

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” - BUCUREȘTI
FACULTATEA DE FARMACIE**

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

CONTRIBUȚII LA STUDIUL CEDĂRII SUBSTANȚELOR ACTIVE DIN SEMISOLIDE CU ACȚIUNE TOPICĂ

**DOCTORAND
ȘEF LUCRĂRI FARM.
GHICA MIHAELA VIOLETA**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC
PROF. DR. ȘTEFAN MOISESCU**

**BUCUREȘTI
2007**

PLANUL LUCRĂRII

INTRODUCERE	V
-------------------	---

PARTE GENERAL – TEORETICĂ. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. ASPECTE BIOFARMACEUTICE ALE FORMELOR DOZATE SEMISOLIDE PENTRU ADMINISTRARE TOPICĂ	
1.1. Pielea - structură și fiziologie	1
1.1.1. Structura pielii	1
1.1.2. Funcțiunile pielii	4
1.2. Forme dozate semisolide pentru acțiune topică. Hidrogeluri farmaceutice	5
1.3. Procesele de cedare și absorbție a unei substanțe active dintr-o formulare semisolidă topică	9
1.4. Factorii care influențează absorbția cutanată	14
1.5. Metode de determinare a cineticii de cedare in vitro a substanțelor active din sisteme semisolide topice	15
2. CARACTERIZAREA REOLOGICĂ A FORMELOR DOZATE SEMISOLIDE TOPICE	
2.1. Modele și parametri reologici pentru caracterizarea sistemelor semisolide topice	25
2.2. Factori care influențează comportarea reologică a sistemelor semisolide topice	29
3. DATE DE LITERATURĂ PRIVIND INDOMETACINUL – SUBSTANȚA MEDICAMENTOASĂ TEST	
3.1. Proprietăți fizico-chimice ale indometacinului	36
3.2. Proprietăți farmacologice ale indometacinului	38
4. PROGRAME EXPERIMENTALE ÎN PROIECTAREA ȘI ANALIZA PROCESELOR COMPLEXE DE FORMULARE FARMACEUTICĂ	
4.1. Programarea experimentelor	41
4.2. Analiza datelor experimentale	43
4.3. Proiectarea experimentelor în tehnica Taguchi pentru realizarea unui proces sau produs considerat optim	45

PARTE EXPERIMENTALĂ. CERCETĂRI PERSONALE PRIVIND CONTRIBUȚII LA STUDIUL CEDĂRII SUBSTANȚELOR ACTIVE DIN SEMISOLIDE CU ACȚIUNE TOPICĂ

5. MOTIVAREA ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI ÎNTREPRINS

- 5.1.** Motivarea studiului întreprins 51
- 5.2.** Obiectivele studiului întreprins 52

6. STABILIREA UNEI METODE DE EVALUARE A CINETICII DE CEDARE IN VITRO A INDOMETACINULUI DIN SEMISOLIDE CU ACȚIUNE TOPICĂ. CERCETĂRI PRELIMINARE

- 6.1.** Selectarea substanței test pentru studiul experimental al modelării cineticii de cedare a unei substanțe medicamentoase din semisolide destinate acțiunii topice 55
- 6.2.** Selectarea unui tip de vehicul semisolid destinat aplicării topice pentru modelarea cineticii de cedare a unei substanțe medicamentoase. Caracterizarea carboximetilcelulozei sodice (CMCNa) ca polimer inductor al gelifierii 56
- 6.3.** Celula Franz modificată pentru studierea cineticii de cedare a unei substanțe medicamentoase din hidrogeluri 58
- 6.4.** Selectarea soluției compartimentului receptor al celulei Franz 59
- 6.5.** Instituirea unei metode de determinare cantitativă pe cale spectrofotometrică a indometacinului în soluția receptoare 59
- 6.6.** Tehnica de preparare a unui sistem-model de tip hidrogel de CMCNa cu indometacin pentru studierea cineticii de cedare a acestuia 62
- 6.7.** Caracterizarea membranei de celofan folosită la celula Franz modificată 62
- 6.8.** Stabilirea unor condiții standard pentru efectuarea experimentelor cinetice de cedare a indometacinului din hidrogeluri de CMCNa folosind celula Franz modificată 63
- 6.9.** Profilul cinetic de cedare in vitro din hidrogeluri printr-o membrană semipermeabilă hidrofilă (celofan) 63
- 6.10.** Concluziile cercetărilor preliminare 68

7. MODELAREA CINETICII DE CEDARE A INDOMETACINULUI DIN GELURI HIDROALCOOLICE DE CMCNA ȘI CARACTERIZAREA REOLOGICĂ A ACESTORA

- 7.1.** Necesitatea proiectării statistice a experimentelor pentru modelarea cineticii de cedare 69
- 7.2.** Proiectarea factorială a experimentelor cinetice în metodologia Taguchi pentru modelarea și optimizarea cedării indometacinului din geluri hidroalcoolice de CMCNa 70
 - 7.2.1.** Selectarea variabilelor independente (predictive) din cadrul programului experimental 70
 - 7.2.2.** Selectarea variabilelor dependente (parametri de răspuns) din cadrul programului experimental 72
 - 7.2.3.** Alegerea nivelelor de variație a variabilelor independente și întocmirea matricii de experimentare Taguchi 2^4 fracționată 73
 - 7.2.4.** Prepararea hidrogelurilor și derularea experimentelor cinetice de cedare in vitro a indometacinului din hidrogelurile matricii de experimentare Taguchi 2^4 76

7.2.5.	Rezultatele experimentale și analiza statistică a parametrilor cinetici de răspuns	78
7.2.6.	Aplicarea metodologiei suprafețelor de răspuns pentru selectarea formulărilor de hidrogel cu cinetică de cedare optimă	99
7.2.7.	Evaluarea performanțelor în procesul de modelare a cineticii de cedare a indometacinului din hidrogelurile de CMCNa prin aplicarea tehnicii Taguchi	115
7.2.8.	Selectarea formulărilor optime	121
7.2.9.	Concluziile studiului privind cinetica de cedare a indometacinului din hidrogeluri de CMCNa	126
7.3.	Caracterizarea reologică a gelurilor hidroalcoolice de CMCNa din matricea fracționată Taguchi 2^4	127
7.3.1.	Necesitatea caracterizării reologice a hidrogelurilor	127
7.3.2.	Programarea experimentelor reologice	127
7.3.3.	Caracterul nenewtonian pseudoplastic al hidrogelurilor din matricea Taguchi fracționată 2^4	133
7.3.4.	Comportarea tixotropă a hidrogelurilor din matricea Taguchi fracționată 2^4	141
7.3.5.	Caracterizarea reologică a hidrogelului optim G9	153
7.3.6.	Concluziile studiului pentru caracterizarea reologică a hidrogelurilor din matricea fracționată Taguchi 2^4	155
7.4.	Relații cantitative între parametri cinetici de cedare a indometacinului din hidrogelurile matricii fracționate Taguchi 2^4 și caracteristicile reologice ale acestora	156

8. **STUDIUL VITEZEI DE CEDARE A INDOMETACINULUI DIN HIDROGELURI DE CMCNA CU POLIMERI NEGELIFIANȚI ȘI A PROPRIETĂȚILOR DE CURGERE ALE ACESTOR SISTEME**

8.1.	Proiectarea experimentelor cinetice utilizând o matrice 2^3 Taguchi	161
8.1.1.	Selectarea polimerilor negelifianți	161
8.1.2.	Selectarea variabilelor independente și a variabilelor dependente. Matricea Taguchi 2^3	162
8.1.3.	Prepararea hidrogelurilor de CMCNa cu indometacin și polimeri negelifianți din matricea Taguchi 2^3 . Derularea experimentelor cinetice	164
8.1.4.	Rezultate experimentale și determinarea parametrilor cinetici de răspuns	164
8.1.5.	Evaluarea influenței factorilor de formulare asupra cineticii de cedare utilizând metodologia suprafețelor de răspuns și tehnica Taguchi	169
8.1.6.	Concluziile studiului privind cinetica de cedare in vitro a indometacinului din hidrogeluri de CMCNa și polimeri negelifianți	181
8.2.	Caracterizarea reologică a hidrogelurilor de CMCNa cu polimeri negelifianți din matricea 2^3 Taguchi	182
8.2.1.	Programarea experimentelor reologice	182
8.2.2.	Comportarea nenewtoniană pseudoplastică a hidrogelurilor din matricea 2^3	186
8.2.3.	Caracterul tixotrop al hidrogelurilor din matricea 2^3 Taguchi.....	191
8.2.4.	Concluziile analizei reologice	198

8.3.	Relații cantitative între caracteristici cinetice de cedare a indometacinului din geluri de CMCNa cu polimeri negelifianți și parametrii de curgere ai acestora	199
8.4.	Aspecte comparative privind cinetica de cedare a indometacinului și caracteristicile reologice ale hidrogelurilor din matricea fracționată 2 ⁴ Taguchi și respectiv din matricea 2 ³ Taguchi	202
9.	CERCETĂRI FARMACOLOGICE PRECLINICE PRIVIND INTENSITATEA EFECTULUI ANTIINFLAMATOR AL INDOMETACINULUI DIN DIFERITE HIDROGELURI TOPICE	
9.1.	Cercetări privind cinetica de cedare in vitro a indometacinului din hidrogeluri comerciale și comportarea la curgere a acestora	205
9.2.	Verificarea prin experimente farmacologice in vivo a metodei de modelare a cineticii de cedare a substanței active dintr-un hidrogel și alegerea hidrogelului optim farmacologic	209
9.2.1.	Ipoteze de lucru	209
9.2.2.	Materiale și metodă	209
9.2.3.	Rezultatele experimentale privind evoluția edemului indus de caolin la animalele tratate cu hidrogelurile conținând indometacin 2%	212
9.2.4.	Rezultatele experimentale privind evoluția edemului indus de caolin la animalele tratate cu hidrogelurile conținând indometacin 1%	229
9.2.5.	Concluziile experimentelor farmacologice	237
10.	CONCLUZIILE GENERALE ALE LUCRĂRII	239
11.	BIBLIOGRAFIE	i

INTRODUCERE

Sistemele farmaceutice semisolide pot servi ca vehicule pentru substanțele medicamentoase care sunt cedate topic pe piele, corneea, țesut rectal, mucoasă nazală, vaginală, țesut bucal, membrană uretrală.

Accesibilitatea și posibilitatea de a menține preparatele aplicate pe piele o perioadă mai lungă de timp a dus la utilizarea crescută a *căii cutanate* pentru administrarea medicamentelor pentru efecte *locale* și *sistemice* [1-4]. Formele farmaceutice aplicate la nivel cutanat pot fi dermice cu acțiune topică (locală) și posibilă acțiune sistemică, respectiv transdermice cu acțiune sistemică. Administrarea topică a medicamentelor pe cale cutanată pentru acțiune locală și sistemică oferă câteva avantaje față de calea orală și parenterală [5].

Datorită interesului aparte acordat de terapia modernă medicației antiinflamatoare și în cadrul acesteia, prevenirii reacțiilor adverse la administrarea orală [9], s-a ales clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene, în vederea studiului cineticii de cedare a substanței active din sisteme farmaceutice semisolide topice. Substanța activă test selectată pentru studiu, reprezentativă pentru clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene clasice, a fost *indometacinul*.

Dintre formele farmaceutice semisolide, în prezent se acordă un interes deosebit folosirii hidrogelurilor ca sisteme de cedare pentru preparatele farmaceutice destinate aplicării cutanate. Folosirea hidrogelurilor este importantă pentru aplicarea principiilor active pe membrane, țesuturi ulceroase deoarece conținutul mare în apă reduce iritabilitatea; de asemenea hidrogelurile prezintă o bună complianță pentru pacienți, caracteristici de cedare a medicamentelor încorporate și reologice adecvate, o toleranță cutanată crescută, compatibilitate cu majoritatea substanțelor active și excipienților, ușurință la aplicare și respectiv îndepărtare de pe piele [11,12]. De aceea în prezenta lucrare, dintre sistemele semisolide topice, am studiat cinetica de cedare a indometacinului din hidrogeluri farmaceutice și principalii factori de influență a acesteia.

Absorbția percutanată a unui principiu activ poate fi detectată in vivo prin diferite metode care necesită un echipament complex și de aceea obținerea unei forme farmaceutice topice este precedată de experimente in vitro care urmăresc eliberarea substanței active conținută în sistemul medicamentos proiectat. Punctul de plecare al evaluării biofarmaceutice a medicamentelor încorporate într-o formă farmaceutică destinată căii cutanate îl constituie studiul cineticii de cedare in vitro al principiului activ, în scopul aprecierii ușurinței cu care acesta va fi cedat mediului cu care este în contact. Determinările in vitro au ca obiectiv studierea parametrilor de formulare (natura vehicolului, concentrația de principiu activ, caracteristicile reologice ale preparatului), a influenței parametrilor operaționali (temperatura de lucru, natura membranei, natura mediului receptor, dispozitivul de cedare) susceptibili de a modifica această cedare (cantitate, viteză) [4].

Analiza cinetică și reologică completează problematica complexă a studiului cedării medicamentelor din forme farmaceutice topice, prin posibilitatea evidențierii mecanismului de eliberare a substanței active din sistemul proiectat, de disponibilitate pentru absorbția cutanată. Acest studiu este întregit de aplicarea proiectării experimentale farmaceutice la formularea sistemelor semisolide topice, în general, a hidrogelurilor, în particular, în vederea obținerii nivelelor optime de variație pentru factorii de formulare care să ne conducă la profilele optime de cedare a substanței active aplicată cutanat [14,15].

Aceasta lucrare își aduce o modestă contribuție la stabilirea unei metodologii de abordare a cineticii de cedare in vitro a substanței active din forme semisolide topice de tip hidrogel. O astfel de metodologie poate servi la modelarea diferitelor formulări semisolide topice în vederea obținerii unei cedări optime a substanței active în raport cu locul de aplicare. În prezent, testele de cedare in vitro sunt considerate un instrument de control al calității în vederea asigurării uniformității fiecărui lot de produse farmaceutice topice și a detectării schimbărilor în procesul de fabricație care influențează procesul de cedare al produsului.

Teza de doctorat cuprinde o parte general-teoretică și o parte experimentală cu cercetări personale.

În partea general-teoretică structurată pe patru capitole sunt prezentate date de literatură privind aspecte biofarmaceutice ale formelor dozate semisolide pentru administrare topică cu referire (1) la structura și fiziologia pielii [19,21], (2) la caracteristicile hidrogelurilor farmaceutice pentru acțiune topică [30,35-37], (3) la procesele de cedare și absorbție a unei substanțe active dintr-o formulare semisolidă topică [41,42,48,49], precum și (4) la metodele de determinare a cineticii de cedare in vitro a substanțelor active din sisteme semisolide topice [65-67,71,91,95]. Este prezentată de asemenea și importanța caracterizării reologice a sistemelor semisolide topice, cu descrierea principalelor modele și parametri reologici specifici acestor tipuri de formulări farmaceutice [113,121], precum și a factorilor ce influențează comportarea la curgere a acestor sisteme [129]. Sunt prezentate și principalele date de literatură privind proprietățile fizico-chimice și farmacologice ale indometacinului, substanța medicamentoasă test [147,152,154]. Partea general teoretică a tezei de doctorat cuprinde de asemenea o descriere a programelor experimentale folosite în general în proiectarea și analiza proceselor complexe de formulare farmaceutică [157,175,178]; este descrisă și tehnica Taguchi ca un instrument important pentru o proiectare robustă ce asigură optimizarea unui proces/produs și a condițiilor de obținere a acestuia. Tehnică Taguchi combină tehnicile de inginerie și management cu cele de statistică pentru a obține ameliorarea rapidă a costurilor calității [197,212,221].

Partea experimentală a lucrării, cuprinzând cinci capitole, se referă la *cercetările personale* privind *contribuțiile la studiul cedării substanțelor active din semisolide cu acțiune topică*.

Cuvinte cheie: hidrogeluri, cinetica de cedare, proiectare experimentală, caracterizare reologică, corelații cinetică – reologie, testare farmacologică.

PARTE EXPERIMENTALĂ. CERCETĂRI PERSONALE

5. MOTIVAREA ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI ÎNTREPRINS

5.1. Motivarea studiului întreprins

Literatura de specialitate cercetată relevă importanța modelării cineticii de cedare a substanței active din semisolide topice. Preparatele topice pentru arsuri, precum și preparatele cu substanțe *antiinflamatoare*, antihistaminice, antiseptice, antimicotice, anestezice locale trebuie să prezinte o *cedare rapidă* a principiului activ. În cazul preparatelor topice cu substanțe iritante (laurilsulfatul de sodiu), cu substanțe keratolitice (acid salicilic) sau cu substanțe alergice (unele antibiotice) o cedare prea rapidă poate produce iritație locală. Cedarea rapidă sau lentă este optimă în raport cu tipul de substanță activă încorporată, tipul de acțiune urmărită, respectiv locul de aplicare. Cinetica de cedare trebuie să echilibreze avantajul realizării unei concentrații terapeutice cu dezavantajul acumulării unor concentrații toxice.

Necesitatea stabilirii unei metode de evaluare a cineticii de cedare a unei substanțe medicamentoase din semisolide cu acțiune topică a rezultat din următoarele motive:

- a) modularea cineticii de cedare a substanței medicamentoase din diferite forme dozate semisolide topice și implicit a parametrilor cinetici poate asigura o eficacitate terapeutică corespunzătoare;
- b) cedarea substanțelor medicamentoase din semisolide topice este în mare măsură eratică;
- c) în prezent nu există o metodologie standardizată de evaluare a cineticii de cedare din semisolide cu acțiune topică.

O astfel de metodologie ar putea servi la optimizarea formulării medicamentelor condiționate în diferite sisteme dozate semisolide topice, la controlul calității și stabilității acestora, la controlul fabricației în procesele industriale.

5.2. Obiectivele studiului întreprins

1. Stabilirea unei metode de evaluare a cineticii de cedare a unei substanțe active (indometacin) dintr-un hidrogel de carboximetilceluloză sodică (CMCNa) cu acțiune topică;

2. Stabilirea unei metodologii de modelare a cineticii de cedare a substanței active din hidrogeluri de CMCNa; folosirea matricii de experimentare Taguchi fracționată 2^4 în proiectarea hidrogelurilor cu cinetici de cedare diferite și caracterizarea reologică a acestora; evidențierea unor relații cantitative între parametri cinetici și caracteristicile reologice ale formulărilor studiate;
3. Aplicarea metodologiei de modelare a cineticii de cedare a substanței active din alte tipuri de hidrogeluri complexe de CMCNa dintr-o matrice completă Taguchi 2^3 ; proiectarea și caracterizarea unei formule dozate semisolide de tip hidrogel cu anumiți parametri cinetici de cedare (optimi);
4. Verificarea prin experimente farmacologice in vivo a eficacității terapeutice a formulărilor dozate de tip hidrogel cu indometacin, cu parametri cinetici de cedare a substanței active considerați optimi.

Ipoteze de lucru:

1. Principalul mecanism al cedării substanțelor medicamentoase din hidrogeluri constă în difuziunea acestora prin pori. Dimensiunea porilor depinde de natura hidrogelurilor, care pot fi formate prin reticulare chimică sau fizică.
2. Este evident că în cazul hidrogelurilor cu legături fizice porozitatea se modifică din punct de vedere al numărului și dimensiunii porilor, modificându-se în acest mod cinetica de cedare. În cercetarea propusă am apreciat că modelarea cineticii de cedare se poate face prin modificarea porozității hidrogelurilor (prin concentrația de polimer sau prin întrepătrunderea lanțurilor polimerice).
3. Având în vedere că proprietățile mecanice ale hidrogelurilor pot fi îmbunătățite (de exemplu consistența) folosind alături de substanța activă (indometacin) mai mulți polimeri, precum și promotori de penetrație sau alți adjuvanți de formulare, am presupus că proiectarea rațională a unor formulări cu o anumită cinetică de cedare poate fi realizată prin utilizarea programelor experimentale de proiectare factorială și analiză statistică.
4. Manifestarea acțiunii antiinflamatoare a indometacinului din hidrogelurile proiectate ar trebui să reproducă într-o oarecare măsură concluziile rezultatelor din experimentele cinetice de cedare.

6. STABILIREA UNEI METODE DE EVALUARE A CINETICII DE CEDARE IN VITRO A INDOMETACINULUI DIN SEMISOLIDE CU ACȚIUNE TOPICĂ. CERCETĂRI PRELIMINARE

Prezentul capitol cuprinde o serie de cercetări privind punerea la punct a unei metodologii de evaluare a cineticii de cedare in vitro a indometacinului (*substanță medicamentoasă test*) din hidrogeluri topice, utilizând un dispozitiv experimental de lucru de tip celulă de difuziune Franz modificată prevăzută cu membrană artificială și agitator magnetic în compartimentul receptor. Față de celula Franz originală, dispozitivul experimental folosit de noi a fost modificat prin utilizarea unei pompe peristaltice și introducerea unui vas tampon de extragere a probelor. Acest dispozitiv experimental oferă posibilitatea asigurării automate a condițiilor perfect sink prin permanenta recirculare a lichidului din compartimentul receptor. De asemenea există și posibilitatea agitării mediului din compartimentul donor. S-au stabilit astfel, condițiile operaționale standard pentru efectuarea experimentelor cinetice de cedare a indometacinului din hidrogeluri de carboximetilceluloză sodică (CMCNa) ca polimer gelifiant, folosind celula Franz modificată.

A fost selectată metoda de dozare cantitativă spectrofotometrică a indometacinului din mediul receptor (tampon fosfat pH 7,4) al celulei de difuziune. Absorbanța specifică (la lungimea de undă $\lambda = 268$ nm) evaluată statistic prin metoda celor mai mici pătrate are valoarea $A_{1\text{cm}}^{1\%} = 454$.

S-a stabilit modelul cinetic conform căruia are loc cedarea indometacinului din hidrogeluri de CMCNa printr-o membrană semipermeabilă hidrofilă de tip celofan. Astfel, mecanismul de cedare din hidrogeluri este de tip difuzional Higuchi. Profilele cinetice de cedare obținute au prezentat după un anumit interval de timp critic un efect platou pentru care s-a formulat un mecanism de cedare staționară.

7. MODELAREA CINETICII DE CEDARE A INDOMETACINULUI DIN GELURI HIDROALCOOLICE DE CMCNA ȘI CARACTERIZAREA REOLOGICĂ A ACESTORA

7.1. Necesitatea proiectării statistice a experimentelor pentru modelarea cineticii de cedare

Eficiența globală a unei formulări topice semisolide, tradusă printr-o adeziune la suprafața tratată în timpul cerut pentru a asigura complianța cu pacientul și o viteză de cedare mare a principiului activ pentru a produce un început rapid al acțiunii, depinde atât de farmacocinetica substanței active, cât și de proprietățile vehiculului. Formularea unui sistem medicamentos cu indometacin trebuie să permită o activitate termodinamică maximă a substanței active care să asigure un flux cât se poate de mare al acesteia [63].

Obiectivele principale ale studiilor prezentate în cadrul acestui capitol au vizat modelarea, evaluarea și optimizarea din punct de vedere cinetic și reologic a unor formulări de tip hidrogel cu indometacin.

Alegerea compoziției hidrogelurilor a impus efectuarea unor experimente programate statistic. Metodele convenționale de optimizare, cu schimbarea unui parametru la un anumit moment și păstrarea celorlalți parametri neschimbați, oferă informații legate numai de acest parametru. Aceste metode de optimizare consumă timp și nu pot lua în considerare interacțiunile reciproce în rezultatul dorit. Este posibil să minimizăm această activitate consumatoare de timp și costisitoare prin proiectare experimentală sau tehnica analizei statistice asistate de calculator.

