



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI



2025

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”,
BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE**

**Dezvoltarea de terapii inovative în tulburările
menopauzale**

MEMORIU ȘTIINȚIFIC

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DENISA IOANA UDEANU

Student-doctorand:

OPRESCU (CRIȘAN) SIMONA

2025

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

Strada Dionisie Lupu nr. 37 București, Sector 2, 020021 România, Cod fiscal: 4192910

Cont: RO57TREZ70220F330500XXXX, Banca: TREZORERIE sect. 2

+40.21 318.0719; +40.21 318.0721; +40.21 318.0722

www.umfed.ro

Cuprins

1.	Introducere	2
2.	Obiectivele cercetării și ipoteza de lucru	2
3.	Metodologie	2
4.	Rezultate principale.....	3
5.	Contribuții originale	3
6.	Concluzii	3
Lucrări științifice publicate		4
Bibliografie selectivă		6

Sursă de finanțare:

Prezenta Teză de doctorat a fost realizată în cadrul Proiectului ID SMIS 120906, contract nr. 259/16.06.2020, finanțat de Uniunea Europeană prin Programul Operațional Competitivitate 2014–2020, cu sprijinul Centrului de Cercetare-Dezvoltare din cadrul Companiei Farmaceutice AC HELCOR. Finanțatorii nu au avut niciun rol în conceperea studiului, în colectarea, analiza sau interpretarea datelor, în redactarea manuscrisului sau în decizia de publicare a rezultatelor.

1. Introducere

Menopauza este o etapă fiziologică din viața femeii, dar simptomatologia asociată acestei tranziții hormonale poate afecta semnificativ calitatea vieții.

Pornind de la nevoia de alternative eficiente și sigure la terapia hormonală clasică, teza propune dezvoltarea unei terapii inovative sub forma unui supliment alimentar pe bază de extracte vegetale standardizate, formulat prin tehnologie nanolipidică, destinat ameliorării simptomelor menopauzale.

2. Obiectivele cercetării și ipoteza de lucru

2.1. Ipoteza de lucru

pornește de la premisa că utilizarea structurilor nanolipidice (NLC) pe bază de compuși activi vegetali poate crește biodisponibilitatea și eficiența acestora, reprezentând o alternativă modernă și sigură pentru femeile aflate la menopauză.

2.1. Obiectivul general: dezvoltarea și caracterizarea unei forme farmaceutice solide orale, bazate pe NLC, încorporând principii active naturale, cu activitate benefică în tulburările menopauzale.

2.2. Obiective specifice:

1. formularea și optimizarea NLC cu diosgenină, acid glicirizic, triterpene și izoflavone;
2. transformarea NLC în formă solidă (comprimate/capsule);
3. validarea profilului fizico-chimic, biofarmaceutic și de siguranță;
4. studiul comparativ al dizolvării în medii convenționale vs. biorelevante;
5. evaluarea toxicologică și biochimică *in vitro* și *in vivo*.

3. Metodologie

Cercetarea s-a desfășurat etapizat, acoperind:

1. documentare științifică extinsă asupra fitoterapiei menopauzale;
2. dezvoltarea NLC cu diverse baze lipidice (ulei de soia, ulei de luminița nopții);
3. transformarea NLC prin liofilizare și comprimare sau capsulare;
4. caracterizarea dimensională, morfologică, dizolvare și stabilitate;
5. testări *in vitro* (genotoxicitate, citotoxicitate);
6. studii *in vivo* pe femele de șobolan ovariectomizate, pentru profil metabolic, hormonal și inflamator.

4. Rezultate principale

S-au obținut cu succes comprimate și capsule solide pe bază de NLC cu principii vegetale (DSG + acid glicirizic), stabile fizico-chimic și conforme cu cerințele de calitate.

Studiul de dizolvare a demonstrat avantajul mediilor biorelevante pentru absorbția diosgeninei, indicând necesitatea unor forme gastrorezistente.

Evaluările *in vitro* au arătat absența cito și genotoxicității la dozele terapeutice estimate.

Studiile *in vivo* au indicat efecte pozitive asupra markerilor inflamatori și metabolici, dar nu au restabilit homeostazia hormonală.

5. Contribuții originale

Este prima lucrare care dezvoltă și testează formule solide orale NLC cu extracte multiple fitoactive pentru menopauză, cu evaluare preclinică.

Se propune utilizarea diosgeninei în combinație cu acid glicirizic, într-o matrice lipidică stabilizată, ca terapie adjuvantă inovativă.

Studiul stabilește corelații relevante între profilul de dizolvare și absorbția efectivă *in vivo*.

6. Concluzii

Formulările solide bazate pe NLC pentru compuși activi vegetali prezintă potențial semnificativ în gestionarea simptomatologiei menopauzale, având avantajele:

siguranță crescută,

biodisponibilitate superioară și

potențial de producție industrială.

