

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE**

***PROIECTAREA ȘI EVALUAREA UNOR
MICROEMULSII CA SISTEME COLOIDALE
MODERNE UTILE ÎN TRATAMENTUL
ANTIACNEIC***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LĂCRĂMIOARA POPA

Student-doctorand:

ANICESCU MARIA-CRISTINA

2022

Cuprins

Introducere	1
Partea general-teoretică	
Capitolul 1. Privire de ansamblu asupra structurii și funcțiilor pielii. Implicații privind cedarea topică a medicamentului.....	8
1.1. Aspecte generale ale funcției de barieră a pielii	8
1.2. Influența factorului natural de hidratare	11
1.3. Relația dintre glandele sebacee și derm	12
1.4. Rolul sebumului.....	14
1.5. Dezechilibre ale peptidelor antimicrobiene	16
Capitolul 2. Acneea vulgaris ca afecțiune dermatologică multifactorială, cu impact social și abordare terapeutică complexă	19
2.1. Particularitățile patologiei acneice	19
2.2. Factori cauzatori ai apariției acneei vulgaris	20
2.2.1. Hiperproliferarea foliculului epidermal.....	20
2.2.2. Producerea în exces a sebumului.....	21
2.2.3. Apariția inflamațiilor	22
2.2.4. Prezența <i>Propionibacterium acnes</i>	22
2.3. Acneea vulgaris și sindroamele asociate acesteia.....	23
2.4. Relația dintre lifestyle și acnee	25
2.5. Tratamentul antiacneic.....	29
Capitolul 3. Microemulsiile, sisteme coloidale în tratamentul acneei vulgaris.....	38
3.1. Aspecte generale cu privire la microemulsiile ca sisteme de transport ale medicamentului	38
3.2. Importanța alegerii tipului de microemulsie	42
3.3. Avantaje și dezavantaje ale microemulsiilor	43
3.4. Studiul formulării microemulsiilor	46
3.4.1. Analiza componentelor microemulsiei.....	46
3.4.2. Prepararea microemulsiilor farmaceutice.....	51
3.5. Microemulsiile ca vehicule farmaceutice în terapia antiacneică	52
3.6. Metode de caracterizare a microemulsiilor topice antiacneice	53
3.6.1. Determinări pH-metrice.....	54
3.6.2. Determinări de conductivitate	54
3.6.3. Determinări de refractometrie	55
3.6.4. Determinări de vâscozimetrie.....	55
3.6.5. Spectroscopia de corelație fonică.....	56
3.6.6. Determinarea potențialului electrocinetic zeta.....	57
3.6.7. Studiul proprietăților superficiale.....	58
3.6.8. Alte metode de caracterizare, de interes în analiza microemulsiilor.....	60
3.6.8.1 Microscopia prin lumină polarizată	60
3.6.8.2 Microscopia electronică de transmisie.....	60
3.6.8.3 Evaluarea profilului farmaceutic al microemulsiilor prin teste de cedare	60
Contribuții personale	
Capitolul 4. Ipoteze de lucru și obiective generale.....	65
Capitolul 5. Metodologia generală a cercetării.....	67
5.1 Metodologia generală de determinare a pH-ului microemulsiilor.....	67
5.2 Metodologia generală de determinare a conductivității microemulsiilor	69
5.3 Metodologia generală de determinare a indicelui de refracție al microemulsiilor	71
5.4 Metodologia generală de determinare a proprietăților reologice ale microemulsiilor.....	71

Capitolul 6. Studiu preliminar de formulare și evaluare fizică a microemulsiilor ulei în apă, biocompatibile, cu acid salicilic pentru utilizare dermatologică	74
6.1. Elemente de preformulare farmaceutică a microemulsiilor ulei în apă ca vehicule de încorporare a acidului salicilic	74
6.2. Formularea și prepararea microemulsiilor ulei în apă ca vehicule de încorporare a acidului salicilic	77
6.3. Evaluarea fizică a microemulsiilor	84
6.3.1. Determinarea pH-ului microemulsiilor ulei în apă, preparate în cele două etape de formulare	84
6.3.2. Determinarea conductivității microemulsiilor ulei în apă, preparate în cele două etape de formulare	86
6.3.3. Determinarea indicelui de refracție pentru microemulsiile ulei în apă, preparate în cele două etape de formulare	88
6.3.4. Analiza reologică a unui grup reprezentativ de microemulsii ulei în apă cu acid salicilic dezvoltate în etapa a doua de formulare.....	89
6.4. Concluzii preliminare	93
Capitolul 7. Studiu de dezvoltare și optimizare a unor microemulsii cu acid salicilic, utile în tratamentul antiacneic, prin aplicarea modelului Box-Behnken	95
7.1. Plan experimental pentru dezvoltarea microemulsiilor ulei în apă cu acid salicilic...96	
7.2. Prepararea microemulsiilor ulei în apă cu acid salicilic	100
7.3. Evaluarea fizică a microemulsiilor de tip ulei în apă cu acid salicilic.....	108
7.3.1. Determinarea pH-ului microemulsiilor ulei în apă cu acid salicilic.....	108
7.3.2. Determinarea conductivității microemulsiilor de tip ulei în apă, conținând acid salicilic.....	110
7.3.3. Determinarea indicelui de refracție al microemulsiilor.....	112
7.3.4. Evaluarea reologică a microemulsiilor ulei în apă cu acid salicilic	113
7.3.5. Analiza dimensiunii picăturilor microemulsiilor ulei în apă cu acid salicilic prin spectroscopie de corelație fonică și determinarea potențialului electrocinetic zeta.....	117
7.3.5.1 Analiza dimensiunii picăturilor microemulsiilor prin aplicarea spectroscopiei de corelație fonică	117
7.3.5.2 Determinarea potențialului electrocinetic zeta pentru microemulsiile dezvoltate	124
7.3.6. Analiza goniometrică a microemulsiilor ulei în apă cu acid salicilic.....	126
7.4. Optimizarea compoziției microemulsiilor folosind modelul factorial fracționat 3^3 de tip Box-Behnken.....	137
7.4.1. Optimizarea vâscozității	140
7.4.2. Optimizarea dimensiunii medii a picăturilor	147
7.4.3. Optimizarea lucrului de adeziune	156
7.5. Concluzii preliminare	167
Capitolul 8. Concluzii și contribuții personale	170
Bibliografie	180
Anexe.....	217

Introducere

Una dintre preocupările actuale ale cercetărilor științifice este studiul pasajului moleculelor active terapeutic către straturile profunde ale pielii, prin găsirea unor formulări farmaceutice bazate pe excipienți biocompatibili, capabili să solubilizeze substanțe active atât hidrofile, cât și hidrofobe, iar în același timp să asigure o destructurare temporară a stratului cornos, în sprijinul creșterii biodisponibilității acestora.

Teza de doctorat are drept subiect central *studiul microemulsiilor ca vehicule ideale pentru transportul unor substanțe active din spectrul farmacoterapeutic antiacneic și prezintă rezolvarea unor probleme de solubilitate ale substanței active, cu efectele locale benefice la nivelul pielii afectate și integrarea acesteia într-un sistem coloidal de tip microemulsie.*

Ipoteza generală a studiului vizează posibilitatea de încorporare a acidului salicilic în sisteme de transport de tip microemulsii, caracterizate prin claritate și stabilitate termodinamică, datorită utilizării unui amestec biocompatibil de stabilizatori cu proprietăți de dispersare a acidului salicilic într-o fază lipofilă vegetală, la nivel nanometric.

Această lucrare propune o cercetare asupra *metodelor de formulare și preparare a microemulsiilor*, prin utilizarea acidului salicilic ca substanță activă. Totodată, teza își propune să *evidențieze proprietățile fizice ale microemulsiilor prin realizarea unor studii experimentale ce vizează structura internă a sistemelor, raportată la modul de administrare topic.*

Partea general-teoretică a tezei este structurată în trei capitole, prin realizarea unei perspective asupra pielii ca structură funcțională pentru cedarea medicamentului și a microemulsiilor ca sisteme topice ce pot asigura tratamentul antiacneic, în sensul creșterii calității vieții pacienților cu acnee.

Capitolul 1 evidențiază pielea ca structură pentru cedarea medicamentului, prin realizarea unei analize complexe a structurilor anatomice și funcționale ce influențează dinamica proceselor de administrare ale unui medicament, dar și modul în care aceste structuri pot fi influențate de afecțiunile dermatologice.

Capitolul 2 prezintă o serie de particularități ale acneei vulgaris ca patologie dermatologică cu un caracter multifactorial și a modului în care acneea influențează calitatea vieții pacienților. Capitolul se finalizează cu o serie de perspective asupra tratamentelor uzuale și a unor soluții terapeutice naturale abordabile în scopul echilibrării cutanate.

Capitolul 3 este dedicat prezentării microemulsiilor ca vehicule moderne de transport a medicamentelor pentru terapia topică. Pe lângă aspectele generale legate de structura microemulsiilor, se pune accentul pe modul de formulare, alegerea excipienților și implicațiile acestor sisteme asupra proceselor de penetrare la nivelul stratului cornos. Această secțiune realizează o deschidere către studiul experimental al microemulsiilor, prin prezentarea unor metode de caracterizare în vederea valorificării microemulsiilor ca sisteme farmaceutice topice.

Partea destinată contribuțiilor personale este concentrată în **capitolele 4–7**. Primele două pot fi considerate un preambul al studiilor experimentale prezentate în Capitolele 6 și 7.