7.2. Proiectarea factorială a experimentelor cinetice în metodologia Taguchi pentru modelarea și optimizarea cedării indometacinului din geluri hidroalcoolice de CMCNa

Pentru realizarea obiectivului de optimizare a unor formulări de tip hidrogel de CMCNa cu indometacin care să asigure o eliberare rapidă a principiului medicamentos până la locul de aplicare am utilizat un program structurat experimental de analiză statistică.

7.2.1. Selectarea variabilelor independente (predictive) din cadrul programului experimental

La selectarea variabilelor independente s-a avut în vedere influența unor factori de formulare ai hidrogelurilor topice asupra unor parametri cinetici considerați variabile dependente. Astfel, s-au selectat ca variabile independente:

1. concentrația în carboximetilceluloză sodică (g%) = X_1 (CMCNa)
2. concentrația în indometacin (g%) = X_2 (Indometacin)
3. raport glicerină / alcool izopropilic (V/V) = X_3 (Glic./Alc.izopr.)
4. raport propilenglicol / alcool etilic (V/V) = X_4 (PG/Alc.etic)

S-a avut în vedere stabilirea unui raport cantitativ optim între indometacin, carboximetilceluloza sodică și amestecul alcoolic reprezentat de glicerină, alcool izopropilic, propilenglicol, alcool etilic, încorporate într-un vehicul gel apos.

7.2.2. Selectarea variabilelor dependente (parametri de răspuns) din cadrul programului experimental

Ca variabile dependente (de răspuns) s-au ales parametri cinetici ce caracterizează eliberarea substanței active din formulările proiectate cu acțiune topică. S-au selectat ca variabile dependente:

1. coeficientul de difuziune al indometacinului în hidrogel (coeficient aparent de difuziune al indometacinului prin hidrogelul proiectat și prin membrana artificială). Se notează cu $D = Y_1$, se exprimă în cm^2/s .
2. coeficientul de permeabilitate al indometacinului în hidrogel (coeficient aparent de permeabilitate

4. fluxul de indometacin în hidrogel (flux aparent de indometacin prin hidrogelul proiectat și prin membrana artificială). Se notează cu $J = Y_4$, se exprimă în $\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$.

Numărul de variabile de formulare considerat (4) și nivelele lor de variație (2) au condus la o matrice Taguchi fracționată 2^4 de tipul celei prezentate în tabelul 1 [15]. Numărul de sisteme supuse experimentării cinetice este 8 (G1-G8), față de 16 cât reprezintă numărul de experimente pentru o proiectare factorială întreagă. Variabilele independente din tabelul 1 sunt redată sub formă codificată, 1 pentru nivelul inferior, respectiv 2 pentru nivelul superior. Nivelele fizice de variație pentru aceste variabile sunt redată în tabelul 2. Compoziția hidrogelurilor din matricea Taguchi fracționată este redată în tabelul 3.

Hidrogel	Factori de formulare – variabile independente (nivele codificate)			
	X ₁ CMCNa	X ₂ Indometacin	X ₃ Glic./Alc.izoprop.	X ₄ PG/Alc.eticilic
G1	1	1	1	1
G2	1	1	1	2
G3	1	2	2	1
G4	1	2	2	2
G5	2	1	2	1
G6	2	1	2	2
G7	2	2	1	1
G8	2	2	1	2

Factori de formulare	Nivele fizice de variație	
	1	2
X ₁ CMCNa (g%)	1	2
X ₂ Indometacin (g%)	1	2
X ₃ Raport Glicerină/Alcool izopropilic (V/V)	0,2	0,5
X ₄ Raport Propilenglicol/Alcool etilic (V/V)	0,5	1

[illegible]

7.2.4 Prepararea hidrogelurilor și derularea experimentelor cinetice de cedare in vitro a indometacinului din hidrogelurile matricii de experimentare Taguchi 2⁴

La preparare s-au folosit cantitățile de substanțe înscrise în tabelul 7.3 variindu-se cantitățile de substanță activă și excipienți în acord cu programul factorial Taguchi (tabelul 1); etapele de preparare a gelurilor înscrise în această matrice fracționată sunt următoarele:

1. îmbibarea CMCNa cu 10-15 ml de apă într-un interval de timp de 2 ore;
2. dispersarea CMCNa îmbibată cu 10 ml de apă distilată sub continuă agitare (până la obținerea unei consistențe uniforme);
3. adaosul sub continuă și moderată agitare a alcoolilor în ordinea glicerinei, alcool izopropilic, propilenglicol și alcool etilic, cu precizarea că după încorporarea propilenglicolului am adăugat apă distilată (circa 10 ml) pentru a evita precipitarea carboximetilcelulozei sodice din gel la adaosul ulterior de etanol (carboximetilceluloză sodică poate precipita în prezența unei cantități însemnate de alcooli, în cazul în care sistemul nu conține o cantitate suficientă de apă). Se obține o matrice de gel, notată cu A.
4. dispersarea indometacinului acid (puțin solubil în apă) în 1,5/3 ml NaOH 10% pentru obținerea sării de sodiu, solubilă. Se obține soluția B.
5. adaosul soluției B sub agitare în cantități mici gelului A;
6. adaosul apei sub agitare până la obținerea a 100 g gel CMCNa cu (1-2%) indometacin.

Soluția de NaOH 10% are rolul de a solubiliza indometacinul prin transformarea sa în sarea sodică, sub aceasta formă găsindu-se în formularea finală a hidrogelului. La contactul cu lichidul de la suprafața pielii (pH = 5,5) se află ambele specii și anume indometacin sub formă de sare sodică, cât și indometacinul forma acidă. Astfel, activitatea termodinamică a substanței active este maximă și determină o viteză maximă de absorbție datorită unui gradient mare de concentrație.

7.2.5 Rezultatele experimentale și analiza statistică a parametrilor cinetici de răspuns

Datele experimentale obținute ca fiind media a 3 experimente cinetice au servit la stabilirea *mecanismului de cedare* a indometacinului din hidrogelurile proiectate. *Modelul cinetic Higuchi* descrie cel mai bine mecanismul cedării indometacinului din hidrogeluri în perioada de început a cedării și anume difuziune fickiană; după un anumit interval de timp se constată eliberarea unei cantități constante de substanță activă pe unitatea de timp. Au mai fost testate și modelele Peppas, de ordinul zero și de ordinul 1.

Cinetica de cedare a indometacinului din hidrogelurile matricii fracționate Taguchi 2⁴ s-a cuantificat prin *parametri de răspuns* (variabile dependente) evaluați din ecuațiile de regresie corespunzătoare funcțiilor $q^2 = f(t)$ și $q = f(t)$ (tabelul 4).

Tabel 4 – Ecuațiile de regresie $q^2 = f(t)$ și $q = f(t)$ pentru hidrogelurile din matricea Taguchi fracționată 2⁴

Hidrogel	$q^2 \cdot 10^{10} = f(t)$	R ²	$q \cdot 10^5 = f(t)$	R ²
G1	$y = 0,0450x - 9,4075$	0,9966	$y = 0,002722x + 2,8415$	0,9466
G2	$y = 0,0360x - 8,9494$	0,9934	$y = 0,002473x + 2,3499$	0,9467
G3	$y = 0,2122x - 40,598$	0,9909	$y = 0,005890x + 6,3314$	0,9431
G4	$y = 0,2824x - 42,672$	0,9969	$y = 0,006615x + 8,0445$	0,9544
G5	$y = 0,0262x - 7,8996$	0,9935	$y = 0,002151x + 1,7934$	0,9471
G6	$y = 0,0219x - 5,8757$	0,9960	$y = 0,001895x + 1,8933$	0,9638
G7	$y = 0,1223x - 31,069$	0,9929	$y = 0,004572x + 4,1383$	0,9448
G8	$y = 0,1753x - 34,188$	0,9944	$y = 0,005382x + 5,6448$	0,9410

Parametri cinetici de răspuns ai hidrogelurilor G1-G8 din matricea de experimentare Taguchi determinați din aceste ecuații de regresie au fost: coeficientul de difuziune al indometacinului în hidrogel (D), coeficientul de permeabilitate al indometacinului în hidrogel (P_m), timpul de latență (T_{lag}) și fluxul de indometacin (J) în hidrogel. Valorile acestor parametri cinetici (răspunsurile Y_i ale gelurilor investigate) sunt prezentate în tabelul 5.

Tabel 5 – Răspunsurile cinetice (Y_i) ale hidrogelurilor din matricea Taguchi

Hidrogel	$Y_1 = D \cdot 10^{+8}$ (cm^2/s)	$Y_2 = P_m \cdot 10^{+6}$ (cm/s)	$Y_3 = T_{\text{lag}}$ (min)	$Y_4 = J \cdot 10^{+8}$ ($\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$)
G1	3,532	2,722	3,484	2,722
G2	2,826	2,473	4,143	2,473
G3	4,164	2,945	3,188	5,890
G4	5,542	3,308	2,518	6,615
G5	2,056	2,151	5,025	2,151
G6	1,719	1,895	4,471	1,895
G7	2,401	2,286	4,234	4,572
G8	3,441	2,691	3,251	5,382

$$D = \frac{q^2 \cdot \pi}{4 \cdot C_0^2 \cdot t}$$

$$P_m = \frac{q}{C_0 \cdot t}$$

$$J = \frac{q}{t}$$

T_{lag} se determină din tendința dreptei de regresie $q^2 = f(t)$

q – masa de indometacin cedată pe unitatea de suprafață a membranei

t – timpul de cedare al indometacinului

C_0 – concentrația inițială a indometacinului în vehicul

În figurile 1 și 2 sunt redată pe aceeași diagramă profilele cinetice $q^2 = f(t)$ și, respectiv, $q = f(t)$ care arată influența tuturor factorilor de formulare asupra cineticii de cedare a indometacinului din hidrogelurile proiectate în acord cu matricea fracționată Taguchi.

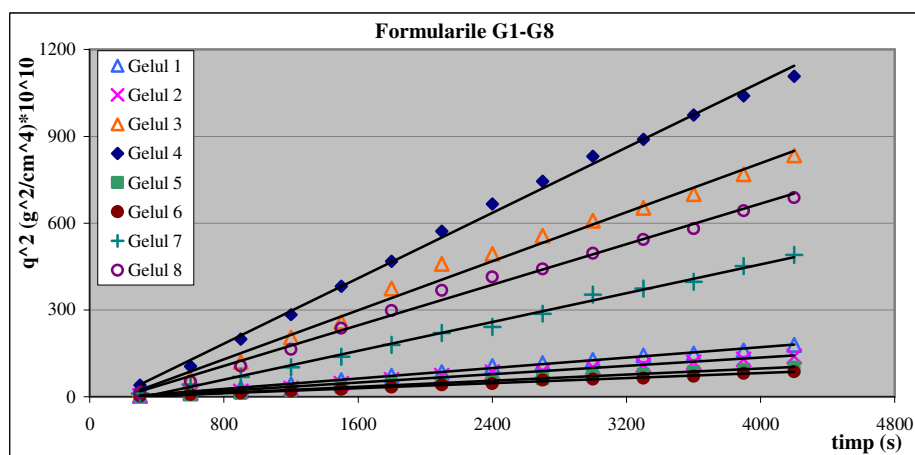


Fig. 1 – Profilele cinetice cumulate la difuziunea indometacinului în hidrogelurile G1-G8

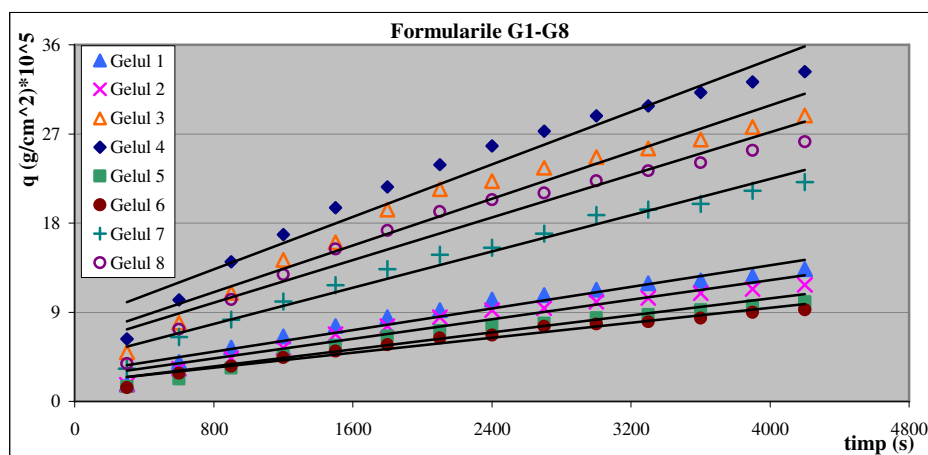


Fig. 2 – Profilele cinetice cumulate la permeabilitatea indometacinului în hidrogelurile G1-G8

Stabilirea unui model matematic regresional redus pentru fiecare variabilă de răspuns

Valorile experimentale ale parametrilor cinetici privind cedarea indometacinului din hidrogeluri (tabelul 6) au constituit baza unei analize de regresie multiplă utilizând diferite rutine ale pachetului de programe StatisticaTM, StatSoft 6.0. Prin aplicarea tehnicilor de eliminare “forward stepwise” [248] s-au determinat variabilele care au influență semnificativă asupra răspunsurilor cinetice ale sistemului și care urmează a fi incluse în ecuația ce reprezintă un model regresional redus predictiv (tabelul 6).

Tabel 6 – Modele regresionale reduse predictive pentru răspunsurile cinetice ale hidrogelurilor cu indometacin din matricea fracționată Taguchi 2⁴

Răspuns sistem -Y _i	Ecuație polinomială predictor	R	R ²	Eroare stand.
Coefic. difuz. -Y ₁	$Y_1 = 4,038 - 2,799X_4 - 0,537X_1^2 + 1,971X_2X_4 + 1,517X_3X_4$	0,9853	0,9707	0,3253
Coefic. perm. -Y ₂	$Y_2 = 3,369 - 0,606X_1 - 0,993X_4 + 0,724X_2X_4 + 0,111X_3X_4$	0,9850	0,9702	0,119
Timp latență -Y ₃	$Y_3 = 4,556 - 3,932X_3 + 2,672X_1X_3 - 0,705X_2X_4$	0,9361	0,8763	0,380
Flux -Y ₄	$Y_4 = 1,639 - 0,236X_1 + 0,710X_2^2 - 0,762X_1X_4 + 0,778X_2X_3 + 1,199X_2X_4$	0,9961	0,9923	0,306

Termenii care conțin două variabile independente sau pătratul unei astfel de variabile reprezintă interacțiunile dintre acestea, respectiv relația pătratică. Valorile coeficienților variabilelor independente X₁, X₂, X₃ și X₄ (cantitate de polimer inductor al gelifierii, cantitate de substanță activă, raport glicerină/alcool izopropilic, respectiv raport propilenglicol/alcool etilic), precum și ai termenilor cu două variabile independente sau variabilă independentă la pătrat sunt corelate cu efectele acestor variabile asupra răspunsurilor Y_i [249]. Astfel, coeficienții acestor termeni arată condițiile în care se obțin valori optime pentru variabilele de răspuns ale sistemului: *valori maxime* pentru variabilele dependente Y₁ - coeficientul de difuziune al indometacinului în gel, Y₂ - coeficientul de permeabilitate al indometacinului în gel, Y₄ - fluxul de indometacin în gel, și respectiv, *valoare minimă* pentru variabila Y₃ - timpul de latență.

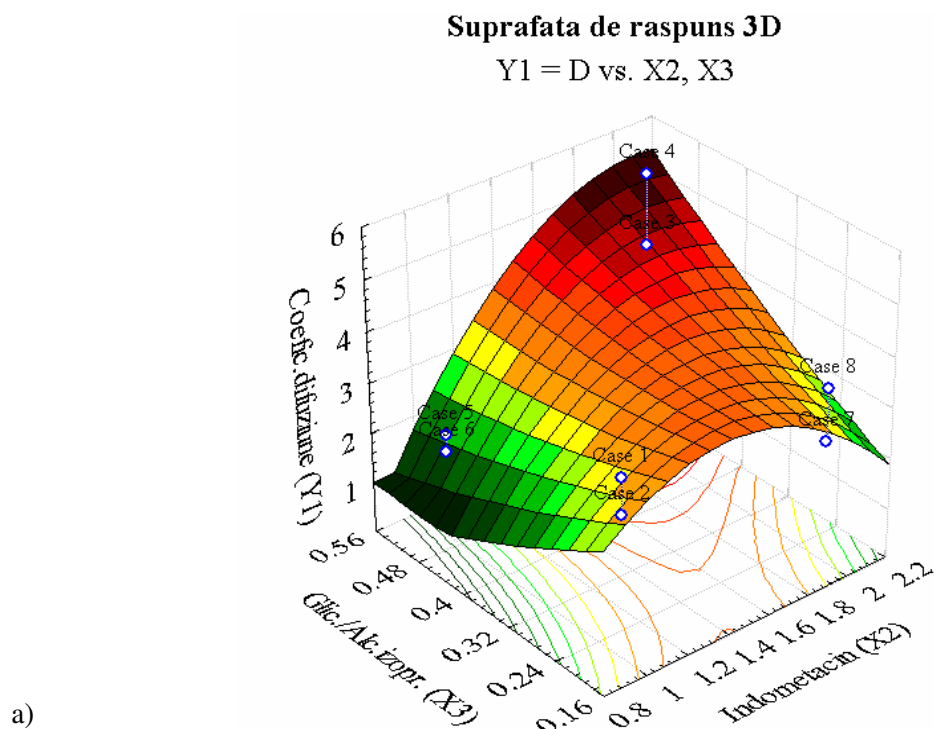
Validarea prin testarea corespondenței modelului, analiza de varianță și analiza reziduală, aplicate modelelor regresionale reduse conținând termenii variabilelor independente cu cea mai însemnată pondere în valoarea finală a răspunsului calculat, a arătat o puternică semnificație statistică și o înaltă putere predictivă a acestora.

7.2.6. Aplicarea metodologiei suprafețelor de răspuns pentru selectarea formulărilor de hidrogel cu cinetică de cedare optimă

Relația dintre fiecare răspuns cinetic și factorii de formulare aleși pentru proiectarea hidrogelurilor cu indometacin este ilustrată în continuare prin utilizarea suprafețelor de răspuns (RSM) care permit vizualizarea efectelor variabilelor independente în spațiul tridimensional.

Prin această tehnică a suprafețelor de răspuns am urmărit obținerea *intervalelor de variație ale factorilor de formulare* X₁, X₂, X₃ și X₄ care conduc la răspunsuri cinetice optime: valori maxime pentru variabilele dependente Y₁, Y₂, Y₄, respectiv valoare minimă pentru variabila Y₃.

Dependența răspunsurilor cinetice de factorii de formulare și localizarea zonei de optim pot fi determinate prin desfășurarea unor analize grafice bidimensionale (2D) și tridimensionale (3D) utilizând pachetul de programe StatisticaTM, StatSoft 6.0. Utilizarea acestor tehnici grafice permite vizualizarea suprafeței de răspuns a sistemului. Graficele tridimensionale permit reprezentarea variabilei de răspuns în funcție de două variabile independente [254]. Graficele 2D reprezintă conturul suprafețelor de răspuns rezultate prin proiecția bidimensională a graficelor 3D și permit vizualizarea suprafețelor de răspuns prin curbe de nivel (izorăspuns) și respectiv a formulărilor situate în câmpul de răspuns. În figura 3 sunt exemplificate graficul suprafeței de răspuns (3D) și graficul conturului acesteia (2D) ce arată dependența variabilei Y₁ de variabilele X₂ și X₃.



$$Y_1 = 0,949 + 6,413X_2 - 17,723X_3 - 2,940X_2^2 + 10,745X_2X_3 + 3,819X_3^2 \quad (\text{ec. 1})$$

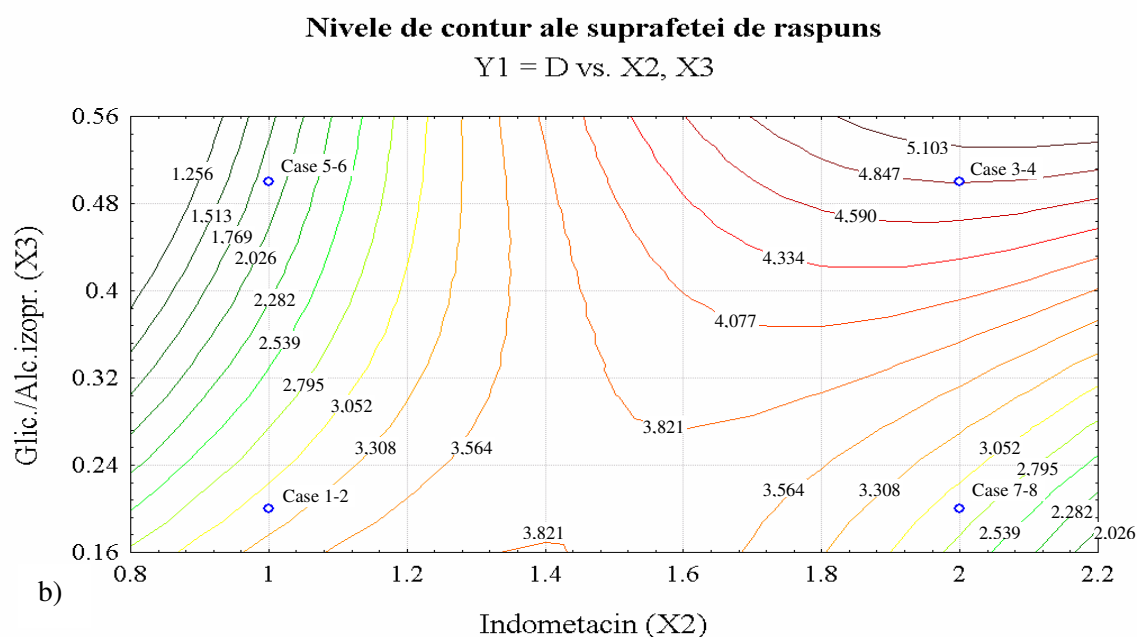


Fig. 3 – Suprafața de răspuns pentru variabila dependentă $Y_1 = D$, coeficientul de difuziune al indometacinului în gel: a) reprezentarea tridimensională a suprafeței de răspuns pentru parametrul D în funcție de variabilele de formulare X_2 = cantitatea de indometacin (g%) și X_3 = raportul glicerină/alcool izopropilic (V/V); b) reprezentarea bidimensională a suprafeței de contur cu evidențierea curbelor de nivel și a valorilor coeficientului de difuziune situate în câmpul de răspuns

Din figura 3 se observă că scăderea raportului glicerină/alcool izopropilic (X_3) determină o creștere a coeficientului de difuziune în condițiile variabilei independente X_2 (cantitate indometacin) la nivelul inferior, de 105,47%, iar creșterea raportului glicerină/alcool izopropilic determină o mărire a coeficientului de difuziune în condițiile variabilei independente X_2 la nivelul superior, de 130,82%.

Etapă de căutare în câmpul de răspuns al variabilelor dependente și de selectare a

formulărilor farmaceutice care conduc la răspunsurile cinetice dorite, maxime/minime, s-a realizat prin aplicarea metodologiei de suprapunere a curbelor de nivel. Prin suprapunerea graficelor de contur corespunzătoare pentru 2, 3 sau chiar 4 variabile dependente în funcție de aceleași 2 variabile independente este posibilă întâlnirea perechilor de valori ale acestora care să reprezinte o formulare pentru care sunt îndeplinite condițiile de maxim/minim ale parametrilor de optimizat. Dacă în urma suprapunerii curbelor de nivel nu se obține o formulare cu toate răspunsurile optime, se poate proceda la o “ușoară relaxare” a domeniului de căutare pentru obținerea regiunii de optim acceptabil pentru toate răspunsurile cercetate [250]. În figurile 4 – 5 sunt prezentate, pentru exemplificare, grafice ale curbelor de izorăspuns suprapuse pentru variabilele dependente (răspunsurile cinetice) și variabilele independente (factorii de formulare) alese în prezentul studiu de optimizare a cineticii de cedare a indometacinului din hidrogeluri topice.

