

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
FACULTATEA DE FARMACIE**

TEZĂ DE ABILITARE

Conf. univ. dr. Ion MIRCIOIU

2022

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE CRAIOVA
FACULTATEA DE FARMACIE**

**CONTRIBUȚII ȘTIINȚIFICE LA
DEZVOLTAREA UNOR MEDICAMENTE
ROMÂNEȘTI GENERICE ȘI
INVESTIGAREA BIOECHIVALENȚEI CU
PRODUSELE DE REFERINȚĂ**

Conf. univ. dr. Ion MIRCIOIU

2022

Rezumat

Teza de abilitare intitulată “**CONTRIBUȚII ȘTIINȚIFICE LA DEZVOLTAREA UNOR MEDICAMENTE ROMÂNEȘTI GENERICI ȘI INVESTIGAREA BIOECHIVALENȚEI CU PRODUSELE DE REFERINȚĂ**” este alcătuită din trei secțiuni, conform recomandărilor CNATDCU și a legislației naționale. Ea cuprinde principalele realizări obținute în activitatea profesională, academică și de cercetare, de la obținerea titlului de Doctor în Științe Medicale, specializarea Farmacie, în anul 2006.

Prima parte reprezintă o evaluare cronologică a activităților profesionale, academice și științifice, desfășurată în această perioadă în timp ce a doua parte tratează realizările științifice și planul de dezvoltare.

Parcursul profesional

În străinătate - *Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker 2000 – 2001*

Activitatea de cercetare am început-o în cadrul institutului Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker din Frankfurt. Am participat la două proiecte majore de evaluare a formelor farmaceutice existente pe piața germană și anume formele farmaceutice cu Propranolol (*H Potthast, I Mircioiu, H Moeller - Propranolol Preparate, Biopharmazeutische Charakterisierung - Pharmazie 8.146(2001) 28-32;*); și formele farmaceutice cu Diclofenac (*H Potthast, I Mircioiu, B Bastian und H Möller, Eschborn Biopharmazeutische Charakterisierung von Diclofenac-Präparaten Pharm. Ztg. Nr. 45, 146. 2001*). În timpul stagiului mi-am perfecționat **cunoștințele de limba germană**, acceptarea mea în institut fiind condiționată de de certificarea Zdaf obținută anterior.

Discipline, școli, instituții înființate, laboratoare.

Experința din Germania și legăturile formate îmi permit să înființez în țară **laboratoare de cercetare**: - Biopharmacy and Pharmacol Res S.A, laborator biofarmacie și bioanalitică; Facultatea de Farmacie Universitatea de medicina si Farmacie, Carol Davila Bucuresti, Catedra de farmacologie, laborator bioanalitică; Institutul Cantacuzino, laborator bioanalitic.

În cadrul acestor laboratoare, se formează școli:

- Școala de Biofarmacie,
- Școala de Separatologie și Bioanalitică

Biopharmacy and Pharmacol Res S.A 2001 – 2012. După revenirea în țară, pe baza

cunoștințelor acumulate **înființez laboratorul de cercetare și dezvoltare** în domeniul medicamentului, axându-mă pe aspecte specifice: studii comparative de dizolvare *in vitro*; dezvoltarea de metode bioanalitice pentru studiul farmacocineticii substanțelor medicamentoase și a metaboliților acestora; studiul farmacocineticii medicamentelor românești în comparație cu medicamentele originale, la administrarea pe subiecți sănătoși; corelarea între rezultatele *in vitro* și cele *in vivo*. Au fost finalizate peste 90 de contracte de cercetare cu firme producătoare de medicamente: **Labormed Pharma, Sicomed, Arena Group, Slavia Pharm, Helcor, Antibiotice, Terapia, Medochemie - Cipru, Verisfield - Grecia, Lek - Slovenia, Hemofarm – Serbia, etc,**

Am fost responsabil BPRES în derularea proiectelor de cercetare de tip parteneriat (autoritate contractantă – UEFISCDI:

1. Corelații disponibilitate farmaceutică – biodisponibilitate, Proiect 373/2004 (Viasan), 2004-2006;

2. Proiect integrat privind noi modele de corelare *in vitro* – *in vivo* în scopul reducerii numărului de experimente *in vivo* (IVIV correl);

3. proiect Biotech 55/2006 (CEEX) - Cercetări privind optimizarea terapiei antituberculoase bazat pe farmacogenomică și farmacocinetică, Proiect 42-148/2008 (PN II).

Medicident S.R.L. 2011 – present. **Persoană responsabilă cu Asigurarea Calității.** Am participat la alcatuirea a două brevete: Compoziție medicamentoasă cu acțiune analgezică, antiinflamatoare și descongestionantă, Brevet nr. 00120818 / 2005 (RO); Drug combination with analgesic, anti-inflammatory and decongestive activity, Brevet nr. EP 1 945 226 B1 / 2016, Brevet European.