Capitolul 4 cuprinde stabilirea ipotezelor și obiectivelor generale ale tezei. Partea de contribuții personale a tezei gravitează în jurul cercetării microemulsiilor ca sisteme farmaceutice biocompatibile, care pot încorpora acidul salicilic ca substanță activă, în primul rând printr-o serie de etape preliminare, centrate pe formulare și screening al excipienților, urmate de o evidențiere a unor atribute critice de calitate, analizate prin raportare la administrarea topică și abordarea *Quality by Design*.

În acord cu nivelul actual al cunoașterii științifice și al bunelor practici de laborator, metodologia prezentată atât în **Capitolul 5**, cât și în cadrul secțiunilor de studiu experimental din Capitolul 7, a fost planificată și pusă în practică în cadrul Disciplinei de Chimie-Fizică și Coloidală a Facultății de Farmacie, din cadrul Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București pe parcursul a cinci etape distincte: (i) alegerea substanțelor și a excipienților pentru formularea și prepararea microemulsiilor topice; (ii) obținerea sistemelor microemulsionate ulei în apă ca vehicule pentru încorporarea acidului salicilic, prin aplicarea a două metode de preparare distincte, și anume metoda titrării cu faza uleioasă la temperatura camerei și metoda titrării cu fază apoasă la cald, în scopul obținerii unor sisteme clare și stabile; (iii) evaluarea fizică preliminară a microemulsiilor prezentată în Capitolul 6; (iv), evaluarea propriu-zisă a microemulsiilor, cu accent pe descoperirea

structurii interne a acestora și evidențierea unor atribute critice de calitate cu relevanță ridicată pentru profilul biofarmaceutic al preparatului topic: vâscozitate, dimensiune medie a picăturilor și lucru de adeziune; (v) analiza și interpretarea datelor obținute și aplicarea unui program de design experimental pentru derularea experimentală din cadrul programului de optimizare selectat.

Elementele de noutate aduse în această teză se regăsesc la nivelul procesului de formulare, întrucât microemulsiile dorite au fost preparate prin utilizarea unui amestec biocompatibil de excipienți, și anume: Tween 80, propilenglicol și lecitină, o fază uleioasă vegetală, reprezentată de uleiul de ovăz și uleiul de rodie. Pe de altă parte, solubilizarea acidului salicilic în amestecul stabilizator anterior menționat și înglobarea acestuia într-un mediu lipofil vegetal a determinat formarea unei faze fin dispersate într-un mediu apos hialuronat ce poate conferi un efect hidratant suplimentar.

Prin urmare, studiul procesului de dispersie a picăturilor fazei lipofile prezentat în cadrul Capitolului 7, a fost efectuat prin spectrometrie de corelație fonică (lit. Dynamic Light Scattering, DLS). Acest studiu al proprietăților dimensionale a constituit **al doilea element de noutate** al tezei.

Un alt element inovator constă în realizarea unor studii de evaluare a proprietăților superficiale ale microemulsiilor prin determinarea tensiunii superficiale la interfața lichid/gaz și a unghiului de contact la nivelul unei suprafețe solide, cu ajutorul goniometrului CAM 101. Analizele au fost abordate prin aplicarea a două modele de studiu, și anume: modelul picăturii în cădere (*Pendant drop*), respectiv modelul unghiului de contact (*Contact angle*). Determinările efectuate au permis evidențierea comportamentului sistemelor microemulsionate fluide la contactul cu o suprafață solidă, și a proprietăților de etalare după evaluarea inițială reologică a proprietăților de curgere. Punctul final al studiului goniometric a fost reprezentat de evaluarea lucrului de adeziune al microemulsiilor.

Capitolul 6 redă procesul de dezvoltare și evaluare a unor microemulsii ulei în apă cu acid salicilic pornind de la un grup de sisteme fără substanță activă, sub formă de vehicule microemulsionate. Aceste vehicule au fost formulate cu ajutorul unui amestec stabilizator format din Tween 80, propilenglicol și lecitină, într-o concentrație totală de 31%. Cele 4 microemulsii au fost preparate ținând cont de variația lecitinei în patru concentrații distincte: 0,5%, 1%, 1,5% și 2%.

Tabelul 1.1 Date de formulare pentru microemulsiile preparate în prima etapă, cu diferite concentrații de lecitină în intervalul 0,5 – 2%, menținând un nivel constant al amestecului S1/S2/CoS de 31%

Formulare	Lecitină (L) (g%)	Tween 80 (mL%)	PG (mL%)	Ulei (mL%)	Apă (mL%)	HA (g%)
MEL 1	0,5	20,5	10	1	67	1
MEL 2	1	20	10	1	67	1
MEL 3	1,5	19,5	10	1	67	1
MEL 4	2	19	10	1	67	1

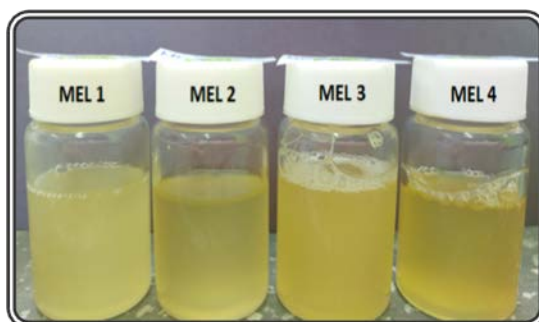


Figura 1.1 Microemulsiile ulei în apă (MEL 1 – MEL 4) preparate în prima etapă, cu patru concentrații diferite de lecitină, observate după preparare la $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Dintre cele patru sisteme, vehiculul ce conține *lecitină 0,5%* a fost considerat model pentru formularea unui grup distinct de sisteme. În acest caz, concentrația de lecitină a fost menținută constantă la 0,5%, iar amestecul de Tween 80/PG a fost variat pe domeniul de concentrație de 30–60%. În ambele situații, nivelul de fază uleioasă format din ulei de ovăz și ulei de rodie (1:1) a fost menținut la 1% și folosit ca mediu de titrare. Amestecul stabilizator a fost utilizat pentru solubilizarea acidului salicilic 0,5%.

Tabel 1.2 Date de formulare pentru microemulsiile preparate în a doua etapă, cu acid salicilic 0,5%, folosind lecitină la un nivel constant de 0,5% ca parte din cantitatea totală de amestec S1/S2/CoS, având concentrația cuprinsă în intervalul 30,5% – 60,5%.

Formulare	Lecitină (L) (g%)	Tween 80 (mL%)	PG (mL%)	Ulei (mL%)	Apă (mL%)	HA (g%)	SA (g%)
MEAS 1	0.5	20	10	1	67	1	0.5
MEAS 2	0.5	25	12.5	1	59.5	1	0.5
MEAS 3	0.5	30	15	1	52	1	0.5
MEAS 4	0.5	35	17.5	1	44.5	1	0.5
MEAS 5	0.5	40	20	1	37	1	0.5

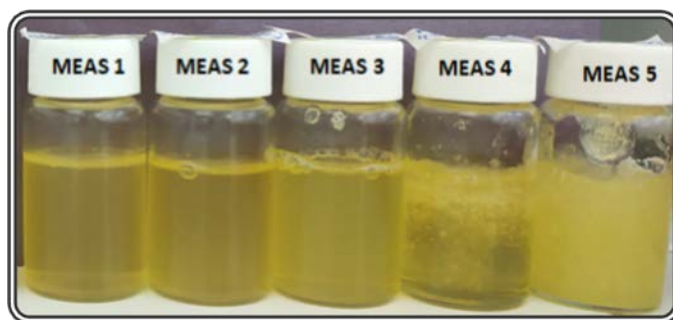


Figura 1.2 Microemulsii ulei în apă (MEAS 1 – MEAS 5), cu acid salicilic preparate în cea de-a doua etapă, observate după preparare, la $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Calitatea sistemelor dezvoltate s-a analizat prin examen organoleptic, fiind descrise: aspectul, omogenitatea, culoarea și prezența unor posibile fenomene de instabilitate.

Capacitatea de microemulsionare a surfactanților a fost apreciată prin calcularea valorilor HLB pentru fiecare sistem în parte, utilizând o formulă adoptată în studiul lui de Melo Cotrim și colab [1]:

$$\text{HLB}_{\text{ME}} = \frac{\text{HLB}_{\text{Tween 80}} \cdot F_1 + \text{HLB}_{\text{Lecitină}} \cdot F_2}{10 - F_{\text{PG}}} \quad (6.1)$$

unde F_1 reprezintă fracția de Tween 80, F_2 – fracția de lecitină, F_{PG} – fracția de propilenglicol, iar suma $F_1 + F_2 + F_{\text{PG}} = 10$.

Pentru cel de-al doilea grup de microemulsii, punctele de stabilitate au fost definite prin metoda grafică de proiectare a diagramei de fază pseudoternară. În acest sens, au fost luate în considerare proporțiile a trei componente principale: amestecul $S_1/S_2/\text{CoS}$, faza uleioasă, respectiv faza apoasă. Software-ul Triplot 4.1.2. a fost folosit pentru trasarea punctelor de stabilitate care definesc o zonă de microemulsii ulei în apă. În sens mai larg, metoda grafică este utilă pentru screeningul sistemelor nanocoloidale, cu scopul de a evita zonele de formare a emulsiilor sau domeniile de instabilitate.