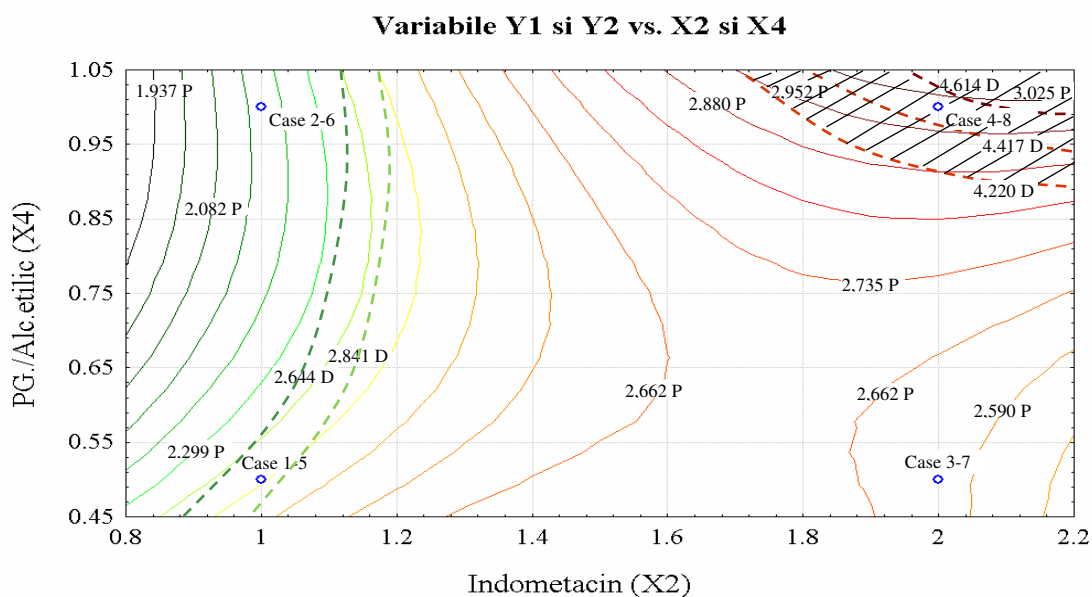


Fig. 4 – Selectarea optimului în suprafața de răspuns a sistemului prin suprapunerea curbelor de izorăspuns (nivel), pentru variabilele dependente $Y_1 = D$, coeficientul de difuziune (---) și $Y_2 = P_m$, coeficientul de permeabilitate (—), în funcție de variabilele de formulare X_2 = cantitate de indometacin și X_4 = raport propilenglicol/alcool etilic

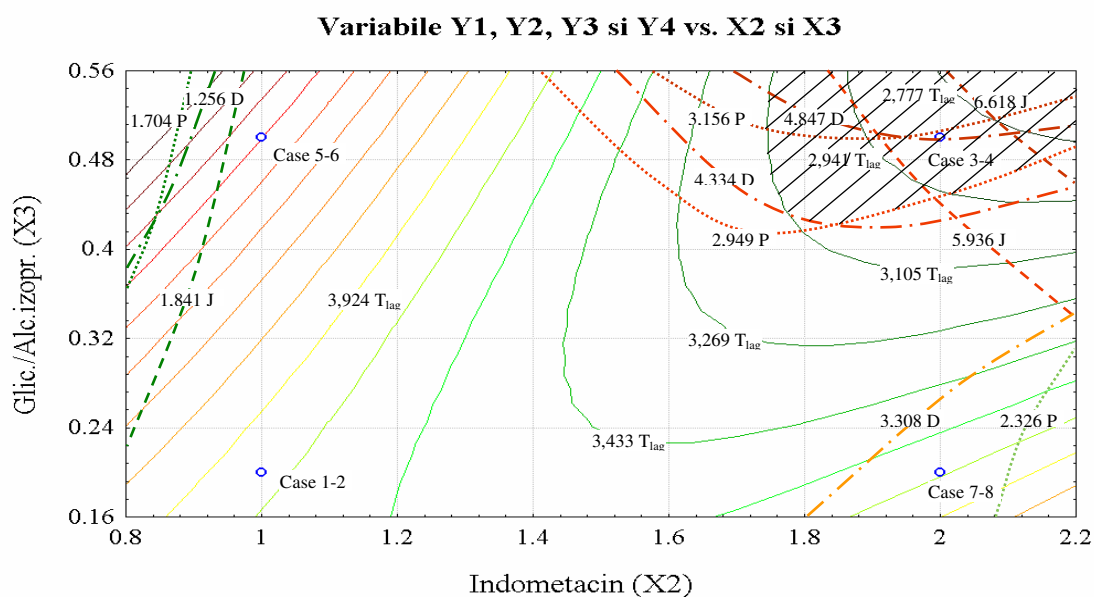


Fig. 5 – Selectarea optimului în suprafața de răspuns a sistemului prin suprapunerea curbelor de izorăspuns (nivel), pentru variabilele dependente $Y_1 = D$, coeficient de difuziune (— · — · —), $Y_2 = P_m$, coeficient de permeabilitate (.....), $Y_3 = T_{lag}$, timp de latență (—) și $Y_4 = J$, flux de indometacin (— · — · —), în funcție de variabilele de formulare X_2 = cantitate de indometacin și X_3 = raport glicerină/alcool izopropilic

Suprapunerea curbelor de nivel ale suprafețelor de răspuns estimate pentru parametri cinetici testați în funcție de variabilele independente a făcut posibilă obținerea zonelor de optim pentru aceste răspunsuri. Zonele hașurate din figurile 4 – 5 delimitează intervalele de variație ale factorilor de formulare care conduc la răspunsuri cinetice simultan optime maxime/minime. În figura 4 liniile de contur indică faptul că prezența în formulare a unei cantități mari de indometacin, respectiv a cosolvenților propilenglicol și alcool etilic într-un raport cât mai apropiat de unitate are ca rezultat o valoare mare a coeficientului de difuziune și respectiv a coeficientului de permeabilitate a substanței active în gel. La suprapunerea simultană a curbelor de nivel pentru toate variabilele dependente în funcție de variabilele independente X_2 și X_3 se evidențiază răspunsuri maxime pentru Y_1 , Y_2 , Y_4 , respectiv minime pentru Y_3 , la adăugarea în hidrogel a unei cantități mai mari de indometacin, a unui volum mai mare de glicerină și respectiv a unui volum mai mic de alcool izopropilic (figura 5).

Selectarea intervalelor optime de variație pentru factorii de formulare s-a realizat prin intersectarea limitelor de variație obținute în urma suprapunerii graficelor bidimensionale ale variabilelor dependente în funcție de câte două variabile independente. Prin optimizarea simultană a răspunsurilor cinetice s-au obținut intervalele optime de variație pentru variabilele de formulare alese, conform tabelului 7.

Tabel 7 – Intervalele optime de variație pentru factorii de formulare ai sistemului medicamentos topic de tip hidrogel

Factori de formulare	Intervale de variație
X_1 - CMCNa (g%)	[0,80÷1,10]
X_2 - Indometacin (g%)	[1,80÷2,20]
X_3 - Raport Glicerină/Alcool izopropilic (V/V)	[0,42÷0,56]
X_4 - Raport Propilenglicol/Alcool etilic (V/V)	[0,90÷1,05]

Se constată că la formularea unor sisteme medicamentoase topice de tip hidrogel cu o cantitate redusă de polimer gelifiant CMCNa, o cantitate mare de indometacin, un raport glicerină/alcool izopropilic favorabil volumului de glicerină și un volum aproximativ egal de propilenglicol și alcool etilic, răspunsurile cinetice testate ating valori optime. Se remarcă faptul că *hidrogelul G4* din matricea fracționată Taguchi reprezintă singura compoziție ai cărei factori de formulare se găsesc în intervalele de optim din tabelul 7 și care conduce la valori simultan optime pentru toți parametri cinetici determinați. Compoziția corespunzătoare gelului G4 este următoarea: **1%** CMCNa, **2%** indometacin, **0,5 V/V** glicerină/alcool izopropilic, **1,0 V/V** propilenglicol/alcool etilic. Se constată de asemenea că nici o altă combinație a nivelelor de variație a factorilor de formulare, corespunzătoare gelurilor din matricea completă 2^4 Taguchi (16 experimente), cu excepția gelului G4, nu se regăsește în interiorul intervalelor de optim menționate anterior.

Pe lângă formularea G4, în interiorul zonelor hașurate se găsesc valori optime pentru variabilele dependente corespunzătoare unor combinații ale variabilelor independente, altele decât cele din matricea de experimentare, din intervalele de variație menționate anterior. Astfel, se pot proiecta și alte hidrogeluri cu caracteristici de cedare îmbunătățite a indometacinului, prin modularea compoziției în limita intervalului de variație optim.

7.2.7. Evaluarea performanțelor în procesul de modelare a cineticii de cedare a indometacinului din hidrogelurile de CMCNa prin aplicarea tehnicii Taguchi

Evaluarea performanțelor în procesul de modelare a cineticii de cedare a indometacinului din hidrogelurile de CMCNa a constat în selectarea unor sisteme cu nivele corespunzătoare ale factorilor de formulare care să asigure o variabilitate cât mai mică a răspunsurilor procesului cinetic [14,15]. Variabilele de formulare sunt considerate în accepțiunea Taguchi *factori de semnal*, ușor de controlat care influențează puternic răspunsurile cinetice ale hidrogelurilor proiectate. Pe lângă factorii de semnal, răspunsurile cinetice ale sistemului pot fi afectate și de factorii de zgomot care reprezintă variabilitatea nedorită ce determină scăderea calității procesului de optimizare. Factorii

de zgomot există întotdeauna, fiind inutilă încercarea de a-i înlătura; de aceea trebuie minimizat impactul lor asupra procesului de optimizare (cinetica de cedare a indometacinului din hidrogeluri topice) pentru reducerea variabilității. Taguchi introduce un indicator de performanță numit *raport semnal/zgomot* (S/Z), exprimat în decibeli. Valoarea sa algebrică cât mai mare este o măsură a performanței procesului de optimizat. Dintre acești indicatori propuși de Taguchi am utilizat:

- raportul S/Z pentru un criteriu care trebuie maximizat – “larger-the-better” – cu cât este mai mare cu atât mai bine; acesta se aplică parametrilor cinetici Y_1 , Y_2 și Y_4 .
- raportul S/Z pentru un criteriu care trebuie minimizat – “smaller-the-better” – cu cât este mai mic cu atât mai bine; acesta se aplică parametrului cinetic Y_3 .

Determinarea raportului S/Z în condiții optime conduce la combinația nivelelor de variație a factorilor de formulare, respectiv a mărimii efectelor acestora, care determină răspunsurile cinetice cel mai puțin afectate de factorii de zgomot (tabelul 8), crescând astfel performanța și respectiv calitatea procesului de optimizare.

Tabel 8 – Combinațiile optime ale nivelelor de variație codificate a variabilelor independente, identificate prin tehnica Taguchi; mărimea efectului variabilelor de formulare asupra raportului S/Z pentru răspunsurile cinetice ale sistemelor medicamentoase proiectate

Factori de formulare	Nivelele codificate de optim ale parametrilor de formulare și mărimea efectului acestora							
	Y_1 -Coeficient difuziune- ($D \cdot 10^{+8}$ cm ² /s)		Y_2 -Coeficient permeabilitate- ($P_m \cdot 10^{+6}$ cm/s)		Y_3 -Timp latență- (T_{lag} min)		Y_4 -Flux- ($J \cdot 10^{+8}$ g/cm ² ·s)	
X_1 (%) (CMCNa)	1	2,242	1	1,043	1	1,065	1	1,043
X_2 (%) (Indometacin)	2	1,831	2	0,848	2	1,168	2	3,858
X_3 (V/V) (Glic./Alc.izopr.)	1	0,012	1	0,045	2	0,105	1	0,045
X_4 (V/V) (PG/Alc.etilic)	2	0,264	2	0,062	2	0,481	2	0,061

Transpunerea grafică a efectelor factorilor controlați asupra raportului S/Z pentru variabilele de răspuns coeficient de difuziune și timp de latență cu evidențierea combinației optime a variabilelor de formulare este redată, spre exemplificare în figurile 6-7.

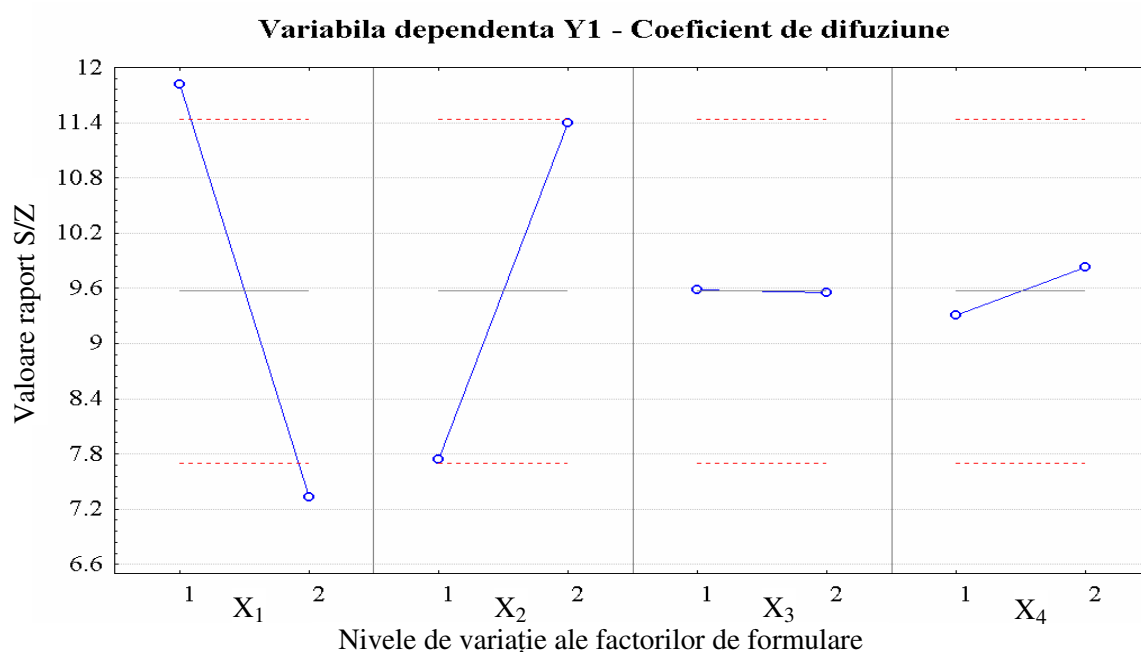


Fig. 6 – Efectele factorilor controlați asupra raportului S/Z pentru variabila dependentă Y_1 – coeficientul de difuziune al indometacinului în gel

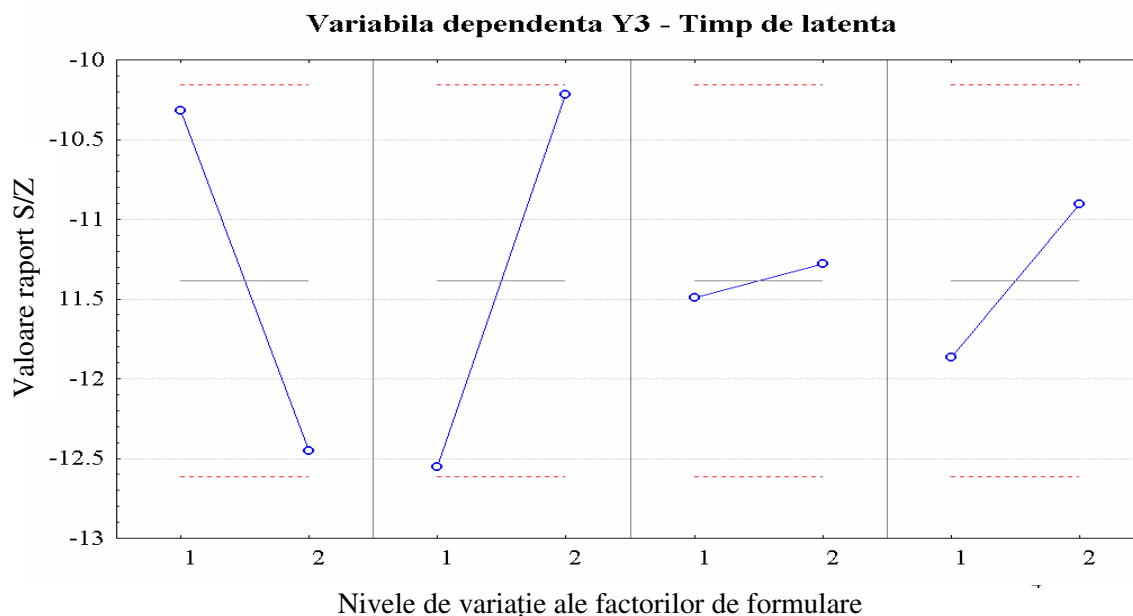


Fig. 7 – Efectele factorilor controlați asupra raportului S/Z pentru variabila dependentă Y₃ – timpul de latență

Analiza raportului S/Z din tabelul 8 evidențiază o diferență semnificativă între cele două nivele de variație ale factorilor de formulare X₁ și X₂ ceea ce se traduce printr-o influență majoră a acestora asupra variabilelor dependente Y₁, Y₂, Y₃ și Y₄. Totodată se constată că pentru toți parametri cinetici testați nivelele codificate optime ale celor două variabile independente menționate mai sus care reduc efectele factorilor de zgomot sunt **1** (pentru X₁), respectiv **2** (pentru X₂) corespunzătoare unei concentrații de **1% CMCNa** și o concentrație de **2 % indometacin**. Estimarea impactului variabilei independente X₃ asupra factorilor de zgomot conduce la un nivel optim codificat egal cu **1**, corespunzător unui raport de **0,2 Glic./Alc.izopr.** pentru variabilele dependente Y₁, Y₂ și Y₄ și la un nivel optim codificat egal cu **2**, corespunzător unui raport de **0,5 Glic./Alc.izopr.** pentru variabila dependentă Y₃. Nivelul codificat optim al variabilei X₄ care micșorează efectele factorilor de zgomot pentru toate variabilele dependente este **2**, ceea ce corespunde unui raport de **1,0 PG./Alc.etilic**.

Combinăția nivelelor codificate ale variabilelor independente de forma **1 2 2 2** care conduce la un răspuns cinetic – *timp de latență* – cât mai puțin afectat de factorii de zgomot corespunde hidrogelului **G4 din matricea fracționată Taguchi 2⁴**.

Combinăția nivelelor codificate ale variabilelor independente de forma **1 2 1 2** care conduce la răspunsuri cinetice – *coeficient de difuziune, coeficient de permeabilitate, flux de indometacin prin baza de gel* – cât mai puțin afectate de factorii de zgomot corespunde unei formulări care nu aparține matricii fracționate Taguchi 2⁴; această formulare a fost denumită hidrogelul **G9**.

7.2.8. Selectarea formulărilor optime

Analiza statistică bazată pe combinarea metodologiei suprafețelor de răspuns cu tehnica Taguchi a permis selectarea a două soluții – formulări farmaceutice optime care prezintă parametri biofarmaceutici de disponibilizare rapidă in vitro a principiului activ din baza de gel până la suprafața de aplicare. În același timp aceste răspunsuri sunt și stabile, robuste și cât mai puțin afectate de factorii de zgomot. Aceste două formulări farmaceutice selectate ca optime sunt:

- **FORMULAREA G4** - reprezentată de hidrogelul topic cu indometacin G4 cu valori ale factorilor de formulare apartinând matricii fracționate inițiale de experimentare Taguchi 2⁴;
- **FORMULAREA G9** - reprezentată de hidrogelul topic cu indometacin G9 cu valori ale factorilor de formulare ce nu aparțin matricii fracționate inițiale de experimentare Taguchi 2⁴, cu 8 formulări.

Compoziția hidrogelurilor optime cu indometacin este redată în cele ce urmează:

Hidrogelul G4

CMCNa	1 g
Indometacin	2 g
Glicerină	6 ml
Alcool izopropilic	12 ml
Propilenglicol	22,5 ml
Alcool etilic	22,5 ml
Hidroxid de sodiu 10%	3 ml
Apă distilată	q.s. ad 100 g

Hidrogelul G9

CMCNa	1 g
Indometacin	2 g
Glicerină	3 ml
Alcool izopropilic	15 ml
Propilenglicol	22,5 ml
Alcool etilic	22,5 ml
Hidroxid de sodiu 10%	3 ml
Apă distilată	q.s. ad 100 g

Pentru hidrogelul G9 se obțin profile cinetice $q^2 = f(t)$ și $q = f(t)$ cu alură similară hidrogelurilor din matricea fracționară Taguchi.²⁴

Pentru hidrogelurile G4 și G9, care au prezentat valorile cele mai înalte pentru coeficient de difuziune, coeficient de permeabilitate, flux de indometacin și valorile cele mai mici ale timpului de latență, sunt prezentate în tabelul 9 valorile experimentale și cele teoretice ale acestora (obținute prin aplicarea ecuațiilor polinomiale predictor reduse).

Tabel 9– Rezultatele experimentale și teoretice ale parametrilor cinetici corespunzătoare gelurilor G4 și G9

Formulare (hidrogel topic)	Răspunsurile cinetice ale formulărilor farmaceutice optime			
	Coeficient de difuziune indometacin în gel $Y_1 = D \cdot 10^{+8}$ (cm ² /s)	Coeficient de permeabilitate indometacin în gel $Y_2 = P_m \cdot 10^{+6}$ (cm/s)	Timp de latență $Y_3 = T_{lag}$ (min)	Flux indometacin în gel $Y_4 = J \cdot 10^{+8}$ (g/cm ² ·s)
FORMULARE G4 <i>Experimental</i>	5,542	3,308	2,518	6,615
FORMULARE G4 <i>Teoretic</i>	5,402	3,273	2,516	6,657
FORMULARE G9 <i>Experimental</i>	4,802	3,072	2,971	6,144
FORMULARE G9 <i>Teoretic</i>	4,947	3,240	2,894	6,190

Se observă o bună corespondență între rezultatele experimentale și cele teoretice pentru toate variabilele de răspuns ceea ce arată o înaltă putere predictivă a modelului regresional redus. De asemenea, pentru acești parametri cinetici s-au determinat valorile teoretice și experimentale ale indicatorului de performanță, demonstrându-se și în acest caz o bună corespondență a acestui indicator (tabelul 10).

Tabel 10 – Rezultatele experimentale și teoretice ale raportului semnal /zgomot (S/Z)

	Y_1^a	Y_2^a	Y_3^b	Y_4^a
Raportul S/Z (dB)^t	13,920	10,039	-8,564	16,059
Raportul S/Z (dB)^e	13,628	9,748	-8,021	15,769

^tValoarea așteptată (teoretică) a raportului S/Z în condiții optime,

^eValoarea observată (experimentală) a raportului S/Z ; ^aFormularea G9, ^bFormularea G4

7.2.9. Concluziile studiului privind cinetica de cedare a indometacinului din geluri hidroalcoolice de CMCNa

Proiectarea factorială în metodologia Taguchi a experimentelor de cinetica cedării indometacinului din geluri hidroalcoolice de CMCNa și analiza statistică a rezultatelor obținute din studiul parametrilor cinetici evaluați au permis evidențierea a două hidrogeluri, G4 și G9.

Identificarea celor două combinații optime ale variabilelor de formulare evidențiază faptul că problema alegerii unei formulări optime sau a condițiilor de preparare a acestora nu constă numai în obținerea celor mai bune valori a răspunsurilor (maxime, minime), ci și în găsirea condițiilor pentru care aceste caracteristici variază cât mai puțin.