Rezultatele obținute susțin continuarea cercetării în direcția validării clinice și optimizării tehnologice.

Lucrări științifice publicate

1. **Crisan S.**, Pop A. L., Hentes P., Lacatusu I., Badea N., Zetu C., A. M. Ciobanu, Penes O. N., Varlas V., Ozon E. A., Udeanu, D. I., Pre-formulation, formulation and pilot scale-up studies to establish the qualitative and quantitative composition of an innovative nanoform dietary supplement for menopausal therapy *Farmacia*, 2024, 72(2), <https://doi.org/10.31925/farmacia.2024.2.15>, (IF - 1.4 AP – PA/2 equal contribution)
2. **Crisan, S.**; Pop, A.L[†]; Lacatusu, I.; Badea, N.; Mustaciosu, C.; Radu, M.; Varlas, V.N*; Peneș, O.N.*; Ciobanu, A.M.; Ghica, M.; et al. Safety of Innovative Nanotechnology Oral Formulations Loaded with Bioactive Menopause Molecules: Influence of Genotoxicity and Biochemical Parameters on a Menopausal Rat Model. *Nutrients* 2023, 15, 4951. <https://doi.org/10.3390/nu15234951> IF 5,9 AP/2
3. Pop, A.L.; Nasui, B.A.; Bors, R.G.; Penes, O.N.; Prada, A.G.; Clotea, E.; **Crisan, S.**; Cobelschi, C.; Mehedintu, C.; Carstoiu, M.M.; et al. The Current Strategy in Hormonal and Non-Hormonal Therapies in Menopause—A Comprehensive Review. *Life* 2023, 13, 649. <https://doi.org/10.3390/life13030649> AP
4. Pop, A.L., **S.Crisan**, P.Henteș, M.-A. Pali, I. Lacatusu, N. Badea, A. M. Ciobanu, O. N. Penes, B. A. Nasui*, D. I. Udeanu Comparative dissolution study of a solid pharmaceutical form containing nanostructured lipid carrier (NLC), incorporating diosgenin – conventional vs. biorelevant dissolution media. *Farmacia*, 2023, Vol 71, IFI 1,433 <http://dx.doi.org/10.31925/farmacia.2023.1.15> AP
5. Iordache, T. A., Badea, N., Mihaila, M., **Crisan, S.**, Pop, A. L., & Lacatusu, I. (2023). Polygonum cuspidatum Loaded Nanostructured Lipid Carriers for Dual Inhibition of TNF- α -and IL-6 Cytokines and Free Radical Species. *Materials*, 16(9), 3492.APc IF 3,4 Q2 <https://doi.org/10.3390/ma16093492>
6. Pop, A. L., Musuc, A. M., Nicoară, A. C., Ozon, E. A., **Crisan, S.**, Penes, O. N., & Secăreanu, A. A. (2022). Optimization of the Preformulation and Formulation Parameters in the Development of New Extended-Release Tablets Containing Felodipine. *Applied Sciences*, 12(11), 5333. (IF2,838) - articol zona galbena Q2 <https://doi.org/10.3390/app12115333>
7. Pop, A.L., Henteș, P., Pali M-A, Oșanu L., Ciobanu A-M, Nasui B.A., Mititelu M, **Crisan S.**, Peneș O.N., Study Regarding A New Extended-Release Calcium Ascorbate And Hesperidin Solid Oral Formulation, *Farmacia*, 2022, Vol. 70, 1, <http://dx.doi.org/10.31925/farmacia.2022.1.22> (IF1,4)
8. Casian T, Iurian S, Găvan A, Porfire A, Pop AL, **Crisan S**, Pușcaș AM, Tomuță I. In-Depth

Understanding of Granule Compression Behavior under Variable Raw Material and Processing Conditions. *Pharmaceutics*. 2022; 14(1):177. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010177> (IF 6,321) - articol zona rosie Q1

9. Iordache, T.-A.; Badea, N.; Mihaila, M.; **Crisan**, S.; Pop, A.L.; Lacatusu, I. Challenges in Coopted Hydrophilic and Lipophilic Herbal Bioactives in the Same Nanostructured Carriers for Effective Bioavailability and Anti-Inflammatory Action. *Nanomaterials* 2021, 11, 3035. <https://doi.org/10.3390/nano11113035>
10. Pop, A.L.; **Crisan**, S.; Bârcă, M.; Ciobanu, A.-M.; Varlas, V.N.; Pop, C.; Pali, M.-A.; Cauni, D.; Ozon, E.A.; Udeanu, D.; Trifu, S.; Năsui, B.A. Evaluation of Dissolution Profiles of a Newly Developed Solid Oral Immediate-Release Formula Containing Alpha-Lipoic Acid. *Processes* 2021, 9, 176. doi: 10.3390/pr9010176, <https://doi.org/10.3390/pr9010176> (IF 2,753)
11. A.-M.Ciobanu, A. L. Pop, S. **CRISAN**, M. Pali, G.T. A Burcea-Dragomiroiu, D. E. Popa, D. Lupuliasa, M. BÂRCĂ, HPLC studies for assessing the stability of carvedilol tablets, FARMACIA, 2017, Vol. 65, 4, 523 (IF 1,507)

Bibliografie selectivă

[1] Henes M, Hübner S. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause. *Internist (Berl)* 2020;61:558–64. <https://doi.org/10.1007/s00108-020-00789-x>.