Pentru sistemele MEAS 1–MEAS 5, a fost construită diagrama de fază pseudoternară, fiind expusă în Figura 1.3, împreună cu secțiunea acesteia care este concentrată pe zona de stabilitate, în funcție de fiecare concentrație stabilită în proiectarea formulării. Cantitatea de S_1 , S_2 și CoS va influența caracteristicile fizice ale sistemelor, comportamentul curgerii și stabilitatea lor în timp.

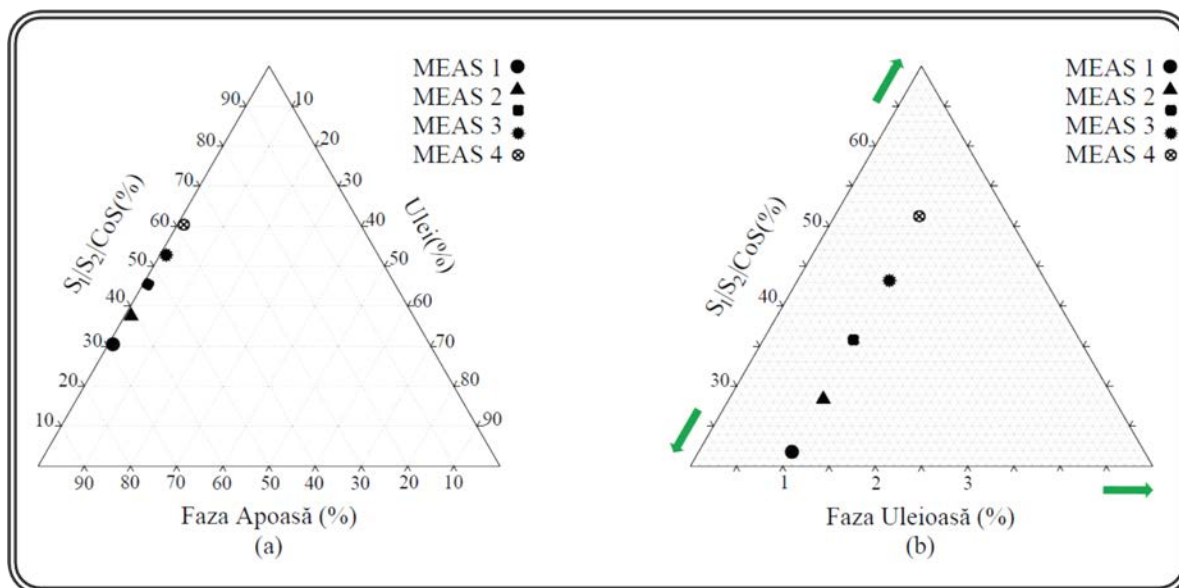


Figura 1.3 Diagrame de fază pseudoternare pentru microemulsiile proiectate în faza a doua de formulare (MEAS 1 – MEAS 5)

Analiza indicelui de refracție a demonstrat izotropia acestora, introducând astfel concepte fundamentale referitoare la coloizi (micro- sau nanocoloizi) și indicii despre dimensiunea acestora, fapt de interes în studiile viitoare. Gradul de claritate al microemulsiilor semnifică faptul că faza lipofilă dispersată aleasă să încorporeze substanța activă este definită de o dimensiune nanometrică.

Diagrama de fază pentru sistemele MEAS 1 – MEAS 5 a fost realizată prin proiectare grafică, subliniind influența factorilor de formulare pentru stabilitatea și relevanța farmaceutică a microemulsiilor proiectate.

Din punct de vedere reologic, formulările MEAS 1 – MEAS 3 au prezentat un comportament newtonian, cu variații ale vâscozității condiționate de structura lor internă, respectiv de compoziție.

Studiul a oferit date preliminare importante privind formularea microemulsiilor, deschizând calea către o extindere a domeniului experimental și propunând teste de stabilitate înalt specifice în studii prospective.

Capitolul 7 oferă o nouă perspectivă, prin *continuarea cercetării microemulsiilor* cu acid salicilic pentru aplicații dermatologice, evidențiată în Capitolul 6. Studiul preia modelul de microemulsie MEAS 1, care este analizat cu ajutorul unei noi metode de dezvoltare,

combinată cu metode complexe de evaluare și design experimental al microemulsiilor ca sisteme farmaceutice.

Obiectivul acestui studiu a avut la bază dezvoltarea unor microemulsii cu acid salicilic, ca sisteme ulei în apă, utilizând un amestec biocompatibil format din Tween 80, lecitină din soia și propilenglicol într-un domeniu de concentrație mai scăzut de 20,1– 40,5 [2]. Amestecul de excipienți, împreună cu faza uleioasă, reprezentată de uleiul de ovăz (1–2%) a fost utilizat pentru solubilizarea acidului salicilic (0,5%). Mediul apos îmbogățit cu acid hialuronic (1%) a fost considerat adecvat pentru a susține un efect hidratant.

Elementele de noutate care definesc acest studiu se bazează pe abordarea unui nou mod de preparare a microemulsiilor ulei în apă, lărgirea domeniului de concentrație a fazei uleioase și a unor evaluări care susțin studiul structurii interne a microemulsiilor ca sisteme coloidale, alături de o aplicare a principiilor Quality by Design (QbD) pe întreg procesul de cercetare, pornind de la o matrice factorială fracționată de tip Box-Behnken [3].

Primul dintre parametrii de optimizat analizați a fost vâscozitatea, evidențiată prin evaluare reologică, în acord cu definiția caracterului newtonian al sistemelor. În continuare, studiul structurii interne a microemulsiilor a fost realizată prin aplicarea tehnicilor de spectroscopie de corelație fonică și a determinării potențialului electrocinetic zeta. În final, studiul goniometric a oferit o amplă perspectivă asupra fenomenelor superficiale și a comportamentului microemulsiilor la contactul cu o suprafață solidă, precum și cuantificarea acestora prin analiza tensiunii superficiale la interfața lichid/gaz, a unghiului de contact, respectiv a lucrului de adeziune, considerând ecuațiile lui Young și Dupré ca modele matematice de analiză goniometrică.

Aplicarea principiilor QbD în dezvoltarea microemulsiilor a urmărit optimizarea compoziției sistemelor, evidențiind trei atribute critice ale calității și anume: vâscozitatea, dimensiunea picăturilor și lucrul de adeziune. Cele trei atribute au fost analizate ca variabile dependente de concentrația amestecului de Tween 80 și propilenglicol (PG) (2:1), concentrația lecitinei și concentrația de ulei de ovăz. Aplicarea metodologiei suprafețelor de răspuns, combinată cu modele de predicție ale unor puncte de optim a fost considerată o tehnică valoroasă de analiză pentru a obține un preparat optim, caracterizat prin vâscozitate crescută, dimensiune scăzută a particulelor fazei dispersate și un lucru de adeziune redus, adecvate pentru aplicarea și acțiunea topică a sistemelor proiectate și analizate.

Tabel 1.3 Plan factorial pentru dezvoltarea microemulsiilor cu trei variabile independente (X_1 , X_2 , X_3) și trei niveluri de variație – inferior, mediu, superior – codificate pentru fiecare factor, care vor însoți variabilele dependente pe parcursul procesului de optimizare

Factor	Variabilă	Inferior (-1)	Mediu (0)	Superior (+1)
X_1	Tween 80/PG (%)	20	30	40
X_2	Lecitină (%)	0,1	0,3	0,5
X_3	Ulei de ovăz (%)	1	1,5	2

Modelarea planului factorial fracționat cu 3 factori și 3 niveluri a fost realizată prin intermediul software-ului Minitab (versiune Trial, Minitab, LLC, State College, PA, USA) [4]. Fiecărei variabile independente X_1 , X_2 , X_3 , i-au fost setate 3 niveluri de variație: „-1”, „0” și „+1”.

În Tabelul 1.4, se poate observa planul factorial pentru $N = 3^3$ experiențe (3 factori cu 3 niveluri de variație), în care variabilele sunt redată în acord cu modul de codificare expus anterior. S-au propus 13 variante de formulare codificate MELSA 1-MELSA 13.

Tabel 1.4 Matricea experimentală pentru microemulsiile MELSA 1 – MELSA 13, dezvoltată prin aplicarea unui model Box-Behnken

Formulare	Experiment	Tween 80/PG (%)	Lecitină (%)	Ulei de ovăz (%)
		X_1	X_2	X_3
MELSA 1	1	-1	-1	0
MELSA 2	2	+1	-1	0
MELSA 3	3	-1	+1	0
MELSA 4	4	+1	+1	0
MELSA 5	5	-1	0	-1
MELSA 6	6	+1	0	-1
MELSA 7	7	-1	0	+1
MELSA 8	8	+1	0	+1
MELSA 9	9	0	-1	-1
MELSA 10	10	0	+1	-1
MELSA 11	11	0	-1	+1
MELSA 12	12	0	+1	+1
MELSA 13	13	0	0	0

Compoziția microemulsiilor cu acid salicilic dezvoltate în acord cu matricea experimentală fracționată 3^3 de tip Box-Behnken, notate MELSA 1 – MELSA 13, este prezentat în Tabelul 1.5 și corespunde cu formulările finale analizate în etapele următoare. Totodată, au fost redată aspectul – identificat prin claritate și codificat corespunzător valorile HLB determinate pentru fiecare sistem.