7.3. Caracterizarea reologică a gelurilor hidroalcoolice de CMCNa din matricea fracționată Taguchi 2⁴

7.3.1. Necesitatea caracterizării reologice a hidrogelurilor

Pentru valorificarea studiului asupra cineticii de cedare a indometacinului din hidrogeluri de CMCNa, caracterizarea cinetică trebuie completată cu caracterizarea lor reologică. Determinările reologice pot oferi informații utile din punct de vedere biofarmaceutic referitoare la comportarea hidrogelurilor analizate la locul de aplicare (consistență convenabilă și o suficientă plasticitate aparentă). Pe de altă parte, proprietățile reologice ale gelurilor pot determina atât cinetica de cedare a unei substanțe medicamentoase din gel cât și timpul de stază la locul de aplicare.

7.3.2. Programarea experimentelor reologice

Toate hidrogelurile analizate din punctul de vedere al cineticii de cedare a indometacinului înscrise în matricea de experimentare fracționată Taguchi 2⁴ au fost supuse experimentelor pentru determinarea caracteristicilor reologice la două temperaturi: $23 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ (temperatura de păstrare a hidrogelurilor) respectiv $37 \pm 0,1^{\circ}\text{C}$ (temperatura de desfășurare a experimentelor cinetice) Determinările reologice ale hidrogelurilor cu indometacin au fost efectuate cu ajutorul unui vâscozimetru rotațional (MultiVisc – Rheometer, Fungilab). Acesta permite ca pentru fiecare viteză de rotație, respectiv viteză de forfecare să se evalueze tensiunea de forfecare, respectiv vâscozitatea hidrogelului supus măsurărilor reologice. Pentru fiecare gel s-au efectuat trei determinări.

7.3.3. Caracterul newtonian pseudoplastic al hidrogelurilor din matricea fracționată Taguchi 2⁴

Determinarea modelului reologic ce caracterizează curgerea hidrogelurilor din matricea Taguchi fracționată 2⁴

Profilele reologice corespunzătoare ramurii ascendente a graficului tensiune de forfecare funcție de viteza de forfecare $\tau = f(\dot{\gamma})$ sunt reprezentate, pentru exemplificare în figurile 8-9 pentru toate hidrogelurile matricii Taguchi fracționată 2⁴ analizate la 23°C și 37°C.

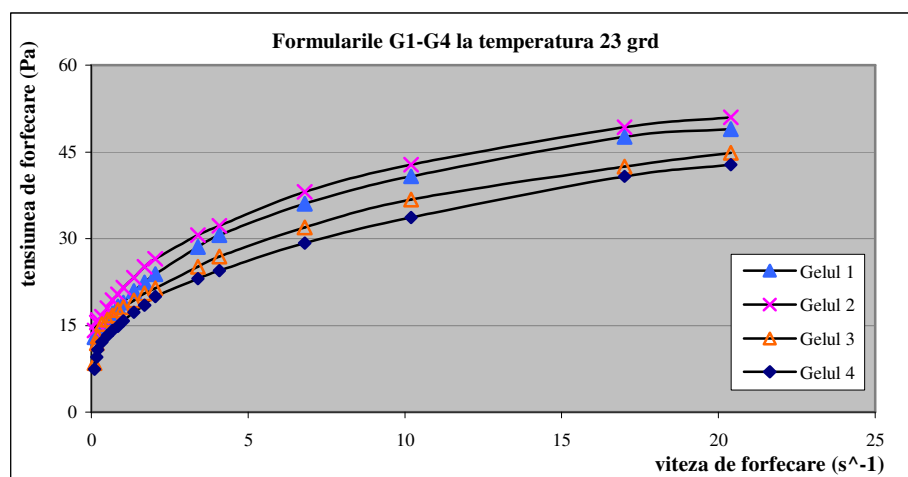


Fig. 8 – Profilele reologice cumulate corespunzătoare hidrogelurilor G1-G4 (1% CMCNa) la 23°C

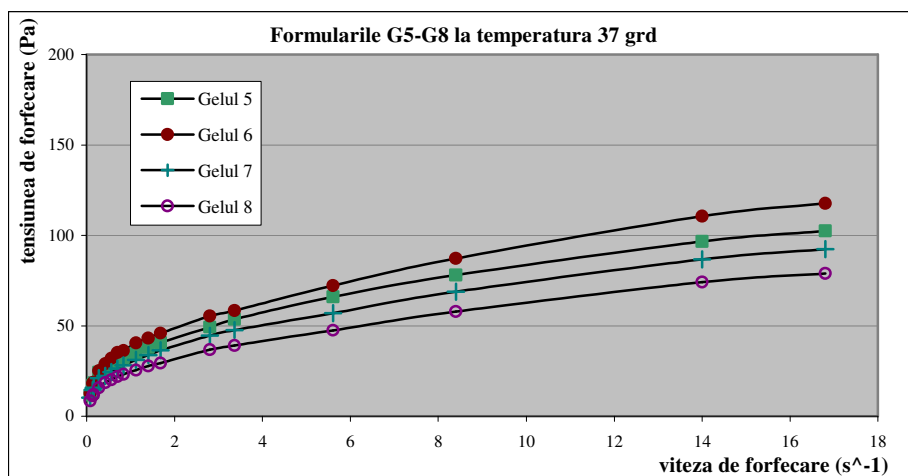


Fig. 9 – Profilele reologice cumulate corespunzătoare hidrogelurilor G5-G8 (2% CMCNa) la 37°C

Din examinarea reogramelor prezentate în figurile 8-9 se constată că toate gelurile prezintă o comportare nenewtoniană la ambele temperaturi.

Datele experimentale obținute în determinările reologice ale tuturor hidrogelurilor testate au verificat la ambele temperaturi modelele de curgere: Bingham, Casson, Ostwald-de Waele și Herschel-Bulkley [52,117,121], dar cu valori diferite ale coeficientului de determinare R^2 .

Ecuatiile ce descriu aceste modele sunt redată în cele ce urmează:

- *Modelul Bingham* $\tau = \tau_0 + \eta \cdot \dot{\gamma}$ (ec. 2)

- *Modelul Casson* $\tau^{0,5} = \tau_0^{0,5} + \eta^{0,5} \cdot \dot{\gamma}^{0,5}$ (ec. 3)

- *Modelul Ostwald-de Waele* $\tau = K \cdot \dot{\gamma}^n$ (ec. 4)

- *Herschel-Bulkley* $\tau = \tau_0 + K \cdot \dot{\gamma}^n$ (ec. 5)

unde, τ – tensiune de forfecare (Pa), $\dot{\gamma}$ – viteză de forfecare (s^{-1}), η – vâscozitate plastică (Pa·s), τ_0 – tensiune limită (minimă) de curgere (Pa), K – indice de consistență ($Pa \cdot s^n$), n – indice de curgere (mărime adimensională).

Valorile coeficienților de determinare R^2 pentru modelele de mai sus arată valori maxime la cele două temperaturi pentru modelul de curgere Herschel-Bulkley, dovedind că acest model descrie cel mai bine comportarea la curgere a hidrogelurilor testate.

În tabelul 11 sunt înscrise valorile parametrilor reologici caracteristici modelului de curgere Herschel-Bulkley pentru hidrogelurile testate la 23°C și 37°C.

Tabel 11 – Valorile parametrilor reologici caracteristici modelului de curgere Herschel-Bulkley pentru hidrogelurile analizate la 23°C și la 37°C

Hidrogel	Temperatura 23°C			Temperatura 37°C		
	Tensiune limită de curgere (τ_0 - Pa)	Indice de consistență (K - Pa·s ⁿ)	Indice de curgere (n)	Tensiune limită de curgere (τ_0 - Pa)	Indice de consistență (K - Pa·s ⁿ)	Indice de curgere (n)
G1	5,604	14,012	0,385	1,532	6,367	0,441
G2	7,154	14,781	0,368	2,092	6,857	0,432
G3	4,677	13,493	0,363	1,162	4,169	0,474
G4	3,169	12,629	0,381	0,691	3,746	0,478
G5	14,927	51,166	0,385	4,392	29,716	0,425
G6	15,792	61,495	0,335	4,864	32,869	0,436
G7	13,275	45,901	0,372	3,737	26,053	0,434
G8	12,318	43,008	0,373	3,365	20,814	0,457

Valorile indicelui de curgere n fiind subunitare pentru toate hidrogelurile la ambele temperaturi au evidențiat astfel o comportare pseudoplastică și de subțiere prin forfecare.

De asemenea, din analiza datelor reologice se remarcă faptul că vâscozitatea hidrogelurilor scade cu creșterea vitezei de forfecare. Aceasta arată de asemenea o comportare nenewtoniană pseudoplastică a gelurilor din matricea Taguchi, exemplificată pentru temperatura de 37⁰C prin reogramele vâscozitate în funcție de viteza de forfecare, $\eta = f(\dot{\gamma})$ din figura 10.

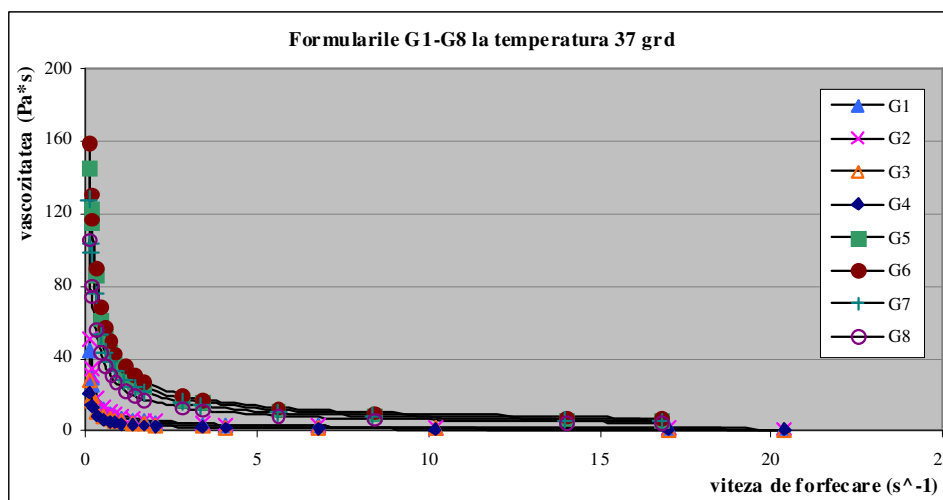


Fig. 10 – Reprezentarea vâscozității în funcție de viteza de forfecare pentru gelurile G1-G8 la 37⁰C

Descrierea relației dintre vâscozitate și viteza de forfecare se realizează prin modelul Cross :

$$\frac{\eta - \eta_{\infty}}{\eta_0 - \eta_{\infty}} = \frac{1}{1 + (\beta \cdot \dot{\gamma})^m} \quad (\text{ec. 6})$$

unde, η_0 (Pa·s) – vâscozitatea la cea mai mică viteză de forfecare, η_{∞} (Pa·s) – vâscozitatea la cea mai mare viteză de forfecare, β (s) – constantă exprimată în unități de timp, m – indice de forfecare, mărime adimensională (tabelul 12). Gradul de subțiere prin forfecare, respectiv pseudoplasticitatea, este impus de valoarea lui m [126]. Valori ale lui m apropiate de zero arată o comportare newtoniană, iar valori ale acestuia în jurul unității indică o comportare pseudoplastică.

Tabel 12 – Valorile parametrilor reologici caracteristici modelului de curgere Cross pentru hidrogelurile analizate la 23⁰C și la 37⁰C

Hidrogel	Temperatura 23 ⁰ C			Temperatura 37 ⁰ C		
	Coefficient determinare R ²	Indice forfecare (m)	Parametru temporal (β - sec.)	Coefficient determinare R ²	Indice forfecare (m)	Parametru temporal (β - sec.)
G1	0,9943	0,997	9,771	0,9900	0,942	9,569
G2	0,9949	1,042	8,287	0,9892	0,984	8,449
G3	0,9953	1,143	4,291	0,9916	0,961	8,275
G4	0,9957	1,087	4,856	0,9908	0,947	7,469
G5	0,9966	1,042	8,035	0,9960	1,102	4,175
G6	0,9963	1,129	5,765	0,9980	1,078	4,393
G7	0,9961	1,052	8,069	0,9955	1,092	4,239
G8	0,9953	1,052	8,140	0,9980	1,044	4,915

Așa cum este prezentat în tabelul 12 valorile indicelui de forfecare m în jurul unității indică o comportare pseudoplastică pentru cele 8 geluri din matricea Taguchi 2⁴ la cele două temperaturi de lucru.

7.3.4. Comportarea tixotropă a hidrogelurilor din matricea Taguchi fracționată 2⁴

Determinarea unor caracteristici de tixotropie ale gelurilor din matricea Taguchi

Întinderea tixotropiei este evaluată prin aria de tixotropie (S_{tix}) definită ca suprafața dintre curba ascendentă și curba descendentă; aria ascendentă reprezintă aria delimitată de curba ascendentă (S_{asc}), iar aria descendentă ($S_{desc}(t)$) se referă la refacerea structurii inițiale a gelului supus forfecării și depinde de timpul de agitare la viteza de rotație maximă la care se fac determinările la vâscozimetru; în consecință, aria de tixotropie va depinde și ea de timpul de agitare la viteza de rotație maximă. În figura 11 sunt ilustrate pentru exemplificare curbele ascendentă și descendentă ale reogramelor aparținând gelului G4 la ambele temperaturi de lucru.

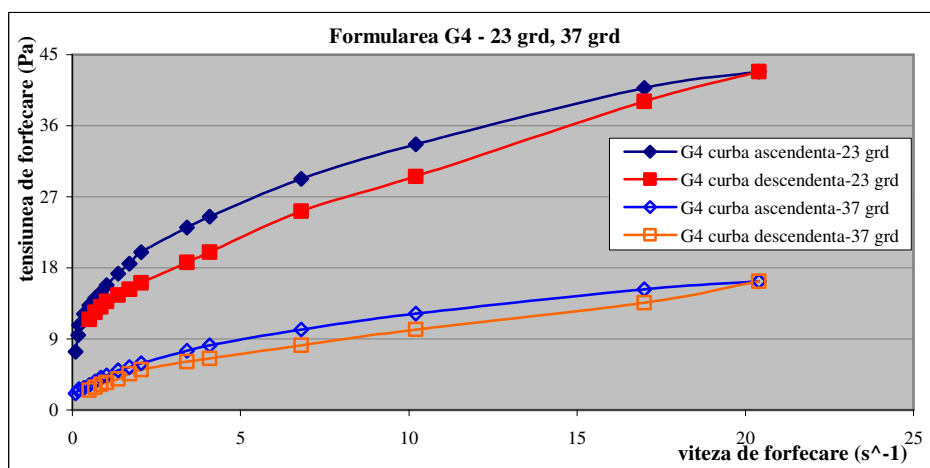


Fig. 11 – Curbele ascendentă și descendentă ale reogramelor aparținând gelului G4 la 23°C și 37°C

Curba descendentă plasată sub curba ascendentă arată că la aceeași viteză de forfecare tensiunea de forfecare pentru curba de revenire este mai mică.

Cuantificarea caracterului tixotrop al celor 8 formulări de gel testate la ambele temperaturi poate fi realizată prin intermediul mai multor descriptori de tixotropie:

- aria de tixotropie ($S_{tix}(t)$) calculată pentru diferite perioade de timp de agitare (10 secunde, 2 minute, 5 minute, 10 minute, 20 minute pentru hidrogelurile testate la 23°C, respectiv 10 secunde, 2 minute, 5 minute pentru hidrogelurile testate la 37°C) la viteza de rotație maximă la care se fac determinările (60 rpm) la vâscozimetrul rotațional:

$$S_{tix}(t) = S_{asc} - S_{desc}(t) \quad (\text{ec. 7})$$

- indicele de tixotropie ($T_{hist\%}$) sau aria relativă de tixotropie, calculat ca procent al ariei reodistruse cauzată de agitație la viteza maximă de rotație raportată la aria ascendentă; cu cât valoarea indicelui de tixotropie este mai mare cu atât sistemul devine mai tixotrop. Se consideră tixotrope gelurile cu valori ale indicelui de tixotropie mai mari de 5% [133].

$$T_{hist\%} = \left[\frac{(S_{asc} - S_{desc}(t))}{S_{asc}} \right] \times 100 \quad (\text{ec. 8})$$

- constanta de tixotropie c se referă la viteza cu care aria descendentă $S_{desc}(t)$ atinge valoarea sa minimă; această constantă caracterizează variația în timp a ariei descendente. Dacă sistemul are o comportare tixotropă, atunci valoarea lui c este mai mare decât 0, deoarece aria descendentă trebuie să scadă la creșterea timpului de agitare. Mai mult, c trebuie să fie finit, numai în acest caz aria depinzând de timpul de agitare. Constanta c se determină din modelul empiric (ecuația 9) verificat pentru diferiți polimeri [129,132].

$$S_{desc}(t) = S_{desc(min)} + (S_{asc} - S_{desc(min)}) \cdot e^{-f(t)} \quad (\text{ec. 9})$$

unde funcția $f(t)$ este de forma $f(t) = c \cdot t^{1/2}$.

- coeficientul tixotrop de destructurare (B) determinat în acord cu ecuația 10, unde $\tau(t_1)$, respectiv $\tau(t_2)$ reprezintă tensiunea de forfecare la timpii de agitare t_1 și t_2 pentru o viteză de forfecare aleasă [120].

$$B = \frac{\tau(t_1) - \tau(t_2)}{\ln\left(\frac{t_2}{t_1}\right)} \quad (\text{ec. 10})$$

Reprezentările grafice ale funcțiilor $S_{\text{desc}} = f(t)$ sunt prezentate în figura 12 pentru formulările analizate la 23°C, iar reprezentările grafice ale funcțiilor $S_{\text{tix}} = f(t)$ sunt ilustrate în figura 13 pentru formulările testate la 37°C.

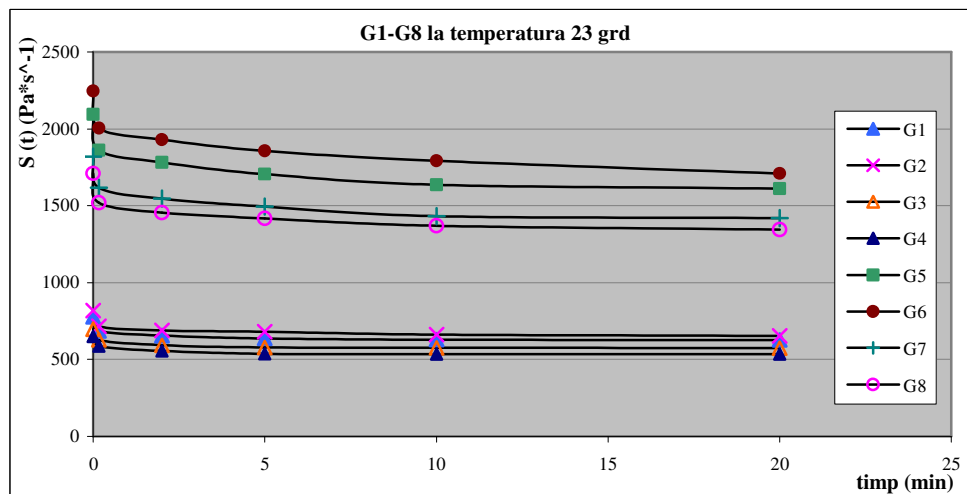


Fig. 12 – Aria descendentă S_{desc} la diferite perioade de timp de agitare pentru hidrogelurile G1-G8 la 23°C

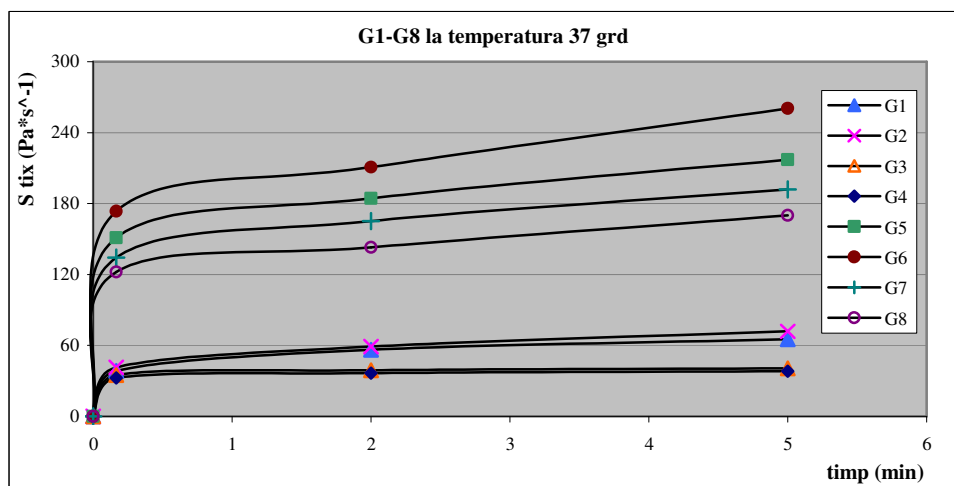


Fig. 13 – Aria de tixotropie S_{tix} la diferite perioade de timp de agitare pentru hidrogelurile G1-G8 la 37°C

Discuția rezultatelor privind caracterul tixotrop al gelurilor din matricea Taguchi 2⁴

Pentru toate hidrogelurile din matricea Taguchi fracționată 2⁴ se constată un caracter tixotrop atât la 23°C cât și la 37°C (valorile indicilor de tixotropie $T_{\text{hist}\%}$ mai mari decât 5% și ale constantei de tixotropie c , determinată la 23°C mai mari ca 0). Din analiza reogramelor din figura 12 pot fi subliniate două aspecte fundamentale: (1) aria descendentă determinată de diferite reograme crește în funcție de concentrația polimerului din gel, ceea ce este o consecință a vâscozității crescute a acestuia; (2) pentru fiecare sistem în parte, aria descendentă descrește la creșterea perioadei de timp de agitare, acesta fiind un rezultat al tixotropiei sistemului și se apropie asimptotic de o valoare limită. Descreșterea devine mai accentuată la creșterea concentrației de CMCNa. Acest comportament descrescător exponențial permite fitarea ariei descendente în funcție de perioada de timp de agitare cu ajutorul ecuației 9. Cu cât valoarea constantei c este mai mare

(gelurile G1-G4), cu atât se atinge mai repede destructurarea maximă a sistemului pentru tipul de agitare implicat. Descreșterea lui η (gelurile G5-G8) la creșterea concentrației în polimer arată că matricea tridimensională a gelurilor devine mai puternică și astfel mai rezistentă la destructurarea indusă de agitare. Din figura 13 se poate observa creșterea ariei de tixotropie la prelungirea timpului de agitare, indiferent de concentrația de polimer.

Se constată de asemenea că la creșterea perioadei de timp de agitare indicii de tixotropie devin mai mari decât cei corespunzători gelurilor cu concentrație inferioară de polimer, chiar dacă inițial valorile acestora din urmă erau mai mari, aspect mai evident la 23°C. Aceasta indică faptul că destructurarea totală a gelurilor cu concentrație ridicată în CMCNa (2%) se realizează la perioade de timp de agitare mai lungi, în timp ce pentru geluri cu concentrație scăzută (1% CMCNa) destructurarea totală atinsă este mai mică. Influența cantității de polimer este reflectată și în valorile coeficienților tixotropici de destructurare, constatându-se valori mai mari ale acestora la 23°C pentru toate perioadele de timp de agitare la gelurile cu 2% CMCNa față de cele cu 1% CMCNa.

7.3.5. Caracterizarea reologică a hidrogelului optim G9

Hidrogelul G9 (care nu aparține matricii Taguchi fracționată 2⁴), selectat în urma derulării analizei de optimizare statistică din punct de vedere a compoziției, a fost analizat și reologic. Experimentele reologice la care a fost supus hidrogelul G9 au evidențiat pentru acesta un caracter pseudoplastic, o tensiune limită de curgere și de asemenea un comportare tixotropă.

