cuantificarea reziduurilor în ape de suprafață. Studiul, publicat în 2014 într-un jurnal de prestigiu, a vizat bazinul Dunării de Jos și a fost unul din cele mai cuprinzătoare la momentul publicării. Numărul mare de citări acumulate, demonstrează că rămâne un studiu de referință și în momentul prezent. Metoda a fost aplicată și pentru alte cursuri de apă din România, și adaptată pentru probe de miere colectate din diferite zone din țară după, întrucât mierea este cunoscută ca un indicator al poluării mediului.

Începând cu 2019, prin colaborarea interdisciplinară cu Universitatea de Medicină și Farmacie ‘Carol Davila’ București și Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Tehnologii Criogenice și Izotopice ICSI Râmnicu Vâlcea, am abordat un alt domeniu de cercetare și anume fitochimia. Am dezvoltat o abordare nouă în analiza profilului chimic al unor extracte de plante prin tehnica UHPLC-HRMS-MS în mod vDIA (achiziție independentă de date), ceea ce a permis analiza non-target simultan cu analiza de confirmare structurală a unor compuși bioactivi. În urma acestor studii au fost

Școala doctorală de Științe Biomedicale

publicate 4 articole ISI în jurnale prestigioase și totodată a fost încheiat un colectiv de cercetare interdisciplinar.

Cercetările recente au vizat domeniul chimiei terapeutice și se referă la confirmarea structurii unor noi derivați de izoniazidă, prin analiză HRMS-MS cu identificarea tiparelor de fragmentare.

Întreaga mea activitate de cercetare după susținerea tezei de doctorat s-a materializat prin publicarea a 18 articole ISI în jurnale naționale și internaționale de prestigiu, unele cotate Q1 sau Q2, publicarea a 4 capitole de carte și 6 articole BDI, prin participarea la conferințe naționale și internaționale, precum și prin participarea la 6 proiecte științifice: proiectul de post-doctorat și membru în echipa de cercetare în 5 granturi obținute prin competiție (dintre care 4 internaționale).

Secțiunea a doua a tezei descrie planurile de evoluție și dezvoltare a carierei profesionale, științifice și academice, vizând pe de o parte integrarea rezultatelor cercetării în materiale educaționale, iar pe de altă parte abordarea de noi subiecte de cercetare de interes în domeniul farmaceutic. Noile direcții abordate vor fi axate pe: analiza efectelor fitoterapiei asupra diferitelor patologii prin teste *in vitro* (de exemplu, determinarea capacității de inhibiție enzimatică) și *in vivo* (teste folosind pești din specia *Danio rerio*), studii de toxicologie și evaluarea riscului pentru suplimente alimentare, studii de bioacumulare a unor poluanți emergenți în mediul acvatic, precum și studii asupra unor compuși farmaceutici noi.