Tabel 1.5 Compoziția microemulsiilor ulei în apă cu acid salicilic, formulate în acord cu matricea experimentală fracționată de tip 3³ Box-Behnken, prezentată în acord cu parametrul claritate și valorile HLB

Formulare	Claritate	Tween 80 / ¹ PG (2:1) (%)	Lecitină (%)	Ulei (%)	² HA (%)	³ SA (%)	Apă (%)	HLB ME
		(X ₁)	(X ₂)	(X ₃)				
MELSA 1	++	20	0,1	1,5	1	0,5	76,9	14,90
MELSA 2	+++	40	0,1	1,5	1	0,5	56,9	14,46
MELSA 3	++	20	0,5	1,5	1	0,5	76,5	14,62
MELSA 4	+++	40	0,5	1,5	1	0,5	56,5	14,80
MELSA 5	+++	20	0,3	1	1	0,5	77,2	14,75
MELSA 6	+++	40	0,3	1	1	0,5	57,2	14,87
MELSA 7	+	20	0,3	2	1	0,5	76,2	14,75
MELSA 8	+++	40	0,3	2	1	0,5	56,2	14,87
MELSA 9	+++	30	0,1	1	1	0,5	67,4	14,93
MELSA 10	+++	30	0,5	1	1	0,5	67	14,72
MELSA 11	+	30	0,1	2	1	0,5	66,4	14,93
MELSA 12	+	30	0,5	2	1	0,5	66	14,72
MELSA 13	+++	30	0,3	1,5	1	0,5	66,7	14,85

Notă: Valorile prezentate în tabel pentru fiecare componentă sunt exprimate procentual (%) și au fost calculate pentru 20 mL microemulsie finală; ¹PG – propilenglicol; ²HA – acid hialuronic; ³SA – acid salicilic

În Figura 1.4 sunt prezentate etapele de preparare a microemulsiilor, începând de la prepararea fazei lipofile, solubilizarea acidului salicilic și obținerea unei microemulsii cu grad înalt de claritate prin procesul de titrare cu fază apoasă la cald.

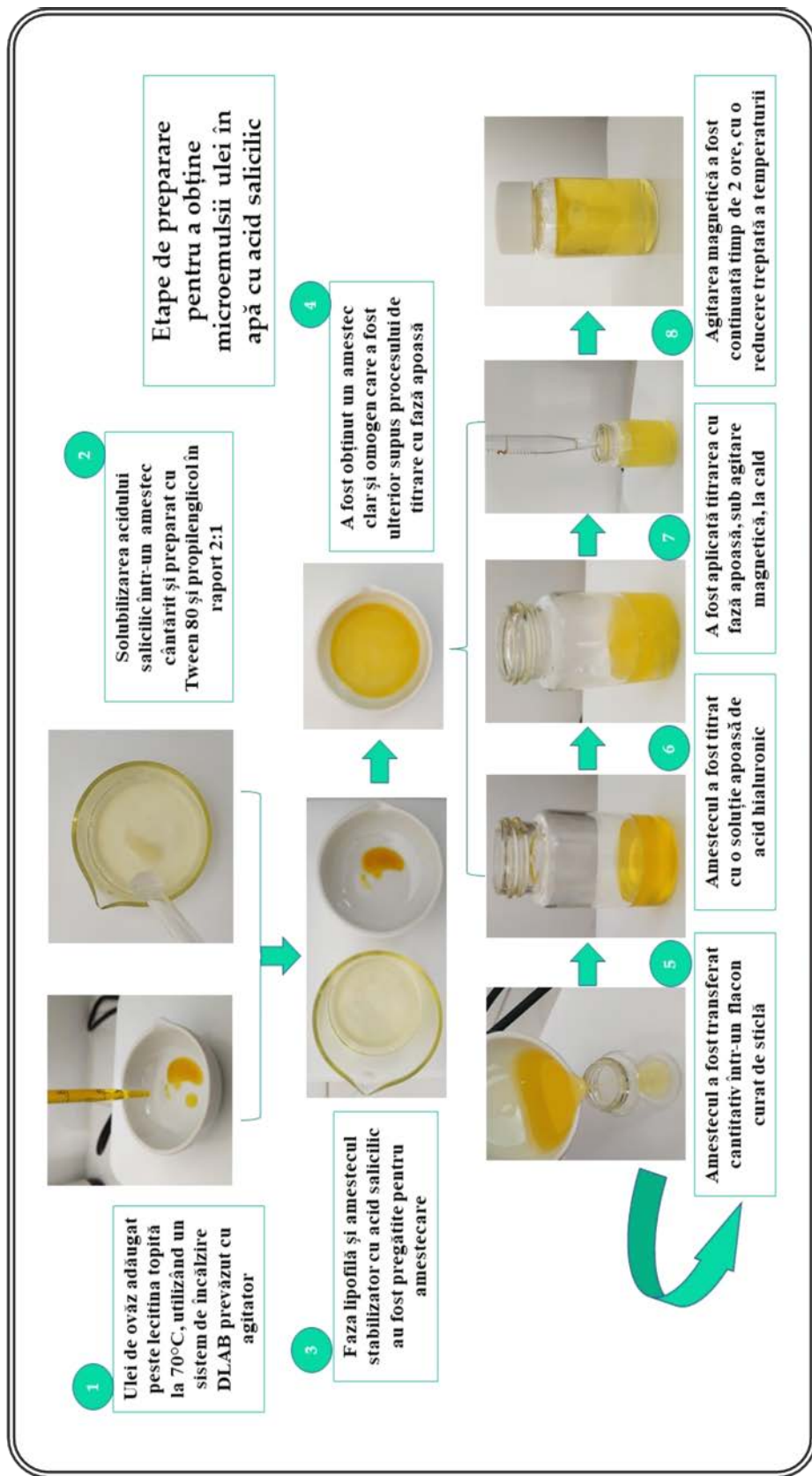


Figura 1.4 Etape principale de preparare a microemulsiiilor ulei în apă cu acid salicilic

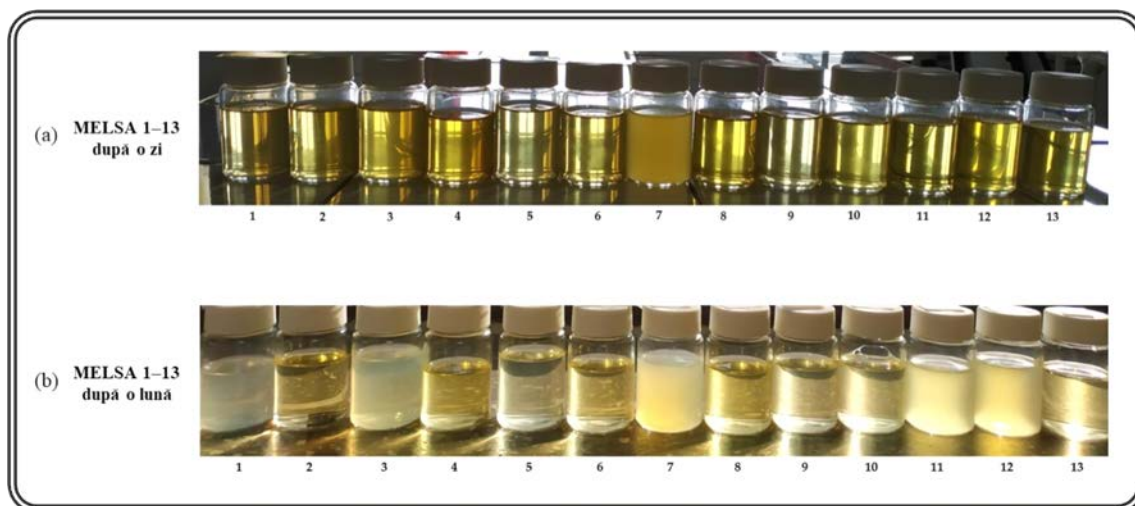


Figura 1.5 Vizualizarea microemulsiilor MELSA 1 – MELSA 13 după o zi de la preparare – cazul (a), respectiv după o lună – cazul (b), la temperatura camerei, $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$

Selectarea unui nivel maxim de Tween 80/PG de 40%, asociat cu lecitină 0,1%, 0,3% și 0,5%, a fost favorabil pentru a asigura o dispersie completă a fazei uleioase în domeniul de concentrații de 1–2%, rezultând sisteme clare.

Au fost efectuate evaluări fizice ale microemulsiilor preparate, prin care s-a analizat pH-ul, studiul conductivității, determinarea indicelui de refracție, evaluarea reologică, analiza dimensiunii picăturilor, cât și analiza goniometrică a microemulsiilor ulei în apă cu acid salicilic. În continuare, sunt prezentate câteva exemple ale acestor determinări.

În acord cu **determinările de conductometrie**, microemulsiile au fost definite ca sisteme de tip ulei în apă, cu valori înalte de conductivitate, după cum se poate observa în Tabelul 1.6. Acestea au fost plasate în domeniul $506,0 \pm 3,0 - 1088 \pm 1,7 \mu\text{S/cm}$, și au fost corelate cu prezența amestecului de Tween 80/PG și a apei. Influența lecitinei și a uleiului de ovăz asupra conductivității a fost nesemnificativă ($p > 0,05$).