7.3.6. Concluziile studiului pentru caracterizarea reologică a hidrogelurilor din matricea fracționată Taguchi 2⁴

Cele 8 formulări de gel din matricea fracționată Taguchi 2⁴ ca și hidrogelul G9 prezintă o comportare pseudoplastică cu tensiune limită de curgere și un caracter tixotrop. Toate hidrogelurile de CMCNa cu indometacin verifică modelul de curgere Herschel-Bulkley. Pentru hidrogelurile G1-G9 testate reologic la ambele temperaturi se poate aprecia că la aplicarea unei tensiuni de forfecare structura rețelei de gel se schimbă datorită modificării induse de deformarea conturului particulelor fazei disperse și se dezintegrează în mod progresiv, eliberându-se solventul care până atunci a fost prins în spațiile moleculare. Astfel, valorile indicelui de curgere n vor fi mai mici pentru geluri mai consistente datorită creșterii forțelor necovalente de atracție între particulele învecinate, ceea ce crește timpul de viață al joncțiunilor ghemurilor temporare. Aceasta sugerează că are loc creșterea forțelor de atracție dintre particulele fazei disperse din hidrogelurile topice datorită creșterii în vâscozitate și legăturilor de hidrogen cauzate de adăugarea cosolvenților: *propilenglicol*, *alcool etilic*, *glicerină* și *alcool izopropilic*. Aceasta confirmă faptul că acești cosolvenți contribuie la formarea unui hidrogel cât mai consistent, alături de creșterea concentrației în polimer gelifiant CMCNa.

Pentru fiecare gel se constată că valorile parametrilor reologici (tensiune limită de curgere, indice de consistență, arie ascendentă, arie descendentă, arie de tixotropie determinată la diferite perioade de timp de agitare a hidrogelurilor la viteza maximă de rotație la care se fac determinările) sunt mai scăzute la creșterea temperaturii. Această comportare se explică prin creșterea mobilității lanțurilor polimerice și scăderea duratei de viață a ghemurilor de lanțuri polimerice.

De asemenea la aceeași temperatură parametri reologici determinați pentru gelurile formulate cu 2% CMCNa sunt semnificativ mai mari față de cei pentru gelurile cu 1%, explicată prin proprietățile CMCNa de agent inductor al gelifierii. Cosolvenții alcoolici precum și cantitatea de indometacin sodic adăugate în diferite proporții au rol în modularea vâscozității, a proprietăților de curgere și a caracteristicilor tixotrope pentru gelurile cu aceeași concentrație în polimer. Această comportare poate fi atribuită interacțiunilor intermoleculare care apar între acești componenți și lanțurile polimerului gelifiant. Astfel, caracteristicile reologice ale hidrogelurilor sunt dependente de concentrația fiecărui component (polimer, cosolvenți alcoolici, indometacin) și în consecință de cantitatea de apă din formulare, imprimând *un anumit profil cinetic de cedare* a substanței medicamentoase încorporată în astfel de sisteme.

7.4. Relații cantitative între parametri cinetici de cedare a indometacinului din hidrogelurile matricii fracționate Taguchi 2⁴ și caracteristicile reologice ale acestora

Efectul combinat al ingredientilor se reflectă atât asupra profilelor cinetice de cedare a indometacinului din semisolidale topice, cât și asupra caracteristicilor reologice ale acestor sisteme.

Studiul întreprins pentru construirea relațiilor cantitative *cinetică – reologie* a avut la bază o serie de combinații ale parametrilor reologici cu implicații biofarmaceutice (determinați la 37⁰C) care descriu un anumit profil cinetic de cedare a indometacinului. Astfel, caracteristicile reologice avute în vedere au fost: *tensiunea minimă de curgere*, τ_0 (importantă atât sub aspectul etalării pe piele și al formării unui film continuu la locul de aplicare, dar și sub aspectul condiționării adecvate), *vâscozitatea la 0,3 rpm*, $\eta_{0,3}$ (legată de condițiile - viteză minimă de forfecare - în care cedarea indometacinului are loc din vehicul către suprafața de aplicare), *aria ascendentă*, S_{asc} (asociată cu timpul de manipulare a produsului la administrare pentru disponibilizarea substanței medicamentoase pentru absorbție), *aria de tixotropie*, S_{tix} (importantă sub aspectul trecerii unui produs inițial vâscos într-un material subțire, ușor de etalat în urma aplicării pe piele); aria de tixotropie considerată este cea determinată în condițiile operaționale stabilite cu agitare de 10 secunde la viteza de rotație de 60 rpm (S_{tix}^{10sec}). Parametri cinetici considerați au fost: *coeficientul de difuziune* al indometacinului în hidrogel (D), *coeficientul de permeabilitate* al indometacinului în hidrogel (P_m), *timpul de latență* (T_{lag}), *fluxul de indometacin în hidrogel* (J).

Relațiile cantitative între cele două categorii de parametri descriși anterior au fost stabilite utilizând modelul de corelare nelineară, subrutina “piecewise linear regression with breakpoint” (regresie lineară prin iterații succesive) al programului StatisticaTM StatSoft 6.0. Modelul de corelații se constituie într-o relație regresională discontinuă aplicată atunci când natura relației dintre variabilele independente și variabila dependentă se modifică pe intervalul variabilei independente. Astfel, la un anumit punct poate exista o discontinuitate între cele două tipuri de variabile. Această discontinuitate se cuantifică prin așa numitul *punct de discontinuitate* (“breakpoint” sau “salt” al dreptei de regresie). În tabelul 13 sunt prezentate spre exemplificare ecuații privind corelarea parametrilor cinetici cu cei reologici.

Tabel 13 – Ecuații matematice privind corelația *parametrilor cinetici* cu diferiți parametri reologici ai hidrogelurilor proiectate din matricea fracționată Taguchi 2⁴

Nr. crt.	Relații cantitative parametri reologici – caracteristici cinetice de cedare a indometacinului din hidrogel	R ²
1	$D = f(\tau_0, S_{tix}^{10sec}) = \left[4,364 - 0,975 \cdot \tau_0 + 0,0125 \cdot S_{tix}^{10sec} \right]_1$ punct de discontinuitate $\left[5,441 - 2,844 \cdot \tau_0 + 0,061 \cdot S_{tix}^{10sec} \right]_2$	0,9966
2	$P_m = f(\tau_0, S_{asc}) = \left[3,264 - 0,594 \cdot \tau_0 + 0,0011 \cdot S_{asc} \right]_1$ punct de discontinuitate $\left[3,260 - 1,217 \cdot \tau_0 + 0,0037 \cdot S_{asc} \right]_2$	0,9772
3	$T_{lag} = f(\eta_{0,3}, S_{asc}) = \left[3,420 + 0,136 \cdot \eta_{0,3} - 0,015 \cdot S_{asc} \right]_1$ punct de discontinuitate $\left[2,878 + 0,188 \cdot \eta_{0,3} - 0,021 \cdot S_{asc} \right]_2$	0,9809
4	$J = f(\tau_0, S_{tix}^{10s}) = \left[3,198 - 0,447 \cdot \tau_0 + 0,005 \cdot S_{tix}^{10s} \right]_1$ punct de discontinuitate $\left[6,727 - 1,811 \cdot \tau_0 + 0,036 \cdot S_{tix}^{10s} \right]_2$	0,9924

Se obține o bună corespondență între valorile teoretice rezultate prin aplicarea relațiilor cantitative între parametri cinetici și cei reologici pentru *hidrogelurile G4 și G9* (stabilite ca având caracteristici optime de cedare) și valorile experimentale.

Apreciem că acest tip de corelații (cu punct de discontinuitate) apare deoarece în cadrul matricii fracționate de experimentare Taguchi hidrogeluri mai vâscoase datorită unei cantități

crescute de polimer gelifiant CMCNa (2%), dar cu un conținut mare de indometacin (2%), pot prezenta caracteristici de cedare in vitro a substanței active mai rapide decât cele corespunzătoare gelurilor mai puțin vâscoase (1% CMCNa) și cu o cantitate inferioară de principiu medicamentos (1% indometacin). Aceasta s-ar putea datora unui gradient de concentrație al substanței medicamentoase crescut în stratul de hidrogel aflat în contact intim cu membrana de celofan.

8. STUDIUL VITEZEI DE CEDARE A INDOMETACINULUI DIN HIDROGELURI DE CMCNA CU POLIMERI NEGELIFIANȚI ȘI A PROPRIETĂȚILOR DE CURGERE ALE ACESTOR SISTEME

8.1. Proiectarea experimentelor cinetice utilizând o matrice 2^3 Taguchi

În cadrul acestui capitol sunt descrise studii privind viteza de cedare a indometacinului din hidrogeluri topice de carboximetilceluloză sodică alături de cantități diferite de polimeri negelifianți, precum și studii de evaluare a unor proprietăți reologice ale acestor sisteme (*eterogeluri*). Aceste cercetări au fost completate cu o analiză comparativă între hidrogelurile cu indometacin și CMCNa formulate cu un amestec hidroalcoolic și respectiv cu un amestec de polimeri negelifianți, din punct de vedere al parametrilor cinetici de cedare a substanței medicamentoase și a caracteristicilor reologice, precum și a naturii relațiilor cantitative stabilite între aceștia. Acest studiu a fost considerat necesar atât pentru validarea metodei de modelare a cineticii de cedare aplicată anterior gelurilor hidroalcoolice de CMCNa cu indometacin, cât și pentru generalizarea acestei metode pentru situațiile în care în afara substanței active în hidrogel se adaugă și alte tipuri de substanțe auxiliare.

8.1.1. Selectarea polimerilor negelifianți

Polimerii negelifianți selectați au fost două sorturi de polietilenglicoli (PEG) și anume PEG 400 și PEG 1000. Soluțiile apoase de PEG ajustează vâscozitatea și consistența unei formulări topice. În plus, este cunoscut faptul că PEG 400 este și promotor de penetrație pentru indometacin, dar și pentru alte antiinflamatoare [256].

8.1.2. Selectarea variabilelor independente (factori de formulare) și a variabilelor dependente (parametri cinetici de răspuns). Matricea de experimentare Taguchi 2^3

S-au selectat următoarele *variabile independente* (factori de formulare):

- | | |
|---|--------------------|
| 1. concentrația în polietilenglicol 400 (g %) | = X_1 (PEG 400) |
| 2. concentrația în polietilenglicol 1000 (g%) | = X_2 (PEG 1000) |
| 3. concentrația în carboximetilceluloză sodică (g%) | = X_3 (CMCNa) |

Variabilele dependente (răspunsurile cinetice ale sistemului) asupra cărora s-a urmărit influența factorilor de formulare aleși au fost:

- | | |
|--|--------------------------------|
| 1. coeficientul de difuziune al indometacinului în hidrogel | $D = Y_1$ (cm ² /s) |
| 2. coeficientul de permeabilitate al indometacinului în hidrogel | $P_m = Y_2$ (cm/s) |
| 3. timpul de latență | $T_{lag} = Y_3$ (min) |

Matricea de experimentare completă Taguchi 2^3

Modelul de proiectare factorială a experimentelor cinetice pentru cei trei factori de formulare, fiecare la două nivele de variație, a fost o matrice completă 2^3 de tip Taguchi [15]. Cele 8 combinații ale factorilor de formulare în formă codificată sunt înscrise în tabelul 14.

Pentru toate formulările proiectate concentrația în indometacin a fost aceeași, și anume 1% deoarece s-a urmărit și compararea efectului antiinflamator al gelurilor propuse având o compoziție ce asigură proprietăți rapide de cedare in vitro a substanței active cu geluri comerciale cu aceeași concentrație în principiu activ. În plus s-a urmărit *doar* influența excipienților asupra profilelor cinetice și reologice ale gelurilor proiectate, precum și tipul de relații cantitative stabilite între acestea. *Polimerul inductor al gelifierii* (CMCNa) a fost ales la aceleași nivele de variație ca și în

cazul gelurilor hidroalcoolice din matricea Taguchi fracționată 2^4 întrucât s-a urmărit compararea din punct de vedere al cineticii de cedare a indometacinului și al comportării reologice a unor geluri formulate cu același polimer gelifiant, dar cosolvenți diferiți (alcooli, polimeri negelifianți).

Tabel 14 – Matricea de experimentare completă 2^3 Taguchi

Hidrogel	Factori de formulare – variabile independente (nivele codificate)		
	X ₁ PEG 400	X ₂ PEG 1000	X ₃ CMCNa
G1	1	1	1
G2	1	1	2
G3	1	2	1
G4	1	2	2
G5	2	1	1
G6	2	1	2
G7	2	2	1
G8	2	2	2

nivel codificat	1	2
PEG 400 (g%)	10	20
PEG 1000 (g%)	10	20
CMCNa (g%)	1	2

8.1.4. Rezultate experimentale și determinarea parametrilor cinetici de răspuns

Rezultatele experimentelor cinetice de cedare a indometacinului din hidrogelurile G1-G8 au servit la determinarea ecuațiilor de regresie ale funcțiilor $q^2 = f(t)$ și $q = f(t)$ (tabelul 15).

Tabel 15 – Ecuațiile de regresie $q^2 = f(t)$ și $q = f(t)$ corespunzătoare hidrogelurilor din matricea 2^3

Hidrogel	$q^2 \cdot 10^{10} = f(t)$	R ²	$q \cdot 10^5 = f(t)$	R ²
G1	$y = 0,0753x - 11,7816$	0,9985	$y = 0,003373x + 4,2565$	0,9641
G2	$y = 0,0394x - 10,8080$	0,9984	$y = 0,002556x + 2,4975$	0,9638
G3	$y = 0,0587x - 13,6597$	0,9983	$y = 0,003055x + 3,3408$	0,9668
G4	$y = 0,0229x - 8,9518$	0,9947	$y = 0,001993x + 1,5635$	0,9784
G5	$y = 0,0637x - 12,9442$	0,9987	$y = 0,003146x + 3,6582$	0,9673
G6	$y = 0,0299x - 9,7106$	0,9960	$y = 0,002279x + 1,9140$	0,9614
G7	$y = 0,0472x - 11,8160$	0,9992	$y = 0,002777x + 2,8466$	0,9626
G8	$y = 0,0209x - 9,0076$	0,9912	$y = 0,001896x + 1,4516$	0,9884

În tabelul 16 sunt înscrise valorile parametrilor cinetici considerați ca variabile dependente în analiza de optimizare statistică (Y_i).

Tabel 16 – Parametri cinetici caracteristici hidrogelurilor topice din matricea Taguchi 2^3

Hidrogel	Coef.difuziune Y ₁ = D (cm ² /s) ·10 ⁺⁸	Coef.permeabilitate Y ₂ = P _m (cm/s) ·10 ⁺⁶	Timp latență Y ₃ = T _{lag} (min)
G1	5,911	3,373	2,607
G2	3,093	2,556	4,571
G3	4,608	3,055	3,878
G4	1,797	1,993	6,515
G5	5,001	3,146	3,386
G6	2,347	2,279	5,412
G7	3,705	2,777	4,172
G8	1,641	1,896	7,183

Figura 14 reflectă efectul combinat al cantităților de polimeri gelifiant CMCNa și negelifianți PEG 400 și PEG 1000 asupra coeficientului de difuziune și a timpului de latență.

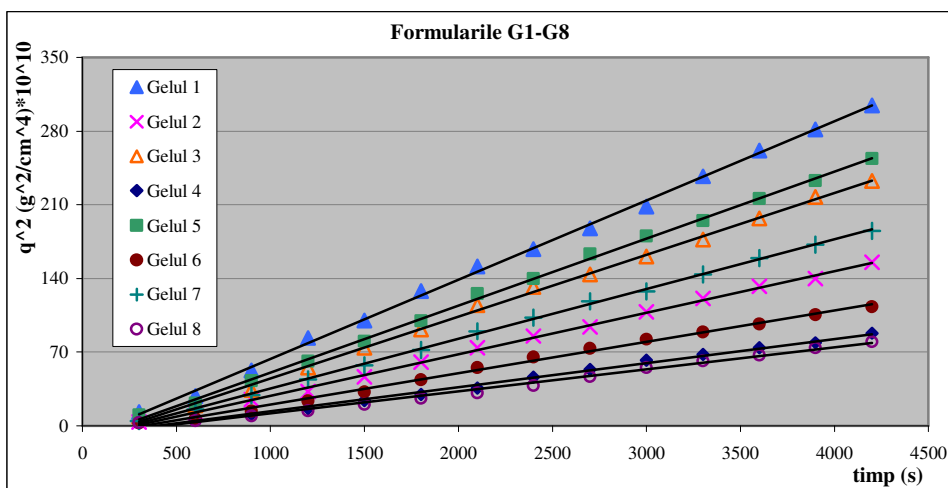


Fig. 14 – Profilele cinetice cumulate la difuziunea indometacinului în hidrogelurile G1-G8

8.1.5. Evaluarea influenței factorilor de formulare asupra cineticii de cedare utilizând metodologia suprafețelor de răspuns și tehnica Taguchi

Pentru fiecare din variabilele de răspuns s-au stabilit modelele regresionale predictor reduse. Analiza pentru obținerea formulărilor cu parametri cinetici considerați optimi (coeficientul de difuziune și coeficientul de permeabilitate ale indometacinului în gel cu valori maxime, iar timpul de latență cu valori minime) a fost completată cu etapa de cercetare în suprafața de răspuns descrisă anterior. Pentru determinarea intervalelor de variație ale factorilor de formulare care conduc la parametri cinetici maximi/minimi simultan s-a aplicat tehnica de suprapunere a graficelor de contur corespunzătoare celor trei variabile dependente în funcție de câte două variabile independente (figura 15).

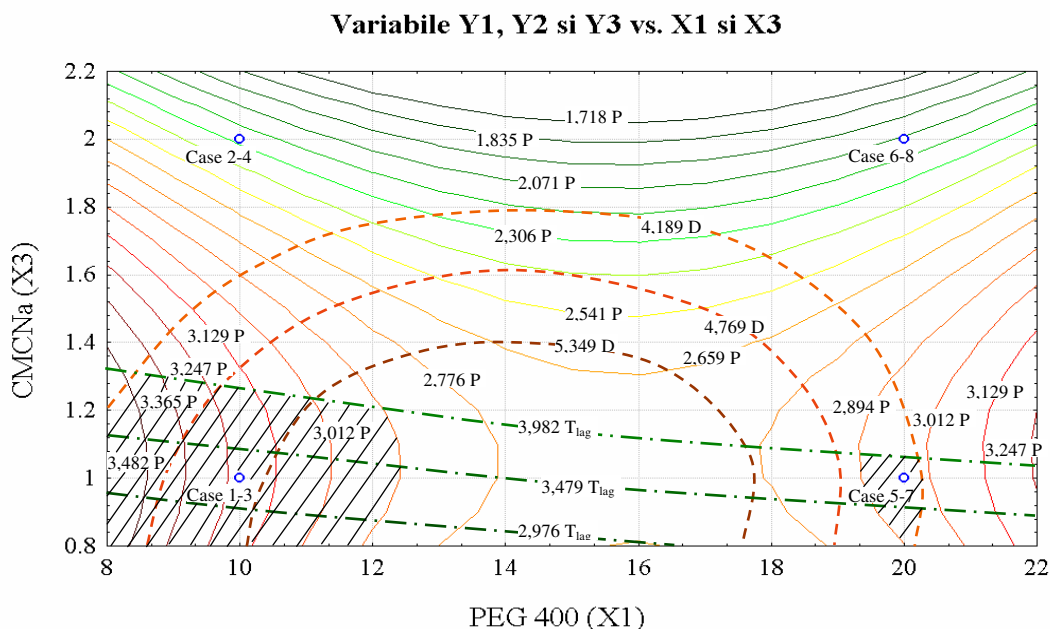


Fig. 15 – Selectarea optimului în suprafața de răspuns a sistemului prin suprapunerea curbelor de izorăspuns (nivel), pentru variabilele dependente $Y_1 = D$, coeficient de difuziune (- - - -), $Y_2 = P_m$, coeficient de permeabilitate (—) și $Y_3 = T_{lag}$, timp de latență (— · — · —), în funcție de variabilele de formulare X_1 = cantitate de PEG 400 (g%) și X_3 = cantitate de CMCNa (g%)

Din figura 15 rezultă că prin suprapunerea simultană a curbelor de izorăspuns pentru cele 3 variabile dependente în funcție de factorii de formulare X_1 și X_3 și printr-o ușoară relaxare a domeniului de căutare (lărgirea domeniului de căutare în câmpul de răspuns) în vederea localizării regiunii de optim acceptabil pentru toți parametri cinetici testați se obțin valori optime ale acestora

pentru geluri proiectate cu o cantitate redusă de CMCNa și o cantitate de PEG 400 corespunzătoare limitei inferioare, respectiv superioare a intervalului de variație.

Se obțin următoarele intervale de variație pentru factorii de formulare selectați (tabelul 17):

Tabel 17 – Intervalele optime de variație pentru factorii de formulare ai sistemului medicamentos de tip hidrogel cu indometacin

Factori de formulare	Intervale de variație
X_1 – PEG 400 (g%)	[8,00÷12,40] U [19,33÷20,33]
X_2 – PEG 1000 (g%)	[8,60÷12,70]
X_3 – CMCNa (g%)	[0,80÷1,14]

Se constată că proiectarea unor geluri cu o cantitate mică de polimer inductor al gelifierii (aproximativ 1% g CMCNa) și un raport de aproximativ 1:1 (m/m), respectiv 2:1 (m/m) între factorii de formulare PEG 400 și PEG 1000 determină valori optime pentru răspunsurile cinetice testate. Dintre cele 8 formulări proiectate din cadrul matricii de experimentare Taguchi 2^3 , hidrogelurile G1 și G5 prezintă compoziții care satisfac limitele de variație enunțate în tabelul 17.

Prin aplicarea indicatorului de performanță raportul S/Z a fost identificată combinația nivelelor de variație **1 1 1** pentru factorii de formulare, corespunzătoare hidrogelului **G1**.

8.1.6. Concluziile studiului privind cinetica de cedare in vitro a indometacinului din hidrogeluri de CMCNa și polimeri negelifianți

Optim în formularea eterogelurilor constituite din polimeri gelifiant și negelifianți este un raport 10:10:1 între PEG 400 : PEG 1000 : CMCNa (corespunzător hidrogelului G1), respectiv 20:10:1 între aceleași componente (corespunzător hidrogelului G5). Pentru hidrogelul G1 parametri cinetici indică o disponibilizare mai rapidă a substanței active față de formularea G5. Prin utilizarea raportului Semnal/Zgomot, instrument original al abordării Taguchi, s-a identificat hidrogelul G1 ca având o combinație a nivelelor factorilor de formulare ce determină ca toate răspunsurile cinetice să fie robuste și cel mai puțin afectate de factorii de zgomot.

8.2. Caracterizarea reologică a hidrogelurilor de CMCNa cu polimeri negelifianți din matricea 2^3 Taguchi

8.2.2. Comportarea nenenewtoniană pseudoplastică a hidrogelurilor din matricea 2^3

Hidrogelurile proiectate în acord cu programul factorial 2^3 prezintă la temperaturile de 23°C și 37°C un caracter pseudoplastic cuantificat prin modelul de curgere Herschel-Bulkley (figura 16). Valorile parametrilor reologici caracteristici acestui model sunt înscrise în tabelul 18.