Polisano Pharmaceuticals 2015. Am coordonat dosarele de fabricație, producția și ambalarea Medicamentelor de Investigație Clinică: Paracetamol 500 mg Polisano, Paracetamol 500 mg Polisano-Placebo, Algopirin, Algopirin-Placebo, în cadrul studiului clinic ALGOSIN.

Swisscaps România SRL 2020 - **Persoană Calificată**, responsabil cu eliberarea seriilor de produs finit (capsule gelationase moi).

Parcursul academic

Studii postdoctorale, Universitatea de Medicină și Farmacie din Tîrgu-Mureș, Facultatea de Farmacie, cu tema de cercetare “Cercetări de cedare și transfer IN VITRO, farmacocinetica IN

VIVO, corelare și modele predictive în vederea individualizării tratamentului medicamentos în cancer”.

Șef Lucrări, Universitatea Ovidius Constanța, Facultatea de Farmacie 2012 -2017.

Disciplinele predate în perioada 2012 -2017 au fost: Metodologia Cercetării Științifice, disciplină nou înființată în cadrul facultății și Noțiuni de Biofarmacie.

Conferențiar, Universitatea Titu Maiorescu, Facultatea de Farmacie, Director departament.

Disciplinele predate sunt: Metodologia Cercetării Științifice, Biofarmacie și farmacocinetică, disciplină nou înființată în cadrul facultății, Analiza Medicamentului și Reguli de Bună Practică în Studiul Clinic, de asemenea disciplină nou înființată.

În cadrul Facultății de Farmacie am înființat un laborator de cercetare cu echipamente proprii tester dizolvare Erweka și lichid cromatograf de înaltă performanță Waters, pentru suportul studenților atât în realizarea lucrărilor de licență unde am fost îndrumător cât și pentru studii de eliberare pentru medicamente prezente pe piața românească.

Pregătire în psihopedagogie, Studii de masterat în psihologie, 2018 - 2020, având ca scop o înțelegere mai profundă a psihicului studenților.

Cărți didactice elaborate în colaborare: Mircioiu I, Roxana S, Mircioiu C, *-Metodologii de cercetare în Biofarmacie*, Editura Univestitară “Carol Davila”, București, 2013; Mircioiu C, Miron D, Rădulescu F, Mircioiu I, Anuța V, *Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, vol. I, II – Evaluări comparative și corelări* – ISBN: 978-973-708-308-1, Editura Univestitară „Carol Davila”, București, 2008.

Realizări științifice

Studii privind eliberarea *In vitro* din forme farmaceutice solide și modelarea cineticii de cedare.

➤ Generalizarea modelelor de eliberare, compararea condițiilor fenomenologice și matematice (Mircioiu, C; Voicu, V, Anuța, V; Tudose, A; Celia, C; Paolino, D; Fresta, M; Sandulovici, R; Mircioiu, I, *Mathematical Modeling of Release from Supramolecular systems.*

Pharmaceutics 11(3):140, 2019 Mar 21) lucrare care a primit premiul “**2021 Pharmaceutics Best Paper Award**”). Articolul a avut până acum **137 de citări** în doi ani de la publicare.

➤ **Cercetare și dezvoltare în cazul unei noi formulări farmaceutice cu proprietăți analgezice.** Aici m-am implicat în toate fazele: cercetare, dezvoltare, brevetare (un brevet național

și unul European), autorizare de punere pe piață, fabricare, cercetare clinică post-marketing (studii privind efectul în migrenă și efectul în durere lombara, publicate în **Frontiers in Pharmacology**, revistă în zona roșie, cu IF=6,3) al medicamentului Algoripin®.

➤ **Studii bioanalitice și farmacocinetice pentru evaluarea bioechivalenței formulărilor generice cu medicamentele referință. (IVVC); Corelări între dizolvarea medicamentului părinte și farmacocinetica metaboliților**, un tip de corelare nou, al echipei de cercetare a Biopharmacy & Pharmacol Res S.A.,

Farmacocinetica comparată medicament părinte – metaboliți (diltiazem, amiodarona)

Studii de farmacocinetică generală. Lucrarea “Anuța V, Mircioiu C, Voicu V, Mircioiu I, Sandulovici R, *Square root law model for the delivery and intestinal absorption of drugs: a case of hydrophilic captopril. DRUG DELIVERY 2021,28(1),1685–1694.* Ca model fenomenologic, a fost luată în considerare eliberarea instantanee de captopril în lichidul gastrointestinal, ducând la o concentrație constantă a medicamentului pentru un timp prelungit, urmată de o *difuzie pe cale lungă* în interiorul peretelui intestinal și o concentrație foarte scăzută la interfața perete intestinal-sânge. Rezolvarea ecuației de difuzie a condus în final la o lege a rădăcinii pătrate care descrie dependența dintre absorbție și timp, la fel ca legea Higuchi dar, de fapt obținută în alte condiții decât aceasta. Este o altă lege de tip radical, descriind eliberarea dintr-un rezervor infinit într-un mediu semi-infinit.