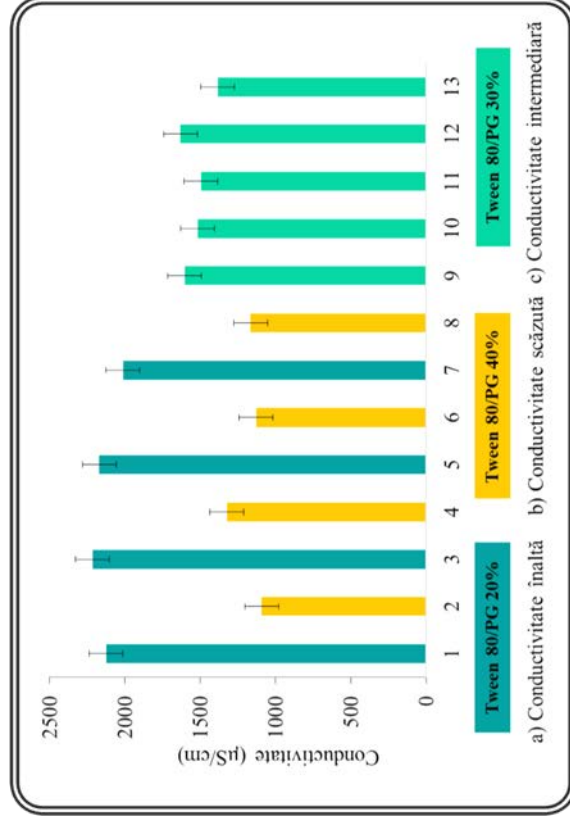


Figura 1.6 Reprezentare grafică a valorilor de conductivitate, împărțite în trei grupuri, în funcție de concentrația de Tween 80/PG ca sisteme cu: (a) conductivitate înaltă, (b) conductivitate scăzută și (c) conductivitate intermediară.

Tabel 1.6 Valori de conductivitate pentru microemulsiile MELSA 1 – MELSA 13, determinate la $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Formulare	Tween 80 /PG (2:1) (%)	Apă (%)	Conductivitate (µS/cm)
MELSA 1	20	76,9	1042 ± 1,2
MELSA 2	40	56,9	506,0 ± 3,0
MELSA 3	20	76,5	1088,0 ± 1,7
MELSA 4	40	56,5	621,3 ± 0,6
MELSA 5	20	77,2	1065,0 ± 1,0
MELSA 6	40	57,2	524,3 ± 0,6
MELSA 7	20	76,2	986,3 ± 1,5
MELSA 8	40	56,2	542,3 ± 0,6
MELSA 9	30	67,4	772,0 ± 1,0
MELSA 10	30	67	728,7 ± 1,5
MELSA 11	30	66,4	717,3 ± 1,5
MELSA 12	30	66	786,0 ± 0
MELSA 13	30	66,7	661,3 ± 1,5

În Figura 1.7 se poate observa parcursul experimental al DLS pentru sistemul MELSA 8, începând de la acțiunea laserului asupra probei, urmat de achiziția datelor și determinarea dimensiunii picăturii, în acord cu modelul Cumulantului, exprimat ca intensitate (a.u.) în funcție de diametru (nm).

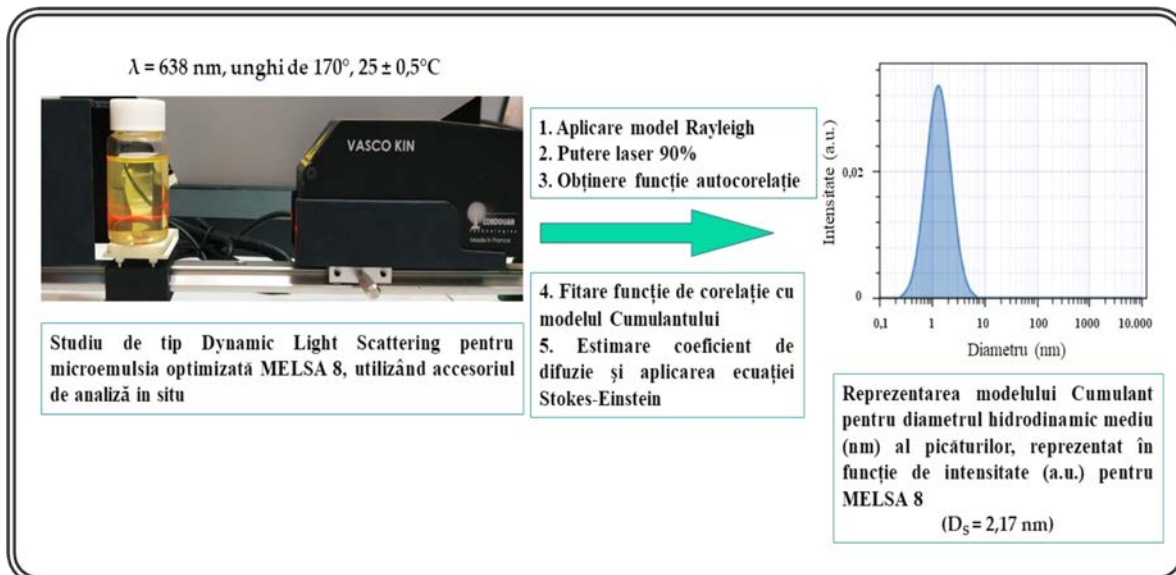


Figura 1.7 Reprezentarea metodei DLS pentru microemulsia MELSA 8, utilizând accesoriul de analiză în situ al aparatului VascoKin în cinci etape succesive, pentru obținerea unui răspuns, în acord cu algoritmul Cumulant

În Tabelul 1.7 sunt prezentate datele cumulate specifice determinărilor DLS și potențialului electrocinetic zeta pentru sistemele MELSA 1 – MELSA 13, la $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Tabel 1.7 Prezentare cumulată a rezultatelor obținute în urma analizei dimensiunii picăturilor și a determinării potențialului electrocinetic zeta prin raportare la cei trei factori de formulare, pentru microemulsiile MELSA 1 – MELSA 13, la $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Formulare	Tween 80/PG (%)	Lecitină (%)	Ulei (%)	Diametru (nm)	PDI	Potențial zeta (mV)
MELSA 1	20	0,1	1,5	$11,35 \pm 1,05$	$0,268 \pm 0,011$	$-1,98 \pm 0,02$
MELSA 2	40	0,1	1,5	$3,32 \pm 1,85$	$0,091 \pm 0,010$	$-2,78 \pm 0,05$
MELSA 3	20	0,5	1,5	$21,88 \pm 1,25$	$0,039 \pm 0,017$	$-3,78 \pm 0,05$
MELSA 4	40	0,5	1,5	$5,88 \pm 1,16$	$0,070 \pm 0,010$	$-2,14 \pm 0,05$
MELSA 5	20	0,3	1	$3,43 \pm 1,73$	$0,297 \pm 0,075$	$-3,83 \pm 0,01$
MELSA 6	40	0,3	1	$1,58 \pm 0,20$	$0,119 \pm 0,023$	$-3,16 \pm 0,06$
MELSA 7	20	0,3	2	$37,72 \pm 4,55$	$0,250 \pm 0,025$	$-2,80 \pm 0,02$
MELSA 8	40	0,3	2	$2,17 \pm 1,54$	$0,352 \pm 0,027$	$-1,72 \pm 0,03$
MELSA 9	30	0,1	1	$5,14 \pm 2,15$	$0,134 \pm 0,018$	$-1,43 \pm 0,03$
MELSA 10	30	0,5	1	$5,30 \pm 2,53$	$0,218 \pm 0,037$	$-2,33 \pm 0,05$
MELSA 11	30	0,1	2	$6,45 \pm 2,55$	$0,202 \pm 0,011$	$-2,38 \pm 0,03$
MELSA 12	30	0,5	2	$26,02 \pm 3,78$	$0,557 \pm 0,038$	$-1,38 \pm 0,05$
MELSA 13	30	0,3	1,5	$4,11 \pm 1,65$	$0,240 \pm 0,021$	$-2,38 \pm 0,02$

Descoperirea proprietăților superficiale ale microemulsiilor a fost bazată pe măsurarea energiei superficiale libere și a unghiului de contact, utilizând **goniometrul CAM-101**, echipat cu o seringă Hamilton prevăzută cu un ac C209-30 și o cameră digitală (KSV Instruments, Espoo, Finlanda), după cum s-a raportat în studii anterioare [5,6].

În Figura 1.8, se pot vizualiza imaginile captate prin intermediul camerei digitale a aparatului CAM-101, pentru fiecare picătură a probelor MELSA 1 – MELSA 13, eliberate din seringă Hamilton și supuse măsurătorilor.

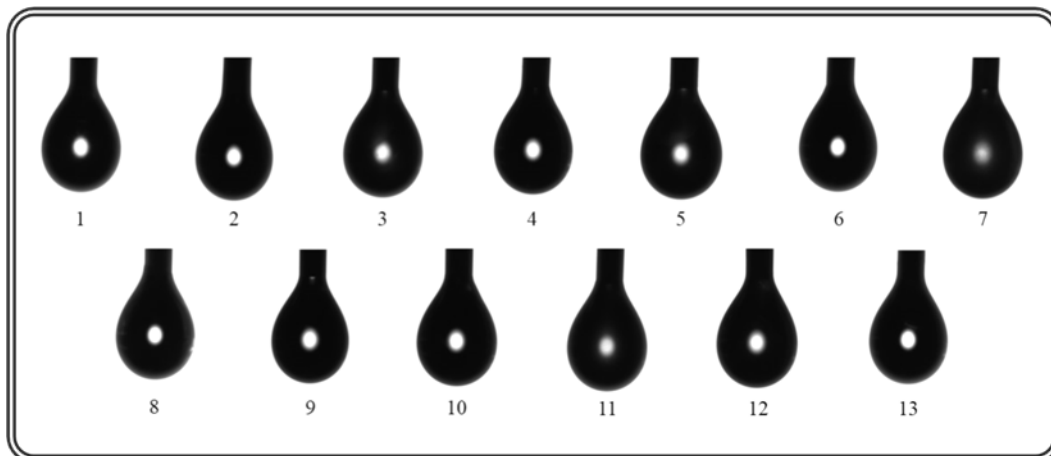


Figura 1.8 Imagini captate pentru picăturile de microemulsii, codificate (1 – 13), evaluate prin modelul pendant drop, pentru măsurarea γ_{LG} , la $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$

În Figura 1.9 sunt prezentate capturi pentru fiecare probă de microemulsie (notate 1–13) și studiate prin aplicarea modelului *contact angle* (CA). Comportamentul acestora poate fi observat luând în considerare udabilitatea și adeziunea picăturilor la contactul cu o suprafața solidă.