Tabel 18 – Valorile parametrilor reologici caracteristici modelului de curgere Herschel-Bulkley pentru hidrogelurile din matricea 2^3 analizate la temperaturile de 23°C și 37°C

Hidrogel	Temperatura 23°C			Temperatura 37°C		
	Tensiune limită curgere (τ_0 - Pa)	Indice consistență (K -Pa·s ⁿ)	Indice curgere (n)	Tensiune limită curgere (τ_0 - Pa)	Indice consistență (K -Pa·s ⁿ)	Indice curgere (n)
G1	1,299	3,045	0,612	0,539	1,871	0,675
G2	3,336	26,805	0,555	2,115	15,846	0,648
G3	2,354	4,988	0,579	0,881	2,689	0,660
G4	5,889	36,202	0,490	5,151	24,494	0,551
G5	1,935	4,172	0,624	0,753	2,321	0,678
G6	4,597	35,131	0,482	3,976	22,567	0,572
G7	3,049	5,729	0,565	1,367	3,478	0,623
G8	6,850	42,701	0,472	6,114	26,632	0,548

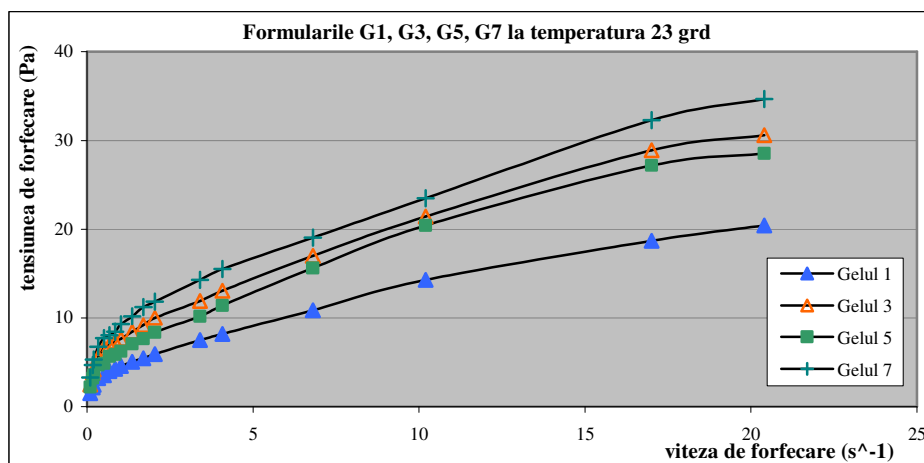


Fig. 16 – Profilele reologice corespunzătoare hidrogelurilor G1, G3, G5, G7 (1% CMCNa) la 23°C

8.2.3. Caracterul tixotrop al hidrogelurilor din matricea 2³ Taguchi

Caracterul tixotrop al hidrogelurilor din matricea 2³ Taguchi la temperaturile de 23°C și 37°C a fost pus în evidență printr-o serie de descriptori reologici (tabelele 19 (a, b) și 20).

Tabel 19 a, b – Valorile parametrilor de tixotropie determinați pentru hidrogelurile G1-G8 la 23°C

a)

Gel	S_{asc}^a	S_{tix}^b (10 s)	$T_{hist\%}^c$ (10 s)	S_{tix}^d (2 min)	$T_{hist\%}^e$ (2 min)	S_{tix}^f (5 min)	$T_{hist\%}^g$ (5 min)
G1	270,299	15,342	5,676	32,726	12,107	50,078	18,527
G2	1446,689	116,282	8,038	145,134	10,032	173,214	11,973
G3	416,471	28,196	6,770	45,553	10,937	54,467	13,078
G4	1720,449	150,390	8,741	181,378	10,542	223,325	12,981
G5	386,745	24,237	6,267	41,814	10,811	50,475	13,051
G6	1632,662	141,228	8,650	171,561	10,508	227,783	13,951
G7	468,170	33,484	7,152	56,132	11,989	73,489	15,697
G8	1943,896	177,687	9,141	232,250	11,947	293,975	15,123

b)

Gel	S_{tix}^h (10 min)	$T_{hist\%}^i$ (10 min)	S_{tix}^j (20 min)	$T_{hist\%}^k$ (20 min)	c^l	B^m (2min)	B^n (5min)	B^o (10 min)	B^p (20min)
G1	58,736	21,730	58,736	21,730	0,573	0,684	0,999	0,830	0,710
G2	198,347	13,710	219,791	15,192	1,209	1,127	1,646	1,709	1,754
G3	73,632	17,679	73,632	17,679	0,619	0,684	0,499	0,830	0,710
G4	273,424	15,892	292,834	17,021	0,819	0,563	1,235	2,393	2,339
G5	68,059	17,598	68,059	17,598	0,599	0,684	0,499	0,830	0,710
G6	271,264	16,614	281,873	17,264	0,801	0,563	1,646	2,393	2,339
G7	90,744	19,382	90,744	19,382	0,676	0,684	0,999	1,245	1,065
G8	355,817	18,304	398,870	20,519	0,616	1,127	1,646	2,735	2,924

Tabel 20 – Valorile parametrilor de tixotropie determinați pentru hidrogelurile G1-G8 la 37°C

Gel	S_{asc}^a	S_{tix}^b (10 s)	$T_{hist\%}^c$ (10 s)	S_{tix}^d (2 min)	$T_{hist\%}^e$ (2 min)	S_{tix}^f (5 min)	$T_{hist\%}^g$ (5 min)	B^m (2min)	B^n (5min)
G1	188,348	9,853	5,231	18,557	9,852	18,557	9,852	0,000	0,000
G2	1040,031	79,591	7,653	102,362	9,842	138,001	13,268	0,563	1,235
G3	259,634	16,491	6,352	34,126	13,144	36,269	13,969	0,684	0,499
G4	1325,405	111,353	8,401	136,513	10,299	190,159	14,347	1,127	2,058
G5	233,769	13,021	5,570	30,348	12,982	33,426	14,298	0,684	0,499
G6	1267,256	101,878	8,039	130,229	10,276	175,386	13,839	1,127	2,058
G7	309,572	20,025	6,468	37,613	12,150	46,315	14,961	0,684	0,499
G8	1441,454	128,497	8,914	156,551	10,860	191,663	13,296	0,563	1,235

a = aria de sub curba ascendentă; b = aria de tixotropie (10 secunde agitare); c = indicele de tixotropie (10 secunde)

agitare), d = aria de tixotropie (2 minute); e = indicele de tixotropie (2 minute), f = aria de tixotropie (5 minute); g = indicele de tixotropie (5 minute); h = aria de tixotropie (10 minute); i = indicele de tixotropie (10 minute), j = aria de tixotropie (20 minute); k = indicele de tixotropie (20 minute); l = constanta de tixotropie; m,n,o,p = coeficienți tixotropici de destructurare calculați la viteza de forfecare corespunzătoare vitezei de rotație de 50 rpm după 2 min, 5 min, 10 min, respectiv 20 min agitare la 60 rpm;

unitatea de măsură pentru ariile ascendentă, descendentă și de tixotropie este $\text{Pa}\cdot\text{s}^{-1}$; unitatea de măsură pentru constanta de tixotropie notată cu c este $\text{min}^{-1/2}$

Valori mari ale constantei de tixotropie c se obțin pentru formulările G2, G4 și G6. Valoarea mai mică a lui c în cazul gelului G8 (2% CMCNa) este atribuită vâscozității considerabil mai mari a acestuia față, de exemplu, de gelul G2, cu același conținut în polimer gelifiant, fiind necesar un timp mai mare de 20 de minute pentru destructurarea totală a acestuia. În schimb, pentru formulările G1, G3, G5 și G7 (1% polimer CMCNa) dependența de perioada de timp de agitare este mai mică la tixotropie, acest aspect fiind cel mai evident pentru gelul G1 (valoarea parametrului c este minimă). Se constată că ariile determinate prezintă valori mai mici la 37°C față de 23°C la aceleași perioade de timp de agitare, fiind în aceleași timp puternic influențate de concentrația în polimer inductor al gelifierii. Aria descendentă S_{desc} scade la creșterea timpului de agitare, descreștere mai evidentă la concentrații mai mari de polimer gelifiant. La 23°C aria de tixotropie pentru formulările G1, G3, G5 și G7 este maximă după 10 minute de agitare, iar la 37°C se atinge destructurarea maximă după 2 minute, aria de tixotropie rămânând practic constantă după acest timp de agitare; în schimb, pentru gelurile G2, G4, G6 și G8 este necesar un timp mai mare de 20 minute (la 23°C), respectiv de 5 minute (la 37°C) pentru a se atinge destructurarea totală a sistemelor. Aceasta este în acord și cu valorile indicilor de destructurare B care sunt mai mari la 23°C .

8.2.4. Concluziile studiului pentru caracterizarea proprietăților de curgere ale hidrogelurilor din matricea 2^3 Taguchi

Hidrogelurile proiectate în acord cu programul factorial Taguchi 2^3 prezintă o curgere newtoniană pseudoplastică cu tensiune limită de curgere și caracter tixotrop la 23°C și 37°C . Se evidențiază efectul marcant al factorului de formulare CMCNa asupra descriptorilor reologici; modularea valorilor acestora este dată de proporțiile variate de polimeri negelifianți coroborată cu cantitatea variabilă de apă din sistem. În afară de concentrația de polimer gelifiant se dovedește că temperatura are influență asupra parametrilor reologici determinați. Modificarea structurii de gel atât prin întrepătrunderea lanțurilor polimerice (încrucișări reticulare), cât și prin legăturile de hidrogen stabilite între excipienți (PEG 400, PEG 1000, CMCNa, apă) se reflectă în caracteristicile de eliberare ale indometacinului din bazele semisolide proiectate.

8.3. Relații cantitative între caracteristici cinetice de cedare a indometacinului din geluri de CMCNa cu polimeri negelifianți și parametri de curgere ai acestora

Pentru stabilirea corelațiilor între caracteristicile de cedare și parametri de curgere ai hidrogelurilor de CMCNa formulate cu aceeași cantitate de indometacin și cu un amestec de polimeri negelifianți am utilizat tehnica de estimare nelineară cu subrutina “user-specified regression” din cadrul programului Statistica™ StatSoft 6.0. În tabelul 21 sunt înscrise spre exemplificare ecuații privind corelarea parametrilor cinetici cu cei reologici.

Tabel 21 – Ecuații matematice privind corelația *parametrilor cinetici* cu diferiți parametri reologici ai hidrogelurilor proiectate din matricea Taguchi 2^3

Nr. crt.	Relații cantitative parametri reologici – coeficient de difuziune al indometacinului în hidrogel	R^2
1	$D = f(\tau_0, \eta_{0,3}) = 4,476 \cdot \tau_0^{-0,516} - 2,954 \cdot \eta_{0,3}^{-1,296}$	0,9966
2	$P_m = f(\tau_0, S_{\text{tix}}^{10\text{sec}}) = 4,267 \cdot \tau_0^{-0,187} - 1,712 \cdot (S_{\text{tix}}^{10\text{sec}})^{-0,093}$	0,9914
3	$T_{\text{lag}} = f(\tau_0, S_{\text{asc}}) = 2,480 \cdot \tau_0^{0,501} + 2,97 \cdot S_{\text{asc}}^{-0,173}$	0,9657

Natura relațiilor cantitative stabilite între proprietăți reologice și caracteristici cinetice de cedare a indometacinului din hidrogelurile matricii de experimentare Taguchi 2³ se poate explica prin faptul că toate formulările proiectate conțin aceeași cantitate de indometacin; cedarea indometacinului din bazele complexe de gel depinde doar de natura excipienților (amestec de polimeri gelifiant și negelifianți) și a raportului dintre aceștia, respectiv de proprietățile reologice pe care aceste substanțe auxiliare le imprimă mediului în care are loc cedarea substanței active.

8.4. Aspecte comparative privind cinetica de cedare a indometacinului și caracteristicile reologice ale hidrogelurilor din matricea fracționată 2⁴ Taguchi și din matricea 2³ Taguchi

Analiza comparativă s-a derulat în vederea stabilirii influenței factorilor de formulare asupra parametrilor cinetici, reologici și a tipului de relații cantitative stabilite între aceștia, pentru hidrogelurile proiectate în acord cu două matrici de experimentare.

Cele două programe factoriale sunt reprezentate de matricea fracționată Taguchi 2⁴ (sisteme semisolide formulate cu CMCNa, indometacin încorporat sub formă de sare sodică, glicerină, alcool izopropilic, propilenglicol, alcool etilic, apă) și matricea completă 2³ Taguchi (sisteme semisolide formulate cu CMCNa, indometacin încorporat sub formă de sare sodică, PEG 400, PEG 1000, apă).

Pentru hidrogelurile formulate cu aceeași concentrație în substanță activă (1% indometacin) valorile răspunsurilor cinetice ale sistemului sunt influențate de amestecul în proporții variabile de polimeri gelifiant și negelifianți (CMCNa, respectiv PEG 400 și PEG 1000). În schimb, pentru gelurile proiectate cu o cantitate variabilă de substanță activă (1-2% indometacin) parametri cinetici înregistrați la cedarea in vitro sunt influențați atât de cantitatea de polimer gelifiant (CMCNa) cât și de cantitatea de indometacin, mixtura complexă hidroalcoolică modulând valorile acestora.

Din punct de vedere al comportării reologice toate sistemele semisolide au o comportare newtoniană tixotropă și pseudoplastică cu tensiune minimă de curgere la cele două temperaturi. Indiferent de compoziția hidrogelurilor nivelele de variație ale polimerul inductor al gelifierii (1-2% CMCNa) influențează marcant valorile descriptorilor reologici determinați la 23⁰C și 37⁰C.

Constanta de tixotropie *c* pentru gelurile din matricea Taguchi 2³ a fost maximă pentru un gel cu 2% polimer inductor al gelifierii CMCNa, în timp ce pentru gelurile din matricea fracționată Taguchi 2⁴ această constantă a atins cea mai mare valoare pentru un gel cu o concentrație de 1% CMCNa. Apreciem că această diferență în rapiditatea atingerii de structură maximă este datorată faptului că geluri cu aceeași concentrație în polimer inductor al gelifierii pot avea o comportare diferită datorată celorlalți ingrediente prezenți în formulare. Acest fapt s-a reflectat și în natura interacțiunilor stabilite între toți factorii de formulare, ceea ce va afecta *micromediul în care are loc cedarea indometacinului din hidrogel* până la suprafața membranei și va determina o comportare diferită la cedarea indometacinului din bazele semisolide propuse.

Valori mai mici ale parametrilor reologici la 37⁰C (tensiunea limită de curgere, indicele de consistență, aria ascendentă, aria de tixotropie, vâscozitatea la 0,3 rpm) corespunzătoare unor formulări cu CMCNa la nivelul inferior (1%) conduc la valori optime ale răspunsurilor cinetice (coeficient de difuziune, coeficient de permeabilitate, flux de indometacin prin gel – mari, respectiv timp de latență - mic) *doar* în cazul gelurilor din matricea 2³ (aceeași cantitate de indometacin în toate gelurile). Pentru matricea fracționată 2⁴ se constată că deși unele formulări prezintă valori mai mari pentru descriptorii reologici menționați anterior corespunzători unei cantități de 2% CMCNa, aceste sisteme prezintă datorită unei concentrații de 2% indometacin caracteristici de cedare mai rapidă a substanței active față de gelurile cu 1% CMCNa și 1% indometacin. Acest fapt se reflectă și în tipul de relații cantitative care se stabilesc între caracteristici cinetice de cedare a indometacinului din hidrogel și parametri de curgere. Astfel pentru gelurile cu amestec de polimeri și aceeași cantitate de indometacin se stabilește o relație de inversă proporționalitate între caracteristicile cinetice și cele reologice, în timp ce pentru gelurile hidroalcoolice formulate cu o cantitate variabilă de substanță activă se stabilește un model matematic cu punct de discontinuitate.

Pentru ambele tipuri de hidrogeluri de CMCNa și indometacin formulările optime au fost obținute prin aplicarea metodologiei suprafețelor de răspuns combinată cu tehnica Taguchi.

9. CERCETĂRI FARMACOLOGICE PRECLINICE PRIVIND INTENSITATEA EFECTULUI ANTIINFLAMATOR AL INDOMETACINULUI DIN DIFERITE HIDROGELURI TOPICE

9.1. Cercetări privind cinetica de cedare in vitro a indometacinului din hidrogeluri comerciale și comportarea la curgere a acestora

În tabelul 22 sunt înscrise valorile parametrilor cinetici determinați prin experimente derulate in vitro la celula Franz modificată, atât pentru hidrogelurile comerciale - sistemele topice de referință din cadrul studiilor farmacologice (Indosin gel 2% - Sintofarm, Indometacin gel 1% - Antibiotice Iași), cât și pentru hidrogelurile considerate optime și proiectate în prezenta cercetare (gelurile hidroalcoolice G4 (2%) și G9 (2%), respectiv hidrogelurile cu un amestec de polimeri G1 (1%) și G5 (1%)).

Tabel 22 – Rezultatele experimentale ale parametrilor cinetici corespunzătoare formulărilor optime de tip hidrogel cu indometacin și respectiv formulărilor comerciale

Formulare (hidrogel topic)	Răspunsurile cinetice ale gelurilor farmaceutice cu indometacin			
	Coefic. difuz. indometacin în gel $Y_1 = D \text{ (cm}^2/\text{s)}$ $\cdot 10^{+8}$	Coefic.permeab. indometacin în gel $Y_2 = P_m \text{ (cm/s)}$ $\cdot 10^{+6}$	Timp de latență $Y_3 = T_{\text{lag}}$ (min)	Flux indometacin în gel $Y_4 = J \text{ (g/cm}^2\cdot\text{s)}$ $\cdot 10^{+8}$
Gelul G4 (2%)	5,542	3,308	2,518	6,615
Gelul G9 (2%)	4,802	3,072	2,971	6,144
Gelul Indosin 2% (Sintofarm)	4,009	2,857	3,907	5,714
Gelul G1 (1%)	5,911	3,373	2,607	3,373
Gelul G5 (1%)	5,001	3,146	3,386	3,146
Gelul Indometacin (1%) (Antibiotice)	1,963	1,961	2,541	1,961

Din punct de vedere reologic gelurile comerciale au o comportare newtoniană pseudoplastică și tixotropă la 23⁰C și 37⁰C. Diferențele între valorile parametrilor cinetici de cedare a indometacinului din hidrogelurile comerciale și cele proiectate de noi și considerate optime se datorează compoziției diferite a bazelor de gel și respectiv proprietăților reologice imprimare de acestea mediului în care are loc cedarea substanței active.

9.2 Verificarea prin experimente farmacologice in vivo a metodei de modelare a cineticii de cedare a substanței active dintr-un hidrogel și alegerea hidrogelului optim farmacologic

9.2.1. Ipoteze de lucru

Eficacitatea antiinflamatoare a indometacinului aplicat topic poate fi cercetată experimental folosind un model de inflamație acută indusă la șobolan prin administrare intraplantară de caolin. S-a urmărit o acțiune topică locală și posibil sistemică. Ca și în cazul pielii umane, principala barieră a trecerii unei substanțe medicamentoase antiinflamatoare (indometacinul) în cazul cercetat o constituie stratul cornos deoarece traversarea acestui strat de către o substanță medicamentoasă se face în principal prin difuzie pasivă. Conform primei legi a lui Fick, viteza procesului de transfer prin difuziune este proporțională cu gradientul de concentrație al substanței active prin stratul cornos care, în condiții sink, la aplicarea topică a unui hidrogel este proporțională cu concentrația la interfața hidrogel/piele. Evident, această concentrație depinde de fluxul de difuziune prin hidrogel al substanței medicamentoase către interfața hidrogel/piele, adică de cinetica transferului său prin difuziune. Manifestarea acțiunii antiinflamatoare a indometacinului din hidrogelurile proiectate ar trebui să reproducă oarecum concluziile rezultatelor din experimentele cinetice de cedare.

9.2.2 Materiale și metodă

S-a lucrat pe o colectivitate de 40 șobolani albi, masculi, sușa Wistar, în greutate de 150-250g. Acțiunea antiinflamatoare a hidrogelurilor comerciale și a celor considerate optime s-a determinat experimental prin metoda pletismometrică, utilizând un pletismometru Ugo Basile. Inflamația acută a fost produsă prin administrarea intraplanar în laba stângă a șobolanilor a unei suspensii de caolin 1% în volum de 0,1 ml. Volumul labei de șobolan a fost determinat pletismometric inițial, înaintea administrării caolinului, și după aplicarea de gel după 20, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200 minute. Gelul s-a aplicat cu ajutorul unei seringi, în volum de 0,1 ml gel pentru fiecare animal.

9.2.3. Rezultatele experimentale privind evoluția edemului indus de caolin la animalele tratate cu hidrogelurile conținând indometacin 2%

Rezultatele experimentale se referă la evoluția edemului labei de șobolan în timp și la intensitatea acțiunii antiinflamatoare a gelurilor cu indometacin studiate, comparativ cu lotul martor și cu lotul de referință. Calculul statistic al rezultatelor s-a făcut prin testele t-Student și ANOVA. În figurile 17-19 sunt redate efectele antiinflamatoare (exprimate procentual) ale hidrogelurilor investigate (Indosin gel 2%, G4, G9) comparativ cu lotul martor, iar în figurile 20-21 sunt prezentate efectele antiinflamatoare (exprimate procentual) ale hidrogelurilor formulări optime (G4, G9) comparativ cu lotul de referință utilizat – Indosin gel 2%.