Planul de evoluție și dezvoltare include: personalizarea tratamentelor pornind de la parametrii farmacocinetici individuali, participarea mea la dezvoltarea activităților de studii clinice în România, evaluări privind exceptarea de la studiile de bioechivalență (biowaiver), integrarea practicilor GLP, GCP, GMP, în ceea ce se cheamă sisteme ale calității totale”, implicarea mea ca specialist în asigurarea calității.

Dezvoltarea profilului academic presupune orientarea activității mele în direcția: recunoașterii diplomelor pe plan European prin efortul continuu de adaptare și modernizare a materialului didactic, învățământul bazat pe competențe prin analiza profundă a aspectelor din educația farmaceutică, evaluarea învățământului on-line în contextul mai general al informatizării societății.

Abstract

The habilitation thesis entitled “**SCIENTIFIC CONTRIBUTIONS TO THE DEVELOPMENT OF SOME GENERIC ROMANIAN MEDICINES AND THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE WITH REFERENCE PRODUCTS**” consists of three sections, according to the recommendations of CNATDCU and national legislation. It includes the main achievements obtained in the professional, academic and research activity, since obtaining the title of Doctor of Medical Sciences, specialization Pharmacy, in 2006. The first part represents a chronological evaluation of the professional, academic and scientific activities, carried out during this period while the second part deals with the scientific achievements and the development plan.

Professional career

Abroad - Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker 2000 – 2001.

I started my research activity at the Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker in Frankfurt. I participated in two major projects to evaluate existing pharmaceutical forms on the German market, namely the pharmaceutical forms with Propranolol (*H Potthast, I Mircioiu, H Moeller - Propranolol Preparate Biopharmazeutische Charakterisierung - Pharmazie 8.146 (2001) 28-32;*); and pharmaceutical forms with Diclofenac (*H Potthast, I Mircioiu, B Bastian und H Möller, Eschborn Biopharmazeutische Charakterisierung von Diclofenac-Präparaten Pharm. Ztg. Nr. 45, 146. 2001*). During my internship I perfected my knowledge of the German language, my acceptance in the institute being conditioned by the Zdaf certification previously obtained.

Disciplines, schools, established institutions, laboratories.

The experience in Germany and the connections formed, allowed me to set up research laboratories in the country: - Biopharmacy and Pharmacol Res S.A., biopharmacy and bioanalytical laboratory; UMFCD Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Bioanalytical Laboratory; Cantacuzino Institute, bioanalytical laboratory.

Within these laboratories, schools are formed:

- School of Biopharmacy,
- School of Separatology and Bioanalysis.

Biopharmacy and Pharmacol Res S.A. 2001 - 2012. After returning in Romania, based on the accumulated knowledge, I set up the research and development laboratory in the field of

medicine, focusing on specific aspects: comparative *in vitro* dissolution studies; development of bioanalytical methods for the study of the pharmacokinetics of drug substances and their metabolites; the study of the pharmacokinetics of Romanian medicines in comparison with the brand medicines, on administration on healthy subjects; correlation between *in vitro* and *in vivo* results. More than 90 research contracts have been completed with drug companies: Labormed Pharma, Sicomed, Arena Group, Slavia Pharm, Helcor, Antibiotics, Therapy, Medochemistry - Cyprus, Verisfield - Greece, Lek - Slovenia, Hemofarm - Serbia, etc.

I was responsible for BPRES in carrying out partnership research projects (contracting authority - UEFISCDI):

1. Corelații disponibilitate farmaceutică – biodisponibilitate, Proiect 373/2004 (Viasan), 2004-2006;

2. Proiect integrat privind noi modele de corelare *in vitro* – *in vivo* în scopul reducerii numărului de experimente *in vivo* (IVIV correl);

3. Proiect Biotech 55/2006 (CEEX) - Cercetări privind optimizarea terapiei antituberculoase bazat pe farmacogenomică și farmacocinetică, Proiect 42-148/2008 (PN II).

Medicent S.R.L. 2011 - present. Person in charge of Quality Assurance. I participated in the elaboration of two patents: Medicinal composition with analgesic, anti-inflammatory and decongestant action, Patent no. 00120818/2005 (RO); Drug combination with analgesic, anti-inflammatory and decongestive activity, Patent no. EP 1 945 226 B1 / 2016, European Patent.