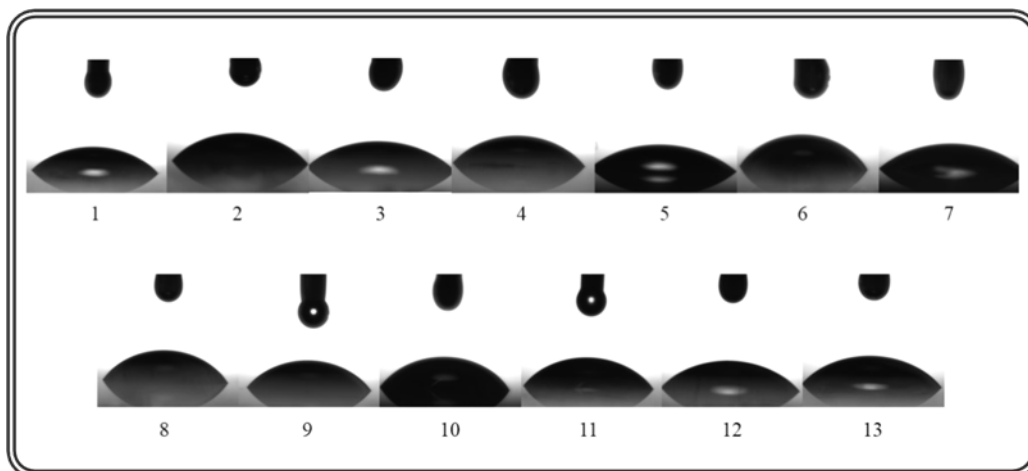


Figura 1.9 Imagini captate ale probelor de microemulsii (1–13), aplicate pe lame de sticlă, în timpul studiului de evaluare a γ_{LG} și a unghiului de contact, la $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$

Procesul de optimizare a compoziției formulărilor, din punctul de vedere al atributelor critice de calitate s-a bazat pe dezvoltarea unui plan factorial fracționat de tip 3^3 , caracterizat prin 13 experimente proiectate prin intermediul software-ului Minitab. Analiza răspunsurilor și anume Y_1 : vâscozitate (cP), Y_2 : dimensiunea medie a picăturilor (MPS) – D_s (nm), și Y_3 : lucrul de adeziune – W (mN/m), în funcție de factorii de formulare definiți ca X_1 : Tween 80/PG (%), X_2 : lecitină (%), și X_3 : ulei de ovăz (%), a fost efectuată prin aplicarea metodologiei suprafețelor de răspuns (RSM).

Au fost efectuate optimizări ale celor trei variabile dependente: vâscozitatea (Y_1), dimensiunea medie a picăturilor (Y_2) și lucrul de adeziune (Y_3), în funcție de variabilele independente (X_1 - X_3), fiind detaliat mai jos exemplul optimizării parametrului vâscozitate (Y_1) în funcție de factorii X_1 : Tween 80/PG (%) și X_2 : Lecitină (%).

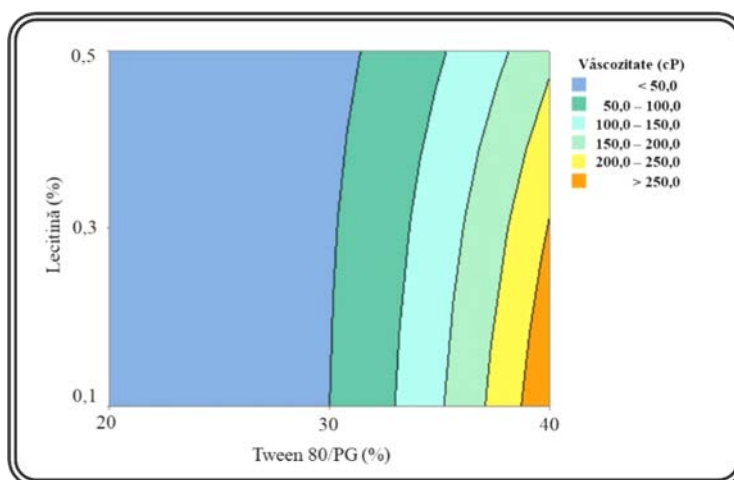


Figura 1.10 Grafic de contur pentru parametrul vâscozitate (Y_1) în funcție de factorii X_1 : Tween 80/PG (%) și X_2 : Lecitină (%)

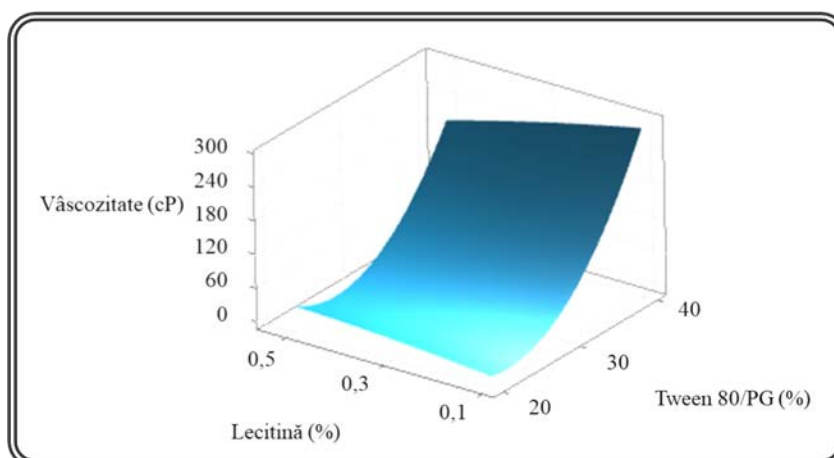


Figura 1.11 Suprafața de răspuns în gradient pentru vâscozitate (Y_1) în funcție de concentrația de Tween 80/PG și cea de lecitină

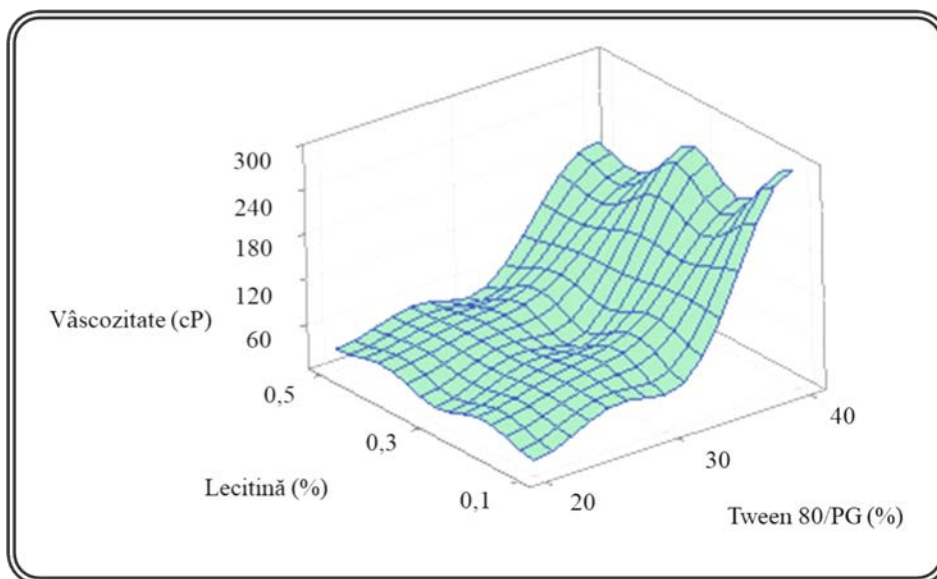


Figura 1.12 Diagrama în relief pentru vâscozitate (Y_1) în funcție de concentrația de Tween 80/PG și cea de lecitină

Soluția obținută în urma analizei a indicat un sistem model cu următoarea compoziție: Tween 80/PG (X_1): 40%, lecitină (X_2): 0,1% și ulei de ovăz (X_3): 2%. Vâscozitatea prezisă a fost de 263,83 cP, cu o valoare a coeficientului pentru răspunsul dorit de 0,8953. Rezultatul acestei analizei poate fi coroborat cu datele obținute în parcursul experimental, prin evidențierea a două sisteme caracteristice cu vâscozități în jurul valorii prezise și anume: MELSA 6 cu vâscozitate de 287,77 cP și MELSA 8 cu o valoare a vâscozității de 217,73 cP. Prin luarea în considerare a limitării propuse, raportată la maximizarea concentrației de ulei de ovăz la 2%, se poate deduce faptul că MELSA 8 este eligibilă pentru a fi sistem optim.