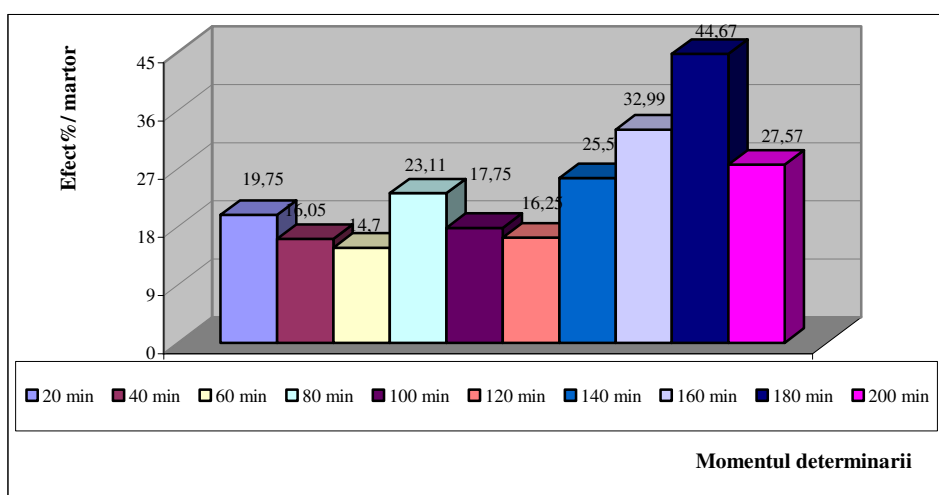


Fig. 17 – Efectul antiinflamator (exprimat procentual) al hidrogelului G4 comparativ cu lotul martor

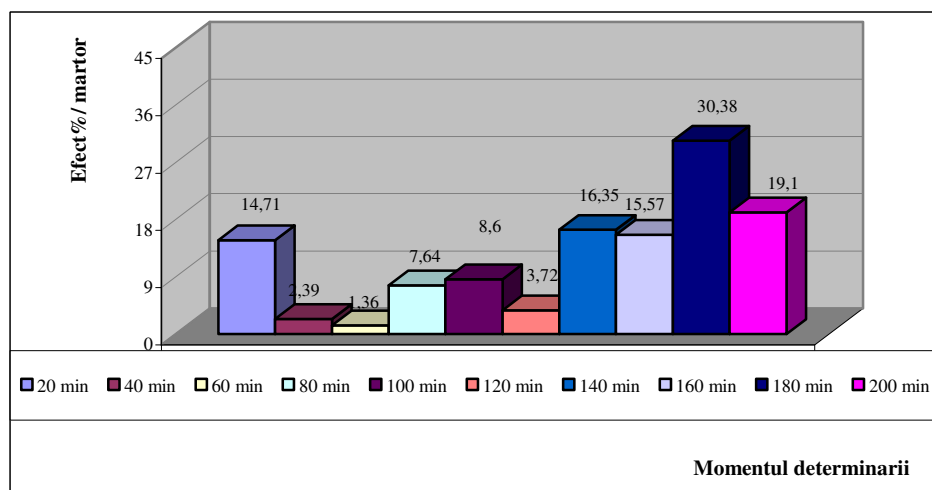


Fig. 18 – Efectul antiinflamator (exprimat procentual) al hidrogelului G9 comparativ cu lotul martor

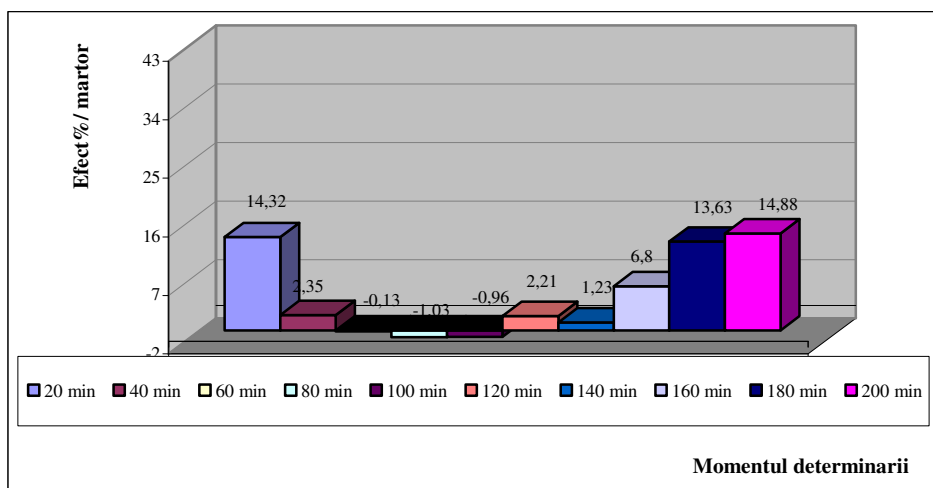


Fig. 19 –Efectul antiinflamator (exprimat procentual) al gelului de referință (Indosin gel 2%) comparativ cu lotul martor

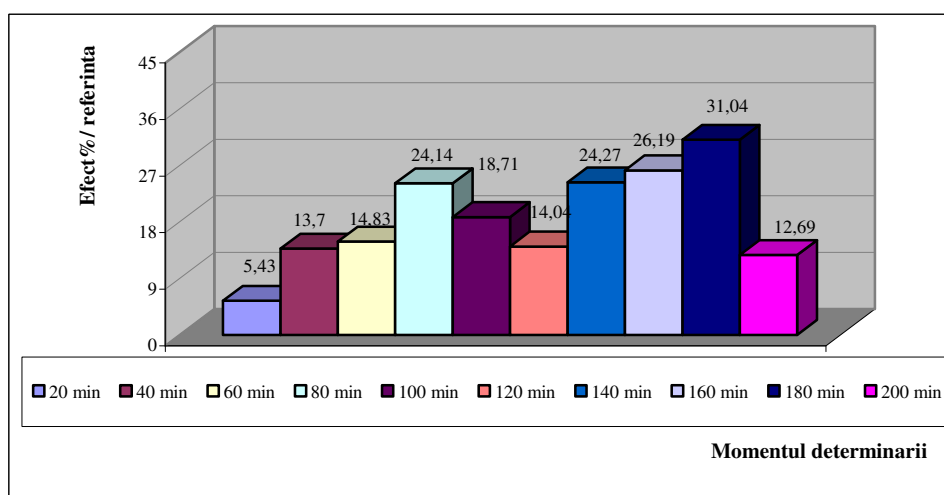


Fig. 20 – Efectul antiinflamator (exprimat procentual) al hidrogelului G4 comparativ cu lotul de referință (Indosin gel 2%)

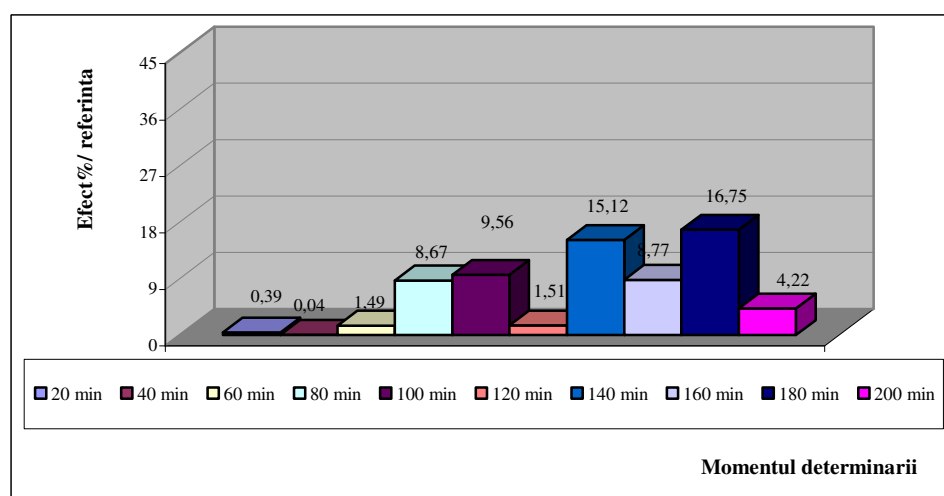


Fig. 21 – Efectul antiinflamator (exprimat procentual) al hidrogelului G9 comparativ cu lotul de referință (Indosin gel 2%)

9.2.4. Rezultatele experimentale privind evoluția edemului indus de caolin la animalele tratate cu hidrogelurile conținând indometacin 1%

În mod similar s-au înregistrat rezultatele experimentale care arată evoluția edemului inflamator determinată pe parcursul a 200 minute de la administrarea caolinului la animalele martor și la cele tratate cu gelul de referință (Indometacin gel 1%) și, respectiv, cu hidrogelurile cu indometacin (formulări optime) - G1 și G5.

9.2.5. Concluziile experimentelor farmacologice

Pentru hidrogelul de referință *Indosin gel* cu 2% indometacin activitatea antiinflamatoare comparativ cu lotul martor devine evidentă după 180 de minute de la administrarea caolinului.

Pentru *hidrogelul G4* din matricea Taguchi efectul antiinflamator comparativ cu lotul martor se manifestă la toate intervalele de timp testate, ajungând la 180 minute la 44,67%. Comparativ cu lotul de referință hidrogelul G4 produce de asemenea un efect antiinflamator superior la toate intervalele de timp la care s-a făcut determinarea, efectul maxim manifestându-se tot la 180 de minute (31,04%).

Hidrogelul G9 care nu aparține matricii fracționate Taguchi 2⁴ prezintă efect antiinflamator superior comparativ cu lotul de referință, manifestat la toate intervalele de timp, dar cu o creștere marcată a efectului după 180 minute de la administrarea caolinului (16,75%). Același hidrogel G9, comparativ cu lotul martor prezintă un efect antiinflamator mai bun la toate intervalele de timp, cu o creștere marcată după 180 minute (30,38%).

Se remarcă efectul antiinflamator mai intens al hidrogelului G4 comparativ cu hidrogelul G9. Se poate constata că în același sens variază și valorile parametrilor cinetici determinați in vitro pentru hidrogelurile G4, G9 și Indosin 2%.

Gelul comercial de referință *Indometacin gel* 1% a produs un efect antiinflamator la toate intervalele de timp testate pe acest model experimental de inflamație acută, activitatea antiinflamatoare comparativ cu lotul martor devenind maximă (14,12%) după 160 de minute de la administrarea caolinului.

Hidrogelul G1 din matricea Taguchi 2³ prezintă comparativ cu lotul de referință un efect antiinflamator mai mare cu 10% începând din primul moment al determinării (20 minute); comparativ cu lotul martor intensitatea efectului antiinflamator este mai mare cu 18%, începând cu 80 de minute de la administrarea caolinului.

Hidrogelul G5 din matricea Taguchi 2³ a produs efect antiinflamator comparativ cu lotul martor mai evident după 160 de minute de la administrarea caolinului, dar inferior celorlalte două geluri testate. Comparativ cu lotul de referință și lotul tratat cu hidrogelul G1 acest gel produce un efect antiinflamator mai redus.

Se observă că pentru formulările G1, G5 și Indometacin gel 1% nu se mai respectă sensul de variație al parametrilor cinetici determinați in vitro.

Se constată însă că pentru gelurile formulate cu același tip de excipienți și aceeași concentrație în substanță activă sensul de variație al parametrilor cinetici ce caracterizează cinetica de cedare in vitro a indometacinului din bazele semisolide este același cu sensul de variație al intensității efectului antiinflamator. Ca urmare, ipoteza conform căreia manifestarea acțiunii antiinflamatoare ar trebui să reproducă oarecum concluziile rezultatelor din experimentele cinetice este verificată *parțial*; numai hidrogelurile din cadrul aceluiași tip de matrice Taguchi și găsite a avea caracteristici de cedare rapidă a substanței active au reprodus in vivo concluziile rezultatelor experimentale obținute pentru studiile cinetice in vitro.

10. CONCLUZIILE GENERALE ALE LUCRĂRII

Natura restrictivă a absorbției prin piele limitează folosirea acestei căi la substanțe cu masă moleculară relativ mică, cu lipofilie moderată și activitate terapeutică înaltă. Aceste caracteristici ale absorbției necesită un tratament pe perioade mai îndelungate. Eficiența terapeutică a unui preparat aplicat topic este astfel dependentă de cinetica de cedare a substanței active, evaluarea acesteia fiind tot mai prezentă în cercetările actuale fără să existe o metodă standardizată pentru această evaluare. În ultima perioadă a crescut semnificativ numărul de forme farmaceutice semisolide proiectate să cedeze agenți nesteroidieni antiinflamatori către suprafața pielii pentru acțiune topică locală și posibil sistemică. Dintre acestea, hidrogelurile s-au dovedit a fi sistemele ce asigură o cedare rapidă a antiinflamatoarelor nesteroidiene, o complianță crescută și evitarea reacțiilor adverse. Dintre antiinflamatoarele nesteroidiene în prezentul studiu a fost selectat ca model medicamentos indometacinul, ale cărui proprietăți fizico-chimice și farmacologice îl recomandă pentru studiul cineticii de cedare din vehicule semisolide de tip hidrogel în vederea proiectării unor forme dozate cu acțiune topică și posibil sistemică. Proiectarea experimentală a sistemelor dozate topice de tip hidrogel cu indometacin cu caracteristici rapide de cedare a substanței active a avut la bază un program structurat privind modelarea și optimizarea asistată de calculator a formulării farmaceutice.

Cercetările întreprinse și rezultatele obținute în prezenta lucrare conduc la formularea următoarelor concluzii generale:

1. Se propune o metodă de evaluare a cineticii de cedare din sisteme semisolide hidrogel cu folosirea unei celule Franz modificate cu membrană hidrofilă (celofan) care asigură cedarea substanței active în condiții strict sink.

Profilele cinetice obținute pentru sistemele hidrogel proiectate și analizate în condițiile de lucru strict sink ale celulei Franz modificate se caracterizează prin apariția după un anumit interval de timp (*time critic*) a unui platou pentru care s-a propus un micromecanism de formare. Interpretarea efectului platou ce apare pentru profilele cinetice de cedare in vitro din hidrogeluri în condiții strict sink permite formularea unei importante concluzii de interes practic. Astfel, în condițiile reale ale folosirii in vivo a hidrogelurilor cu substanțe active este indicată aplicarea acestora în straturi de grosimi foarte mici, care să nu depășească o valoare critică.

Metoda propusă de evaluare a cineticii de cedare a unei substanțe test (indometacin) din hidrogeluri de carboximetilceluloză sodică, verificată și pe alte formulări de gel diferite cu indometacin, ar putea fi generalizată la evaluarea cineticilor de cedare din alte formulări topice cu diferite substanțe test și diferiți polimeri formatori de gel.

2. Formularea unei metode de modelare a cineticii de cedare a unei substanțe active dintr-o formă dozată topică a implicat luarea în considerare a mai multor variabile de formulare și prelucrarea statistică a rezultatelor. S-a urmărit astfel proiectarea unor hidrogeluri farmaceutice cu indometacin (*geluri hidroalcoolice*, respectiv *eterogeluri cu amestec de polimeri gelifiant și negelifianți*) cu parametri cinetici corespunzători unei disponibilizări cât mai rapide a principiului activ. Pentru formularea și optimizarea unor astfel de sisteme s-a utilizat o metodologie bazată pe proiectarea statistică a experimentelor combinată cu analiza suprafețelor de răspuns și cu elemente ale tehnicii Taguchi. Prin abordarea acestei metode combinate de modelare a cineticii de cedare a substanței active a fost posibilă selectarea a trei formulări de sisteme semisolide hidrogel din cadrul matricilor Taguchi utilizate (*matrice fracționată 2⁴*, *matrice completă 2³*), respectiv unei a patra formulări care nu a fost inclusă într-o matrice de experimentare inițială Taguchi, dar care a rezultat prin aplicarea unor indicatori de performanță (raportul semnal/zgomot); aceste formulări prezintă răspunsuri cinetice optime (*coeficient de difuziune*, *coeficient de permeabilitate*, *flux de indometacin în hidrogel* cu valori cât mai mari, *time de latență* cu valori cât mai scăzute) și, de asemenea, stabile, robuste, insensibile la factorii de zgomot. Pentru toate cele patru formulări de hidrogel de CMCNa cu indometacin s-a observat o bună corespondență între valorile experimentale ale parametrilor cinetici și valorile teoretice obținute din ecuațiile regresionale predictive, precum și între valorile teoretice și experimentale pentru indicatorul semnal/zgomot.

3. Cinetica de cedare a unei substanțe active din hidrogeluri la temperatură constantă depinde de natura chimică a acesteia, dar și de proprietățile reologice ale semisolidelor folosite în formulările dozate topice. S-a impus astfel caracterizarea hidrogelurilor cercetate cinetic și din punct de vedere reologic. Comportarea reologică a formulărilor analizate ca rezultat al interacțiunilor complexe dintre factorii de formulare alterează în mod dramatic micromediul în care are loc cedarea substanței active, respectiv viteza de cedare a acesteia din hidrogel până la suprafața membranei. Unii parametri reologici determinați, cum ar fi tensiunea limită de curgere, aria de tixotropie, prezintă interes din punct de vedere biofarmaceutic.

4. Utilizând tehnici asistate de calculator s-au stabilit relații cantitative între parametri cinetici de cedare a indometacinului și unele caracteristici reologice cu implicații biofarmaceutice pentru hidrogelurile din matricile Taguchi. Modelele de ecuații construite sunt diferite în funcție de compoziția hidrogelurilor proiectate și interacțiunile complexe ce apar între factorii de formulare. Cele *patru formulări* de hidrogel cu indometacin considerate a fi *optime* (caracteristici rapide de cedare a principiului activ), în urma derulării metodologiei de modelare a cineticii de cedare, prezintă o bună corespondență între valorile experimentale și valorile teoretice obținute prin aplicarea relațiilor cantitative între parametri cinetici și caracteristici reologice. S-a evidențiat astfel o înaltă putere predictivă a acestor modele teoretice care pot fi aplicate și altor hidrogeluri care nu aparțin matricilor inițiale de experimentare.

5. Metoda de evaluare a cineticii de cedare in vitro din sisteme semisolide hidrogel instituită a servit la evaluarea comparativă a unor hidrogeluri comerciale și a hidrogelurilor stabilite a avea cinetici de cedare optime. Rezultatele obținute au arătat că hidrogelurile proiectate prin metodologia propusă au cinetici de cedare superioare. Metoda propusă de evaluare a cineticii de cedare poate servi la aprecierea calității și stabilității formulilor de hidrogel cu substanță activă, dar și la controlul fabricației industriale a unor asemenea formulări.

6. S-a verificat prin experimente farmacologice in vivo eficacitatea antiinflamatoare a hidrogelurilor topice cu indometacin având caracteristici rapide de cedare a substanței medicamentoase și preparate conform cu metoda de proiectare propusă, considerându-se ca sisteme de referință hidrogelurile cunoscute cu aceeași concentrație în substanță activă (1% și 2% indometacin). În acest scop s-au utilizat ca animale de experiență șobolani albi la care s-a indus un model de inflamație acută prin administrare intraplantară de caolin. S-a urmărit o acțiune topică locală și posibil sistemică. Experimentele farmacologice au confirmat concluziile experimentelor cinetice în sensul producerii unui efect antiinflamator mai intens la *unele* dintre hidrogelurile formulate de noi și găsite a avea o cinetică de cedare superioară față de produsele comerciale.

* * *

Metoda de modelare a cineticii de cedare stabilită inițial la cedarea indometacinului din geluri hidroalcoolice completată cu caracterizarea reologică a acestora, a fost verificată pe eterogeluri complexe (conținând polimeri gelifiant și negelifianți). Această metodă ar putea fi generalizată la eterogeluri și mai complexe conținând conservanți, diferiți promotori de penetrație etc.

Metoda propusă prin prezenta lucrare de modelare a cineticii de cedare a unei substanțe medicamentoase din hidrogeluri topice, completată cu studii reologice ar putea fi generalizată și la proiectarea altor tipuri de formulări topice cu o cinetică de cedare optimă la locul de aplicare și în raport cu indicația terapeutică a substanței medicamentoase.

11. BIBLIOGRAFIE

1. Remington 20th edition – The science and practice of pharmacy, *Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia*, 2000, pag. 335-355, 836-857, 1114
2. Leucuța S.E. – Tehnologie farmaceutică industrială, *Editura Dacia Cluj-Napoca*, 2001, pag. 48-58, 513-537
3. Popovici I., Lupuliasa D. – Tehnologie farmaceutică. Vol. 1, *Editura Polirom Iași*, 1997, pag. 157-161
4. Seiller M., Martini M.C. – Formes pharmaceutiques pour application locale, *Technique & Documentation Lavoisier Paris*, 1996, pag. 11-49, 50-94, 125-151, 236-260
5. Chien Z.W. – Transdermal controlled systemic medications, *Marcel Dekker New York*, 1987, pag. 127-159, 399-411
9. Cristea A.N. – Tratat de farmacologie, ediția I, *Editura Medicală București*, 2005, pag. 617-634
11. Popovici A., Ban I. – Tehnologie farmaceutică, *Editura Tipomur Târgu-Mureș*, 2004, pag. 242-282
12. Shawesh A., Kallioinen S., Hellén L., Antikainen O., Yliruusi J. – Pluronic F-127 gels as a vehicle for topical formulations of indomethacin and rheological behaviour of these formulations, *Pharmazie*, 2002, **57** (3), pag. 186-190
14. Lewis G.A., Mathieu D., Phan-Than-Luu R. – Pharmaceutical experimental design, *Marcel Dekker New York*, 1999, pag. 191-223, 309-321, 461-480
15. Alexis J. – Metoda Taguchi în practica industrială. Planuri de experiențe, *Editura Tehnică, București*, 1999, 14-15, 28-29, 40-41, 73-81, 153-156
19. Méliissopoulus A., Levacher C. – La peau. Structure et physiologie, *Technique & Documentation Lavoisier Paris*, 1998, pag. 3-25, 27-36, 37-38, 47-52, 53-56, 67-69, 77-78, 84-87, 101-108
21. Aulton M.J. – Pharmaceutics. The science of dosage form design, ELBS with Churchill Livingstone Edinburgh, Medical Division of Longman Group, 1988, pag. 17-37, 381-411
30. Peppas N.A., Bures P., Leobandung W., Ichikawa H. – Hydrogels in pharmaceutical formulations, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2000, **50** (1), pag. 27-46
35. Abdel-Hamid S.M., Abdel-Hady S.E., El-Shamy A.A., El-Dessouky H.F. – Formulation of an antispasmodic drug as topical local anesthetic, *Int. J. Pharm.*, 2006, **326** (1-2), pag. 107-118
36. Kikwai L., R. Babu R.J., Prado R., Kolot A., Armstrong C.A., Ansel J.C., Singh M. – In vitro and in vivo evaluation of topical formulations of spantide II, *AAPS PharmSciTech.*, 2005, **6** (4), articol 71, (<http://www.aapspharmscitech.org>)
37. Ruiz Martinez M.A., Julián López-Viota Gallardo J.L.V., Muñoz de Benavides M., López-Duran J.D.G., Lara V.G. – Rheological behavior of gels and meloxicam release, *Int. J. Pharm.*, 2007, **333** (1-2), pag. 17-23
41. Shah V.P., Elkins J.S., Williams R.L. – Evaluation of the test system used for in vitro release of drugs for topical dermatological drug products, *Pharm. Dev. Technol.*, 1999, **4** (3), pag. 377-385
42. Leucuța S.E. – Biofarmacie și farmacocinetică, *Editura Dacia Cluj-Napoca*, 2002, pag. 52-62
48. Achim M., Filip D., Vlase L., Tomuță I., Leucuța S.E. – In vitro release of diclofenac sodium from topic hydrogels, *Farmacia*, 2007, **LV** (4), pag. 460-467
49. Hîncu L., Lupuliasa D., Andrieș A. – Formulation and characterization of topical liposome gel bearing piroxicam, *Farmacia*, 2007, **LV** (4), pag. 404-415
52. Moisescu Șt., Popa L. – Farmacie Fizică și Biofarmacie. Vol. II - Sisteme Farmaceutice, *Editura Universitară „Carol Davila” București*, 2007, pag. 213-228, 405-418
63. Welin-Berger K., Neelissen J.A.M., Bergenstahl B. – The effect of rheological behaviour of a topical anaesthetic formulation on the release and permeation rates of the active compound, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2001, **13** (3) pag. 309-318
65. A-sasutjarit R., Sirivat A., Vayumhasuwan P. – Viscoelastic properties of carbopol 940 gels and their relationships to piroxicam diffusion coefficients in gel bases, *Pharm. Res.*, 2005, **22** (12), pag. 2134-2140
66. Díez-Sales O., Garrigues T.M., Herráez J.V., Belda R., Martín-Villodre A., Herráez M. – In vitro percutaneous penetration of acyclovir from solvent systems and carbopol 971-P hydrogels: influence of propylene glycol, *J. Pharm. Sci.*, 2005, **94** (5), pag. 1039-1047
67. Dolz M., Gonzáles F., Herráez M., Díez O. – The influence of polymer concentration on the 5-fluorouracil release rate from carbopol hydrogels, *J. Pharm. Belg.*, 1994, **49** (6), pag. 509-513
71. Bonferoni M.C., Rossi S., Ferrari F., Caramella C., Caramella Carla – A modified Franz diffusion cell for simultaneous assessment of drug release and washability of mucoadhesive gels, *Pharm. Dev. Technol.*, 1999, **4** (1), pag. 45-53
91. Babar A., Solanki U.D., Cutie A.J., Plakogiannis F. – Piroxicam release from dermatological bases: in-

vitro studies using cellulose membrane and hairless mouse skin, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1990, **16** (3), 523-540