[106] Varlas VN, Bors RG, Albu D, Penes ON, Nasui BA, Mehedintu C, Pop AL. Social Freezing: Pressing Pause on Fertility. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:8088. <https://doi.org/10.3390/ijerph18158088>.

[107] Peneş NO, Weber B, Păun SD. Role of genetic polymorphism in nutritional supplementation therapy in personalized medicine. *Rom J Morphol Embryol* 2017;58:53–8. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.23977/medsc.2021.020103>.

[113] Lacatusu I, Iordache TA, Mihaila M, Mihaiescu DE, Pop AL, Badea N. Multifaced Role of Dual Herbal Principles Loaded-Lipid Nanocarriers in Providing High Therapeutic Efficacy. *Pharmaceutics* 2021;13:1511. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091511>.

[122] POP AL. COMPARATIVE DISSOLUTION STUDY OF A SOLID PHARMACEUTICAL FORM CONTAINING NANOSTRUCTURED LIPID CARRIER (NLC) INCORPORATING DIOSGENIN – CONVENTIONAL VERSUS BIORELEVANT DISSOLUTION MEDIA. *Farmacia* 2023;71:116–29. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2023.1.15>.

[126] Pop A, Nasui B, Bors R, Penes O, Prada A, Clotea E, **Crisan S**, Cobelschi C, Mehedintu C, Carstoiu M, Varlas V. The Current Strategy in Hormonal and Non-Hormonal Therapies in Menopause—A Comprehensive Review. *Life* 2023;13:649. <https://doi.org/10.3390/life13030649>.

[127] VARLAS VN. KEY POINTS IN FERTILITY PRESERVATION TREATMENT STRATEGIES DURING COVID-19 PANDEMIC. AN UPDATE ON PHARMACOLOGICAL THERAPIES. *Farmacia* 2021;69:189–99. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2021.2.1>.

[130] Iordache T-A, Badea N, Mihaila M, **Crisan S**, Pop AL, Lacatusu I. Challenges in Coopted Hydrophilic and Lipophilic Herbal Bioactives in the Same Nanostructured Carriers for Effective Bioavailability and Anti-Inflammatory Action. *Nanomaterials* 2021;11:3035. <https://doi.org/10.3390/nano11113035>.

[131] Iordache T-A, Badea N, Mihaila M, **Crisan S**, Pop AL, Lacatusu I. Polygonum cuspidatum Loaded Nanostructured Lipid Carriers for Dual Inhibition of

TNF- α - and IL-6 Cytokines and Free Radical Species. *Materials (Basel)* 2023;16:3492. <https://doi.org/10.3390/ma16093492>.

[132] Pop A, Crișan S, Bârcă M, Ciobanu A-M, Varlas V, Pop C, Pali M-A, Cauni D, Ozon E, Udeanu D, Trifu Ș, Năsui B. Evaluation of Dissolution Profiles of a Newly Developed Solid Oral Immediate-Release Formula Containing Alpha-Lipoic Acid. *Processes* 2021;9:176. <https://doi.org/10.3390/pr9010176>.

[164] Koebele S V., Bimonte-Nelson HA. Modeling menopause: The utility of rodents in translational behavioral endocrinology research. *Maturitas* 2016;87:5–17. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.01.015>.

[165] Hsu K-H, Chang C-C, Tsai H-D, Tsai F-J, Hsieh Y-Y. Effects of Yam and Diosgenin on Calpain Systems in Skeletal Muscle of Ovariectomized Rats. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008;47:180–6. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(08\)60077-7](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(08)60077-7).

[192] Lacatusu I, Badea N, Udeanu D, Coc L, Pop A, Cioates Negut C, Tanase C, Stan R, Meghea A. Improved anti-obesity effect of herbal active and endogenous lipids co-loaded lipid nanocarriers: Preparation, in vitro and in vivo evaluation. *Mater Sci Eng C* 2019;99:12–24. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.071>.

[206] CASIAN T. INFLUENCE OF DISSOLUTION CONDITIONS ON THE DISSOLUTION RATE AND RELEASE MECHANISM OF KETOPROFEN FROM EXTENDED RELEASE HYDROPHILIC MATRIX SYSTEMS. *Farmacia* 2022;70:331–43. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2022.2.20>.

Data redactării: 12.05.2025

Semnătura conducătorului științific: _____

Semnătura doctorandului: _____