CONCLUZII

Teza de doctorat intitulată “Proiectarea și evaluarea unor microemulsii ca sisteme coloidale moderne utile în tratamentul antiacneic” a urmărit și atins toate obiectivele propuse: alegerea substanței active și a excipienților pentru obținerea unor microemulsii ulei în apă, obținerea microemulsiilor ulei în apă ca vehicule pentru încorporarea acidului salicilic prin aplicarea metodei de titrare cu fază uleioasă la temperatura camerei (selectată pentru primul studiu), respectiv a metodei de titrare cu faza apoasă la cald (selectată în cel de-al doilea studiu); evaluarea fizică preliminară a microemulsiilor, în acord cu datele prezentate în primul studiu din Capitolul 6; evaluarea fizică a microemulsiilor în scopul descoperirii structurii interne și evidențierea atributelor critice de calitate relevante pentru profilul biofarmaceutic al preparatelor topice, în acord cu rezultatele studiului prezentat în Capitolul 7; analiza și interpretarea datelor obținute prin aplicarea unui design experimental; descoperirea sistemelor model, optime, care îndeplinesc o serie de atribute critice de calitate, adecvate microemulsiilor topice.

Astfel, în **primul studiu experimental** se evidențiază un procedeu de **dezvoltare și evaluare a unor microemulsii ulei în apă cu acid salicilic**, pornind de la un grup de vehicule blank microemulsionate. Vehiculele s-au formulat prin utilizarea un amestec stabilizator, format din Tween 80, propilenglicol și lecitină, în concentrație totală de 31%. În acest grup, s-au selectat patru concentrații de lecitină, astfel: 0,5%, 1%, 1,5% și 2%. Un singur vehicul, formulat cu lecitină 0,5% a fost considerat un model pentru dezvoltarea unui grup diferit de microemulsii, caracterizat printr-o variație a Tween 80/PG în domeniul 30–60%.

Pentru aceste tipuri de microemulsii, nivelul de **faza uleioasă** format din *ulei de ovăz și ulei de rodie (1:1)* a fost setat la **1%**. În cel de-al doilea grup, amestecul stabilizator a fost utilizat pentru solubilizarea acidului salicilic 0,5%.

Evaluările fizice preliminare care au vizat *studiul pH-ului, al conductivității și al indicelui de refracție* au fost utile pentru o caracterizare preliminară a sistemelor și o definire a unor elemente de calitate ale preparatelor. Astfel, pH-ul a fost potrivit pentru formulările topice și a fost situat între 4,26 și 4,37 în cazul primului grup de microemulsii (MEL 1 – MEL 4), respectiv între 3,57 și 4,13 în cazul celui de-al doilea grup (MEAS 1 – MEAS 5). S-a apreciat totodată că un pH redus poate fi favorabil pentru un preparat antiacneic.

În continuare, *conductivitatea* a prezentat valori înalte, dependente de compoziție, doar pentru cel de-al doilea grup de sisteme, prin care s-a confirmat tipul microemulsiilor ulei în apă. Totodată, studiul *indicelui de refracție* a demonstrat izotropia sistemelor preparate. În cel de-al doilea grup, s-a observat o creștere proporțională a indicelui de refracție, odată cu mărirea concentrației de Tween 80/PG către 60%, de la 1,3749 la 1,4081.

Diagrama de faza pseudoternară a fost proiectată pentru sistemele preparate în cea de-a doua etapă și s-a evidențiat influența factorilor de formulare pentru stabilitatea și relevanța farmaceutică a microemulsiilor dezvoltate.

Studiul a culminat cu evidențierea *profilelor reologice* pentru trei microemulsii reprezentative ce aparțin celui de-al doilea grup. Variația vâscozității între 31,5 – 1317,3 cP a fost specifică unor microemulsii fluide, cu o **curgere de tip newtonian**. Totodată, s-a conchis faptul că vâscozitatea celor trei sisteme este dependentă de concentrația de Tween 80/PG.

Acest studiu preliminar a oferit o serie de date privind formularea microemulsiilor și în același timp o deschidere către descoperirea particularităților microemulsiilor ca nanocoloizi topici prin abordarea unor tehnici experimentale complexe.

În cadrul celui de-**al doilea studiu**, procesul de dezvoltare a microemulsiilor a fost pus într-o nouă lumină, printr-o abordare diferită și a fost îndreptat către aplicarea principiilor *Quality by Design*. A fost preluat un sistem model descoperit în studiul anterior și formulat cu un **amestec de Tween 80/PG (2:1) 30%, lecitină 0,5%, un amestec de ulei de ovăz și ulei de rodie (1:1) 1%, acid salicilic 0,5%, acid hialuronic 1% și apă 67%**.

Procedeele de dezvoltare a microemulsiilor a fost realizat prin aplicarea conceptelor *Quality by Design* și modelarea unui **plan factorial fracționat cu trei factori și trei niveluri (3³), de tip Box-Behnken**. Așadar, au fost definite 13 formulări de tip microemulsii ulei în apă, prin aplicarea metodei de titrare cu fază apoasă la cald. Cele 13 experiențe definite prin matricea experimentală 3³ au avut la bază variația a trei variabile independente (factori de formulare), pe trei niveluri de minim, mediu și de maxim, notate -1, 0 și +1, și codificate X₁: Tween 80/PG (20–40%), X₂: Lecitină (0,1–0,5%), X₃: Ulei de ovăz (1–2%). Sistemele proiectate, echivalente celor 13 experiențe, denumite MELSA 1 – MELSA 13 au fost analizate din punct de vedere fizic, cu o atenție deosebită asupra a trei atribute critice de calitate, codificate ca Y₁: vâscozitate (cP), Y₂: dimensiune medie a picăturilor (nm) și Y₃: lucru de adeziune (mN/m). Pe baza acestui model s-a realizat un proces amplu de optimizare

prin aplicarea metodologiei suprafețelor de răspuns (RSM). Claritatea a fost considerată un criteriu de excludere pentru sistemele opalescente sau cu o claritate redusă.

În ceea ce privește parametrii fizici preliminari, *pH*-ul plasat între 3,49 și 3,71 a fost considerat potrivit pentru un preparat antiacneic care poate fi implicat în restabilirea *pH*-ului cutanat afectat de patologia acneică. *Studiul conductivității* a confirmat tipul microemulsiilor ulei în apă, în timp ce *indicele de refracție* a fost caracteristic unor sisteme izotrope și a fost influențat semnificativ de prezența Tween 80/PG.

În urma *analizei reologice*, vâscozitatea a variat între 16,94 – 292,69 cP, iar profilele de curgere ale microemulsiilor au fost specifice unor sisteme newtoniene. Sistemele au fost descrise ca fluide cu o curgere rapidă și valori mici ale vâscozității (16,94–51,23 cP), atunci când Tween 80/PG a fost selectat la un nivel minim și mediu, în timp ce microemulsiile mai vâscoase (188,17–292,69 cP), au fost formate la utilizarea unei concentrații maxime de Tween 80/PG (X_1). X_1 a fost astfel singurul parametru care a influențat răspunsul vâscozitate, după cum s-a observat în graficele de contur și suprafețele de răspuns ale Y_1 în funcție de X_1 și X_2 . Cele două variabile X_2 și X_3 nu au prezentat o influență semnificativă asupra Y_1 .

În urma analizei predictive, s-a evidențiat un sistem model cu o vâscozitate de 263,83 cP, ceea ce a determinat alegerea a două sisteme optime, MELSA 6 (Y_1 : 287,77 cP) și MELSA 8 (Y_1 : 217,73 cP). Prin urmărirea clarității ca un criteriu de excludere, MELSA 8 a fost considerat un model de microemulsie cu vâscozitate înaltă, potrivită pentru aplicare topică.

Pentru a completa profilul de calitate al microemulsiilor, ca **element de noutate**, **analiza DLS** a oferit informații asupra structurii interne a microemulsiilor, prin observarea profilelor intensității (a.u.) în funcție de diametrul picăturilor (nm), în acord cu modelul Cumulantului, specifice unor picături cu diametru mediu sub 100 nm.

Prezența unei cantități minime de fază uleioasă a determinat obținerea unor picături foarte fin dispersate cu o variație a diametrului hidrodinamic între 1,58–37,72 nm. Dimensiunea medie a picăturilor a fost influențată semnificativ de prezența uleiului de ovăz (X_3) și a Tween 80/PG (X_1). Cei doi factori au acționat în mod opus asupra generării microemulsiilor ulei în apă: X_1 a determinat o reducere a dimensiunii medii a particulelor către valoarea minimă, iar X_3 a influențat creșterea dimensiunii particulelor către valoarea maximă.

În procesul de optimizare, analiza predictivă a fost condusă în scopul obținerii unui model de microemulsie cu dimensiunea medie a picăturilor sub 10 nm, proiectată cu un nivel maxim al factorului X_3 de 2%. Acest criteriu a fost îndeplinit de către două sisteme MELSA 8 (Y_2 : 2,17 nm) și MELSA 11 (Y_2 : 6,45 nm). Prin aplicarea criteriului de excludere, MELSA 8 a fost considerat din nou un sistem model.

Analiza DLS a fost însoțită de măsurarea **indicii de polidispersie (PDI)** și caracterizarea microemulsiilor din punct de vedere al **potențialului electrocinetic zeta**. Valorile PDI au variat între 0,039–0,557 și au definit două grupuri de sisteme: monodisperse, cu valori între 0,039–0,119 și un grup de sisteme polidisperse cu valori PDI care au atins valoarea maximă de 0,557. În acest caz, s-a sugerat necesitatea unor studii suplimentare care să stabilească o legătură a PDI cu compoziția microemulsiilor prin aplicarea unor modele de analiză mai elaborate.