Polisano Pharmaceuticals 2015. I coordinated the manufacturing, production and packaging of Investigational Medicinal Products (IMPs): Paracetmol 500 mg Polisano, Paracetamol 500 mg Polisano-Placebo, Algopirin, Algopirin-Placebo, in the ALGOSIN clinical trial.

Swisscaps Romania SRL 2020 - Qualified Person, responsible for the release of the finished product series (soft gelation capsules).

Academic background

Postdoctoral studies at University of Medicine and Pharmacy of Tîrgu-Mureș, Faculty of Pharmacy, with the research topic “*In VITRO* transfer and transfer research, *IN VIVO*

pharmacokinetics, correlation and predictive models in order to individualize drug treatment in cancer”.

Lecturer, Ovidius University of Constanta, Faculty of Pharmacy 2012 -2017. The disciplines taught were: Scientific Research Methodology, newly established discipline within the faculty and Notions of Biopharmacy.

Associate Professor, Titu Maiorescu University, Faculty of Pharmacy, Department Director. The subjects taught are: Scientific Research Methodology, Biopharmacy and Pharmacokinetics, a newly established discipline within the faculty, Drug Analysis and Rules of Good Practice in Clinical Trials, also a newly established discipline.

Within the Faculty of Pharmacy, I set up a research laboratory with our own Erweka dissolution tester equipment and Waters high-performance liquid chromatograph, to support students in carrying out undergraduate work under my supervision aswell other research activities.

Training in psychopedagogy, Master studies in psychology, 2018 - 2020, aiming at a deeper understanding of the human psyche.

Textbooks and course materials developed in collaboration: Mircioiu I, Roxana S, Mircioiu C, Metodologii de cercetare în Biofarmacie, Editura Univesitară “Carol Davila”, București, 2013; Mircioiu C, Miron D, Rădulescu F, Mircioiu I, Anuța V, Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, vol. I, II – Evaluări comparative și corelări – ISBN: 978-973-708-308-1, Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2008.

Scientific achievements

In vitro release studies from solid pharmaceutical forms and modeling of release kinetics.

➤ Generalization of release models, comparison of phenomenological and mathematical conditions (Mircioiu, C; Voicu, V, Anuța, V; Tudose, A; Celia, C; Paolino, D; Fresta, M; Sandulovici, R; Mircioiu, I, Mathematical Modeling of Release from Supramolecular systems (Pharmaceuticals 11 (3), 2019, Q1), which received the 2021 Pharmaceutics Best Paper Award. The article has so far had 137 citations in the two years since its publication.

➤ Research and development in the case of a new pharmaceutical formulation with analgesic properties. I was involved in all the phases: research, development, patenting (a national and a European patent), marketing authorization, manufacturing, post-marketing clinical research (studies on the effect on migraine and the effect on back pain, published in *Frontiers in Pharmacology*, journal in the red zone, with IF = 6.3) of the drug Algopirin®.

➤ Bioanalytical and pharmacokinetic studies to evaluate the bioequivalence of generic formulations with reference drugs. Furthermore, these data and results have been the subject of meta-analyses, primarily in vitro-in vivo correlation (IVIVC); Correlations between the dissolution of the parent drug and the pharmacokinetics of metabolites, a new type of correlation, of the research team of Biopharmacy & Pharmacol Res S.A., Comparative pharmacokinetics parent drug - metabolites (diltiazem, amiodarone).

➤ General pharmacokinetic studies. The work “Anuța V, Mircioiu C, Voicu V, Mircioiu I, Sandulovici R, Square root law model for the delivery and intestinal absorption of drugs: a case of hydrophilic captopril. *DRUG DELIVERY* 2021,28 (1), 1685–1694. As a phenomenological model, the instantaneous release of captopril into the gastrointestinal fluid was considered, leading to a constant concentration of the drug for a prolonged time, followed by a *long-term diffusion* inside the intestinal wall and a very low concentration at the intestinal wall-blood interface. Solving the diffusion equation eventually led to a square root law that describes the dependence between absorption and time, same as the Higuchi law but actually obtained in conditions other than this. It is another radical law, describing the release from an infinite reservoir into a semi-infinite environment.

The evolution and development plan includes: personalization of treatments starting from individual pharmacokinetic parameters, my participation in the development of clinical study activities in Romania, evaluations regarding the exemption from bioequivalence studies (biowaiver), integration of GLP, GCP, GMP practices, in what is called total quality systems”, my involvement as a specialist in quality assurance.

The development of the academic profile implies the orientation of my activity in the direction of: recognition of diplomas at European level through the continuous effort of adaptation and modernization of teaching materials, competence-based education through in-depth analysis of aspects of pharmaceutical education, evaluation of online education in the more general context of computerization society.