Pe de altă parte, potențialul zeta a fost găsit cu valori negative, în apropierea valorii 0 ce au fost justificate de prezența unor surfactanți neionici. S-a propus ca procesul de stabilizare a microemulsiilor poate fi realizat prin alte tipuri de forțe de repulsie, diferite de cele electrostatice, cum ar fi repulsiile sterice.

În final, studiul proprietăților superficiale ale microemulsiilor topice ulei în apă s-a realizat cu ajutorul **goniometrului CAM 101**. Această etapă a adus în prim plan elemente de noutate în domeniul cunoașterii comportamentului intern al microemulsiilor în raport cu suprafețe de etalare solide, cu relevanță deosebită în studiul coloizilor.

Întrucât studiul goniometric este timid abordat în cazul microemulsiilor, această propunere de analiză susține într-o manieră originală descoperirea proprietăților superficiale, definite prin *testarea tensiunii superficiale la interfața lichid gaz (γ_{LG})* și a *unghiului de contact (CA)*, prin aplicarea celor două modele de analiză goniometrică în acord cu ecuația Young: modelul pendant drop și modelul contact angle.

Parametrii γ_{LG} și CA au fost considerați doi factori relevanți pentru **studiul lucrului de adeziune** ca un al treilea răspuns Y_3 , implicat în definirea microemulsiilor topice. În modelul pendant drop, γ_{LG} a variat între 32,57–37,36 mN/m, cu valori specifice ale unor sisteme stabile cu tensiuni superficiale reduse, favorizate de prezența amestecului stabilizator Tween 80/PG, ceea ce presupune în continuare și prezența unor tensiuni interfaciale foarte scăzute la interfața ulei/apă.

Pe de altă parte, în acord cu modelul CA, γ_{LG} a fost studiată ca parametru implicat în procesul de adeziune. S-a observat că factorul X_1 a avut o influență semnificativă în generarea unor unghiuri de contact între $40,74$ – $57,91^\circ$, sub 90° , ce a definit o bună udabilitate la nivelul suprafeței solide.

La finalul acestui studiu, s-a apreciat implicarea **uleiul de ovăz** pentru solubilizarea substanței active și favorizarea unor procese de adeziune puternice care pot fi analizate prin studiul proprietăților superficiale. Studiul proprietăților de adeziune a realizat o conexiune între parametrii superficiali și între parametrii fizici selectați ca atribute critice de calitate, prin evidențierea relevanței acestora pentru administrarea topică.

În concluzie, **sistemul MELSA 8 a fost apropiat de sistemele optime generate în urma analizelor predictive, și a îndeplinit atributele critice de calitate cercetate. Sistemul a fost formulat cu Tween 80/PG 40%, lecitină 0,3%, ulei de ovăz 2%, acid salicilic 0,5%, acid hialuronic 1% și apă 56,2%**. Acest tip de microemulsie a fost considerat un sistem interesant de urmărit, cu potențial de dezvoltare ca preparat pentru cedarea topică a unei substanțe active din sfera dermatologică, precum acidul salicilic.

Acest tip de microemulsie poate fi în continuare adaptată în sensul integrării atât a unor substanțe active hidrofile, cât și lipofile, cu respect și atenție asupra potențialului solubilizant al componentelor. Studiul acestora este cu atât mai provocator, cu cât cercetarea avansează către utilizarea tehnicii de microemulsionare pentru obținerea unor sisteme de tip nanoparticule cu potențial în sfera dermatologică.

Prin subiectul de studiu abordat și rezultatele obținute în urma parcursului experimental, teza de doctorat “Proiectarea și evaluarea unor microemulsii ca sisteme coloidale moderne de transport și eliberare a substanțelor medicamentoase în tratamentul antiacneic” oferă o perspectivă originală asupra studiului microemulsiilor ca sisteme nanocoloidale biocompatibile pentru administrarea topică a medicamentelor antiacneice.

Finalizarea prezentei teze de doctorat a fost susținută de către Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București, prin proiectul *Susținerea excelenței CDI în Domeniul Sănătate și creșterea competitivității Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București pentru atingerea Statutului de Lider Regional European* (contract număr PFE_33/2021), finanțat de Ministerul Cercetării, Inovării și Digitalizării prin Programul 1 – Dezvoltarea sistemului național de cercetare-dezvoltare, Subprogramul 1.2 – Performanță instituțională - Proiecte de dezvoltare instituțională - Proiecte de finanțare a excelenței în CDI.

Bibliografie selectivă

1. de Melo Cotrim AC, Honorio-Franca AC, Luzia França E. Rheology analysis can be added in thermal stability test for design microemulsion materials. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2016;6(2).
2. Anicescu MC, Dinu-Pirvu CE, Ghica MV, Talianu MT, Popa L. Preliminary study regarding the formulation and physical evaluation of some biocompatible, oil in water microemulsions with salicylic acid for dermatologic use. *Farmacia*. 2021; 69:434–45.
3. Anicescu MC, Dinu-Pîrvu CE, Talianu MT, Ghica MV, Anuța V, Prisada RM, et al. Insights from a Box–Behnken Optimization Study of Microemulsions with Salicylic Acid for Acne Therapy. *Pharmaceutics*. 2022;14(1):174.
4. <https://www.minitab.com/en-us/products/minitab/free-trial/>.
5. Anicescu MC, Dinu-Pîrvu CE, Ghica M v, Anuța V, Prisada RM, Talianu MT, et al. Preliminary analysis of emulsion-based formulations containing pumpkin seed oil and hemp seed oil for internal use. In: *Proceedings of the 8th International Conference of Advanced Materials and Systems*. Certex Publishing Bucharest, Romania; 2020. p. 115–20.
6. Irimia T, Mușat GC, Prisada RM, Ghica MV, Dinu-Pîrvu CE, Anuța V, et al. Contributions on formulation and preliminary evaluation of ocular colloidal systems of chitosan and poloxamer 407 with bupivacaine hydrochloride. *Farmacia*. 2019; 67:702–8.

Diseminarea rezultatelor de cercetare

Rezultatele prezentate în cadrul acestei teze de doctorat s-au materializat în 2 articole publicate în reviste internaționale cotate ISI, 1 articol publicat în volumele Proceedings ale unor manifestări științifice indexate ISI și 1 articol publicat în volumele Proceedings ale unor manifestări științifice indexate BDI. O parte din datele cumulate în decursul anilor de studiu doctoral au fost prezentate la manifestării științifice naționale, care vor fi prezentate în continuare.

Lucrări publicate pe tema tezei de doctorat

M.C. Anicescu, C.E. Dinu-Pîrvu, M.T. Talianu, M.V. Ghica, V. Anuța, R.M. Prisada, A.C. Nicoară, L. Popa, Insights from a Box–Behnken optimization study of microemulsions with salicylic acid for acne therapy, *Pharmaceutics*, 2022, 14(1), 174, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010174>, ISSN 1999-4923, FI - 6,321/2020, <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/1/174>

C.M. Anicescu, C.E. Dinu-Pîrvu, M.V. Ghica*, M.T. Talianu, L. Popa, Preliminary study regarding the formulation and physical evaluation of some biocompatible, oil in water microemulsions with salicylic acid for dermatologic use, *Farmacia*, 2021, 69(3), 434-445, <https://doi.org/10.31925/farmacia.2021.3.6>, ISSN 0014-8237, FI - 1,433/2020. https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-06-Anicescu_Ghica_Popa_434-445.pdf

M.T. Talianu, L. Popa, M.V. Ghica, C.E. Dinu-Pîrvu, **C. Anicescu**, Design, formulation and evaluation studies of dermatocosmetic microemulsions based on oat oil, pomegranate oil and hyaluronic acid, *Proceedings of The Romanian National Congress of Pharmacy*, 17th Edition, Bucharest, Romania, 26-29 septembrie 2018, p. 218-222, ISBN 978-88-85813-28-1. <http://apps.webofknowledge.com.ezproxy.medgrid.eu/> Diplomă de excelență – Premiul pentru prezentare, Secțiunea Tehnologie Farmaceutică.

M.C. Anicescu, C.E. Dinu-Pîrvu, M.V. Ghica, V. Anuța, R.M. Prisada, M.T. Talianu, L. Popa, Preliminary analysis of emulsion based formulations containing pumpkin seed oil and hemp seed oil for internal use, *Proceedings of the 8th International Conference on Advanced Materials and Systems (ICAMS)*, București, 1-3 octombrie 2020, p. 115-120, <https://doi.org/10.24264/icams-2020.II.1>, ISSN 2068-0783. http://icams.ro/icamsresurse/2020/files/lucrari/II_biomaterials_biotechnologies_01.pdf

Lucrări prezentate la manifestările științifice naționale

M.C. Anicescu, L. Popa, M.V. Ghica, C.E. Dinu-Pîrvu, M.T. Talianu, Design and evaluation of lecithin/Tween 80 O/W microemulsions for a topical anti-acne drug delivery system: insights from a preliminary study, lucrare poster (ID 145) prezentată la *Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”*, ediția a 7-a, București, 10-12 octombrie 2019, volum de rezumate: *Supliment Maedica - a Journal of Clinical Medicine*, 2019, Vol.14, p. 34, ISSN 2501-6903.<https://www.congresumf.ro/editia-2019/>