95. Rafiee-Tehrani M., Mehramizi A. – In vitro release studies of piroxicam from oil-in-water creams and hydroalcoholic gel topical formulations, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, **26** (4), 409-414
113. Jones D.S., Lawlor M.S., Woolfson A.D. – Examination of the flow rheological and textural properties of polymer gels composed of poly(methylvinylether-co-maleic anhydride) and poly(vinylpyrrolidone): rheological and mathematical interpretation of textural parameters, *J. Pharm. Sci.*, 2002, **91** (9), pag. 2090-2099
117. Alves P.M., Pohlmann a.R., Guterres S.S. – Semisolid topical formulations containing nimesulide-loaded nanocapsules, nanospheres or nanoemulsion: development and rheological characterization, *Pharmazie*, 2005, **60** (12), pag. 900-904
120. Lund W. – The pharmaceutical Codex, Principle and Practice of Pharmaceutics, 12th edition, *The Pharmaceutical Press, London*, 1994, pag. 260 -276
121. Leca M. – Chimia fizică a macromoleculelor, *Editura Universității București*, 1998, pag. 249-266
126. Ghica M.V., Popa L., Moisescu Șt. – Evaluation of some rheological parameters for sodium carboxymethylcellulose topical hydrogels with indomethacin, *Farmacia*, 2007, **LV** (6), pag. 671-679
129. Dolz M., Gonzáles F., Delegido J., Hernández M.J., Pellicer J. – A time-dependent expression for thixotropic areas. Application to aerosil 200 hydrogels, *J. Pharm. Sci.*, 2000, **89** (6), pag. 790-797
132. Dolz M., Bugaj J., Pellicer, J., Hernández M.J., Górecki M. – Thixotropy of highly viscous sodium (carboxymethyl)cellulose hydrogels, *J. Pharm. Sci.*, 1997, **86** (11), pag. 1283-1287
133. Lardy F., Vennat B., Pouget M.P., Pourrat A. – Functionalization of hydrocolloids: principal component analysis applied to the study of correlations between parameters describing the consistency of hydrogels, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 2000, **26** (7), pag. 715-721
147. Sweetman S. – Martindale: The Complete Drug Reference, 34th edition, *London*, 2004, www.medicinescomplete.com
152. De Vos A., Vervoort L., Kinget R. – Release of indomethacin from transparent oil-waters gels, *J. Pharm. Sci.*, 1994, **83** (5), pag. 641-643
154. Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Goodman Gilman A. – Goodman & Gillman's The pharmaceutical basis of therapeutics, 9th edition, *McGraw Hill New York*, 1996, pag. 617-624, 633-634
157. Popa L. – Elemente de metodologia cercetării științifice în domeniul farmaceutic. Ediția a II-a revizuită și adăugită, *Editura Printech București*, 2005, pag. 51-56, 85-91, 95-105, 107-122, 125-158
175. Lepadatu D., Hambli R., Kobi A., Barreau A. – Optimization of springback in bending processes using FEM simulation and response surface method, *Int. J. Adv. Manuf. Technol.*, 2005, **27** (1-2), pag. 40-47
178. Patil S., Sharma S., Nimbalkar A., Pawar A. – Study of formulation variables on properties of drug-gellan beads by factorial design, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2006, **32** (3), pag. 315-326
197. Dăscălescu L, Mihălcioiu A., Tilmatine A., Medles K., Samuilă A. – Effect of ambient humidity on the outcome of electrostatic separation processes, *Industry Applications Conference, 39th IEEE IAS Annual Meeting*, 2004, **3**, pag. 1947-1953
212. Palmieri G.F., Wehrle P. – Evaluation of ethylcellulose-coated pellets optimized using the approach of Taguchi, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1997, **23** (11), pag. 1069-1077
221. Ghica M.V., Popa L., Moisescu Șt. – Response surface methodology and Taguchi's approach for the optimization of in vitro Indomethacin release from topical hydrogels, *Pharmacia – Bulgaria*, 2005, **LII** (1-2), pag. 147-150
248. Sibanda W., Pillay V., Danckwerts M.P., Viljoen A.M., Van Vuuren S., Khan R.A. – Experimental design for the formulation and optimization of novel cross-linked oilispheres developed for in vitro site-specific release of mentha piperita oil, *AAPS PharmSciTech Journal*, 2004, **5** (1), articol 18, (<http://www.aapspharmstech.org>)
249. Palamakula A., Nutan M.T.H., Khan M.A. – Response surface methodology for optimization and characterization of limonene-based coenzyme Q10 self-nanoemulsified dosage form, *AAPS PharmSciTech Journal*, 2004, **5**(4), articol 66, (<http://www.aapspharmstech.org>)
250. Nanda V., Singh S., Raina C.S., Jindal N., Singh K., Saxena D.C. – Optimization of the process variables for the preparation of processed paneer using response surface methodology, *Eur. Food. Res. Technol.*, 2004, **218** (6), pag. 529-534
254. Picker K.M. - The 3-D model: does time plasticity represent the influence of tableting speed?, *AAPS PharmSciTech Journal*, 2003, **4** (4), articol 66, (<http://www.aapspharmstech.org>)
256. Singh S.K., Roane D.S., Reddy I.K., Durrani M.J., Khan M.A. – Effect of additives on the diffusion of ketoprofen through human skin, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 1996, **22** (5), pag. 471-474

CURRICULUM VITAE

GHICA MIHAELA VIOLETA

1. DATE PERSONALE

Naționalitate: Română

Data și locul nașterii: 15.05.1976, Câmpina, jud. Prahova, România

Stare civilă: Căsătorită

Adresa: Calea Crîngași, nr. 26-28, bl.48-49, sc. A, et.2, ap.4, sector 6, București

E-mail: mihaelaghica@yahoo.com

2. STUDII / PREGĂTIRE PROFESIONALĂ

- 2002 – în prezent Doctorand în specialitatea Chimia-Fizică a Medicamentului și Biofarmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București
- 2002 – 2004 Rezidențiat în specialitatea “Farmacie Generală”
- 2002 – 2004 Masteratul în specialitatea “Chimie-Fizică și Radiochimie Aplicată”, Facultatea de Chimie, Universitatea București
- 1995 – 2000 Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București
- 1990 – 1994 Liceul Teoretic “Aurel Vlaicu” - Breaza, jud. Prahova, Secția Matematică-Fizică

3. ISTORICUL CARIEREI / DATE ACADEMICE

- 2007 – în prezent Șef de lucrări, Disciplina de Chimie-Fizică și Coloidală, Catedra F7, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București
- Iunie 2004 Disertație academică la Masterul în specialitatea “Chimie-Fizică și Radiochimie Aplicată”, Facultatea de Chimie, Universitatea București
- 2004 – 2007 Asistent universitar, Catedra de Chimie-Fizică și Coloidală, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București
- Ianuarie 2004 Farmacist specialist în specialitatea “Farmacie Generală”
- 2002 – 2004 Preparator universitar, Catedra de Chimie-Fizică și Coloidală, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Carol Davila”, București
- Ianuarie 2002 –
Februarie 2002 Farmacist rezident, Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca
- 2001 – 2002 Farmacist stagiar, Spitalul Clinic “Sfânta Maria”, București
- Septembrie 2000 Licența în Farmacie
- Iunie 1994 Bacalaureat, Profil Matematică – Fizică, Liceul “Aurel Vlaicu”, Breaza, Prahova

4. CURSURI POSTUNIVERSITARE

- 2006 “Asigurarea calității în laboratorul de control fizico-chimic al medicamentului”, Disciplina de Chimie Analitică, Facultatea de Farmacie, U.M.F “Carol Davila”, București

2006	Curs de “Management de proiect” - Beneficiar al Contractului CEEEX – Programul Cercetare de Excelență, Modulul II – “Formare și perfecționare în managementul de cercetare”, Director de Proiect (Monitor) Șef de lucrări drd. Cristian Comes, Contractul de Finanțare nr.6158/26.09.2006, curs susținut de Centrul de Implementare al Managementului Performant (CIMP-București)
2006	“Stabilitatea formelor farmaceutice – parametru de apreciere a calității medicamentelor”, Disciplina de Chimie Analitică, Facultatea de Farmacie, U.M.F “Carol Davila”, București
2006	Școala de Proiecte (training-uri și conferințe de project management), ediția a-IV-a, organizată de Universitatea din București
2005	“Marketing și legislație”, Catedra de Marketing și Management, Facultatea de Farmacie, U.M.F. Carol Davila, București
2004	“Biofarmacia preparatelor oftalmice”, Catedra de Chimie–Fizică și Coloidală, Facultatea de Farmacie, U.M.F. “Carol Davila”, București
2004	“Cursurile de vară pentru farmaciști cu participare internațională”, Mamaia
2003	“Validarea metodelor analitice”, Catedra de Chimie Analitică, Facultatea de Farmacie, U.M.F. “Carol Davila”, București
2002	“Metode spectrofotometrice în vizibil și ultraviolet aplicate la controlul calității formelor farmaceutice”, Catedra de Chimie Analitică, Facultatea de Farmacie, U.M.F. “Carol Davila”, București
2002	“Aspecte Fundamentale în Tehnicile Cromatografice”, Catedra de Matematici Aplicate și Biostatistică, Facultatea de Farmacie, U.M.F. “Carol Davila”, București
Oct. 2000 – Iulie 2001	“Cursul de Formare Aprofundată în Homeopatie” organizat de Centrul de Studiu și Dezvoltare a Homeopatiei-CEDH, Franța și Boiron, România

5. LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE ÎN REVISTE DE SPECIALITATE (17)

- Revista *Farmacia* – 6 articole (2007, 2006, 2004, 2003)
- Secțiunea Medical Science - 5th International Conference of PhD Students, Ungaria – 1 articol (2005)
- Revista *Pharmacia*, Bulgaria – 1 articol (2005)
- Revista de Medicină și Farmacie *Orvosi es Gyogyszerezsety Szemle*, Tg. Mureș – 2 articole (2004)
- *Analele Universității Ovidius*, seria Științe Medicale- Farmacie – 5 articole (2004,2003
-)
- *Romanian Journal of Biophysics* – 1 articol
- *Acta* - Al 36-lea Congres Internațional de Istoria Farmaciei - 1 articol

Titlurile articolelor publicate sunt prezentate în **ANEXA I** a prezentului CV.

6. PARTICIPĂRI LA CONGRESE, SIMPOZIOANE ȘI CONFERINȚE (18)

6.1. Manifestări științifice internaționale (10)

- Bridges in Life Sciences Annual Scientific Review, Regional Cooperation for Health, Science and Technology – RECOOP HST Consortium, 5-7 octombrie 2007, Pecs, Ungaria
- 13th Panhellenic Pharmaceutical Congress, 12-14 mai, 2007, Athens, Greece
- International Conference on Physical Chemistry – Romphyschem-12, 6-8 septembrie 2006, București, România

- Hands-on dissolution Workshop, 6-7 octombrie 2005, București, România
- 5th International Conference of PhD Students – secțiunea Medical Science, 14-20 August 2005, Miskolc, Ungaria
- Fourth Congress of Pharmacy with international participation, 3-5 iunie 2005, Sofia, Bulgaria
- Al II-lea Simpozion Internațional “New resources in Pharmaceutical Industry”, 27-30 mai 2004, Constanța, România
- International regulatory workshop on bioequivalence and dissolution, 4-5 decembrie 2003, București, România
- Al 36-lea Congres Internațional de Istoria Farmaciei, 24-27 septembrie 2003, Sinaia, România
- Primul Simpozion Internațional “New resources in Pharmaceutical Industry”, 5-8 iunie 2003, Constanța, România

6.2. Manifestări științifice naționale (8)

- 10 Ani de Invățământ farmaceutic Universitar Craiovean (1996-2006), 18-20 mai 2006, Craiova
- Al XIII-lea Congres Național de Farmacie, 28-30 septembrie 2006, Cluj-Napoca
- Al VIII-lea Simpozion de Chimia coloizilor și suprafețelor, 2-4 iunie 2005, Galați
- Simpozionul științific “Farmacia astăzi, între promovare și cercetare”, 26-28 mai 2005, Timișoara
- Simpozionul științific “Perspective în practica farmaceutică”, 10-12 martie 2005, Oradea
- Simpozionul științific “Farmaceutica Marisiensis”, 7-9 octombrie 2004, Tg. Mureș
- Sesiunea de comunicări științifice a studenților și doctoranzilor, 30 aprilie 2004, Facultatea de Chimie, Catedra de Chimie-Fizică, Universitatea București
- Al XII-lea Congres Național de Farmacie, 17-19 octombrie 2002, București

7. LUCRĂRI PREZENTATE LA CONGRESE, SIMPOZIOANE ȘI CONFERINȚE (30)

7.1. Manifestări științifice internaționale

- Comunicări orale: (9)
- Postere: (9)

7.2. Manifestări științifice naționale

- Comunicări orale: (6)
- Postere: (6)

Titlurile comunicărilor și posterelor susținute la aceste manifestări științifice sunt prezentate în **ANEXA II** a prezentului CV.

8. COAUTOR LA MANUALE DE SPECIALITATE

- Irina Predescu, Lăcrămioara Popa, Cristina Dinu-Pîrvu, **Mihaela Ghica**, Valentina Anuța, Răzvan Prisada – Proprietăți electrice, optice și magnetice ale moleculelor. Spectre moleculare. Aplicații., ISBN 973-8932-04-1, Editura Tehnoplast, București, 2006
- Ștefan Moiescu, Irina Predescu, Cristina Pîrvu, Lăcrămioara Popa, **Mihaela Ghica**, Răzvan Prisada, Iulian Vanghelie – Metode fizico-chimice și tehnici experimentale de analiză, ISBN 973-87567-9-0, Editura Tehnoplast, București, 2006
- Ștefan Moiescu, Irina Predescu, Cristina Pîrvu, Lăcrămioara Popa, Iulian Vanghelie, **Mihaela Ghica** – Tehnici experimentale în cinetica reacțiilor chimice, în fizico-chimia suprafețelor și a coloizilor, ISBN 973-98845-5-5, Editura Tehnoplast, București, 2002

9. BREVETE DE INVENȚIE

Octombrie 2007	Depunere cerere de brevet de invenție A / 00722 – 17.10.2007 “Hidrogel conținând indometacin și procedeu de preparare al acestuia” Autori: Ghica Mihaela Violeta , Popa Lăcrămioara, Negreș Simona, Chiriță Cornel, Moisescu Ștefan Aurel, Cristea Aurelia Nicoleta
Noiembrie 2007	Notificare – confirmare depunere cerere brevet și publicare în Buletinul Oficial pentru Protecția Invențiilor (BOPI) februarie/2008

10. LUCRĂRI DE DIPLOMĂ ÎNDRUMATE (16)

Titlurile lucrărilor de diplomă îndrumate sunt prezentate în **ANEXA III** a prezentului CV.

11. PREMII, DISTINCȚII

- Diplomă de excelență colectivului de cercetare format din I.Mânzatu, Adina Giurcan, Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moisescu pentru lucrarea “Evaluation of drug release profiles from pharmaceutical bioproducts with structured water” – lucrare poster prezentată la al II-lea Simpozion Internațional “*New resources in Pharmaceutical Industry*”, 27-30 mai 2004, Constanța

12. PARTICIPARE LA PROGRAME NAȚIONALE DE CERCETARE

- Membru în Contractul PNCDI2 – Modulul Parteneriate – “Dezvoltarea unui sistem bioinformatic de tip QSAR de modelare a activității agenților terapeuici antitumorali și antireumatici în terapii individualizate” (BIOINFOQSAR) – Director de Proiect Conf. Dr. Lăcrămioara Popa, nr.61-037/2007, perioada de derulare 2007-2010
- Membru în Contractul PNCDI2 – Modulul Parteneriate – “Studii privind obținerea unor sisteme hormonale transdermice utilizând lipozomii ca vectori de transport și cedare controlată a principiului activ” (acronim LIPHORM) – Director de Proiect Conf. Dr. Cristina-Elena Pîrvu-Dinu, nr.61-024/2007, perioada de derulare 2007-2010
- Membru în Contractul PNCDI2 – Modulul Parteneriate – “Cercetări multidisciplinare privind sinteza, caracterizarea fizico-chimică și evaluarea activității antimicrobiene a unor noi sulfone cu structură dibenzotiepinică” – Director de Proiect Conf. Dr. Stecoza Camelia Elena, nr.41-055/2007, perioada de derulare 2007-2010
- Membru în Contractul CEEEX – Programul Cercetare de Excelență, Modulul I – “Proiect integrat privind noi modele pentru corelări in vitro - in vivo in scopul reducerii numărului experimentelor de bioechivalență in vivo” (IVIV CORREL) – Director de Proiect Prof. Dr. Constantin Mircioiu, Biotech 55/2006, perioada de derulare 2006-2008
- Membru în Contractul CEEEX – Programul Cercetare de Excelență, Modulul I – “Noi structuri cu posibilă acțiune antidiabetică / antiobezitate din clasa agoniștilor receptorilor beta 3-adrenergici, cercetări multidisciplinare” – Director de Proiect Chim. Dr. Sultana Niță, Contractul de Finanțare nr.51/2005 perioada de derulare 2005-2007
- Membru în Contractul CEEEX – Programul Cercetare de Excelență, Modulul IV – “Acreditarea unor încercări fizico-chimice corelate cu prevederile directivelor europene, pentru controlul performanțelor terapeutice ale medicamentelor” – Director de Proiect Chim. Dr. Sultana Niță, Contractul de Finanțare nr.59/07.09.2005
- Beneficiar al Contractului CEEEX – Programul Cercetare de Excelență, Modulul II – “Formare și perfecționare în managementul de cercetare” – Director de Proiect (Monitor) Șef de lucrări drd. Cristian Comes, Contractul de Finanțare nr.6158/26.09.2006

13. APARTENENȚA LA SOCIETĂȚI ȘTIINȚIFICE / PROFESIONALE

- Membru al Societății Române de Chimie
- Membru al European Federation for Pharmaceutical Sciences (EUFEPS)
- Membru al Societății Române de Biofizică Pură și Aplicată
- Membru al Societății Române de Istoria farmaciei
- Membru al International Society of History of Pharmacy
- Membru al Catalan Society of the Friends of History of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (SAHCFC – Barcelona)
- Membru al Societății de Științe Farmaceutice din România
- Membru al Colegiului Farmaciștilor din România

14. ALTE ACTIVITĂȚI

- Participare corectură, supraveghere examene de licență în Farmacie, admitere în Farmacie
- Membru, secretar de comisie la examene de promovare pentru diferite funcții didactice în cadrul Facultății de Farmacie, U.M.F. “Carol Davila”, București

15. LIMBI STRĂINE

- Engleză
- Franceză
- Rusa

16. CUNOȘTINȚE DE INFORMATICĂ

- Microsoft Office – Word, Excel, PowerPoint
- Statistică – Microcal Origine 6.0, Statistica, Table Curve Jandel Scientific
- Grafică – Corel Draw

17. ACTIVITĂȚI NON-PROFESIONALE PREFERATE

- Muzică clasică
- Interpretare la pian și chitară
- Gimnastică
- Literatură

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE ÎN REVISTE DE SPECIALITATE (17)

Articole publicate *in extenso* în reviste de specialitate din străinătate cu ISSN/ISBN (2)

1. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Response surface methodology and Taguchi's approach for the optimization of in vitro Indomethacin release from topical hydrogels, *Pharmacia – Bulgaria*, 2005, vol LII (1-2), pag. 147-150, ISSN 0428-0296
2. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Evaluation of the flow rheological properties of anti-inflammatory topical hydrogels, *5th International Conference of PhD Students - Medical Science*, Miskolc, Ungaria, 2005, pag. 49-56, ISBN 963 661 680 9

Articole publicate *in extenso* în reviste de specialitate recunoscute CNCSIS (cu ISSN) (14)

1. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Evaluation of some rheological parameters for sodium carboxymethylcellulose topical hydrogels with indomethacin, *Farmacia*, 2007, LV (6), pag. 671-679, ISSN 0014-8237
2. Mariana Pavel, Valeria Rădulescu, Cerasela-Elena Gîrd, Ligia-Elena Duțu, **Mihaela Violeta Ghica** – Pharmaco-botanical research concerning the utility of the local species *Thymus alpestris* Tausch ex. A.Kerner. Note II. Phytochemical study, *Farmacia*, 2006, vol LIV (3), pag. 39-46, ISSN 0014-8237
3. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – “Caracterizarea reologică a unor hidrogeluri de carboximetilceluloză sodică”, *Revista de Medicină și Farmacie Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle – Tg. Mureș*, 2004, vol. 50, supliment II, pag. 83-86, ISSN 1221-2229
4. Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – New oral solid dosage form with β -carotene. Preformulation studies, *Revista de Medicină și Farmacie Orvosi és Gyógyszerészeti Szemle – Tg. Mureș*, 2004, vol. 50, supliment II, pag. 100-104, ISSN 1221-2229
5. Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica** – “Strategii experimentale și tehnici de optimizare în formularea farmaceutică. Nota II. Optimizarea prin analiza suprafețelor de răspuns, *Farmacia*, 2004, vol LII (4), pag. 19-28, ISSN 0014-8237
6. Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – Metoda Taguchi în proiectarea, formularea și optimizarea farmaceutică, *Farmacia*, 2004, vol LII (1), pag. 9-16, ISSN 0014-8237
7. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Optimizarea difuziei indometacinului din formulări topice, *Farmacia*, 2004, vol LII (1), pag. 54-62, ISSN 0014-8237
8. Cristina Pîrvu, Irina Predescu, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – Kinetic release of piroxicam and tenoxicam from hydrogels, *Analele Universității Ovidius, Seria Științe Medicale - Farmacie*, 2004, vol II (1), pag. 183-187, ISSN 1583-896X

9. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Plackett-Burman factorial design for the modeling of topical formulations with different rheological behaviour polymers, *Analele Universității Ovidius, Seria Științe Medicale – Farmacie*, 2004, vol II (1), pag. 130-136, ISSN 1583-896X
10. Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – Thixotropy of CMCNA hydrogels with Indomethacin, *Analele Universității Ovidius, Seria Științe Medicale – Farmacie*, 2004, vol II (1) pag. 124-129, ISSN 1583-896X
11. Irina Predescu, Cristina Pîrvu, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – Studii de cedare in vitro a piroxicamului și tenoxicamului din geluri hidroalcoolice prin dializă, *Farmacia*, 2003, vol LI (2), pag. 5-11, ISSN 0014-8237
12. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Influence of formulation on in vitro drug release from topical hydrogels, *Analele Universității Ovidius, Seria Științe Medicale – Farmacie*, 2003, vol I (1), pag. 215-221, ISSN 1583-896X
13. Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – Correlations between drug diffusivity and thixotropy behaviour at NaCMC hydrogels with indomethacin, *Analele Universității Ovidius, Seria Științe Medicale – Farmacie*, 2003, vol I (1), pag. 222-226, ISSN 1583-896X
14. Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica** – Immediate-release solid dosage form with β -carotene I. Preformulation studies, *Romanian Journal of Biophysics*, 2003, vol 13 (1-4), pag. 65-74, ISSN 1220-515X.

Articole publicate *in extenso* în reviste de specialitate în țară (cu ISBN) (1)

1. Denisa Margină, Andreea Nițulescu, Daniela Grădinaru, **Mihaela Violeta Ghica**, Adriana Tăerel, Niculina Mitrea – Aspects regarding the evolution of the Romanian School of Pharmacy until 1940, *Al 36-lea Congres Internațional de Istoria Farmaciei - Acta*, 2003, pag. 163 -167, ISBN 973-7622-06-5

LUCRĂRI PREZENTATE LA CONGRESE, SIMPOZIOANE ȘI CONFERINȚE (30)

Comunicări orale (15)

• Manifestări științifice internaționale (9)

1. Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – Drug Diffusion and Rheology in Biopharmaceutical topical dosage form design and evaluation, *Bridges in Life Sciences Annual Scientific Review, Regional Cooperation for Health, Science and Technology – RECOOP HST Consortium*, 5-7 octombrie 2007, Pecs, Ungaria
2. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Evaluation of the flow rheological properties of anti-inflammatory topical hydrogels, *5th International Conference of PhD Students, secțiunea Medical Science*, 14-20 august 2005, Miskolc, Ungaria
3. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Response surface methodology and Taguchi's approach for the optimization of in vitro Indomethacin release from topical hydrogels, *Fourth Congress of Pharmacy with international participation*, 3-5 iunie 2005, Sofia, Bulgaria, volumul de rezumate pag. 121, ISSN 0428-0296
4. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Statistical modelling and optimization of topical dosage forms containing polymers with different behaviour, *Al II-lea Simpozion Internațional New resources in Pharmaceutical Industry*, 27-30 mai 2004, Constanța, volumul de rezumate
5. Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – Correlation between rheological properties and drug release profiles from hydrogel topical systems, *Al II-lea Simpozion Internațional New resources in Pharmaceutical Industry*, 27-30 mai 2004, Constanța, volumul de rezumate
6. Cristina Pîrvu, Dalia Miron, **Mihaela Violeta Ghica**, F. Rădulescu, Irina Predescu – Hydrogels with AINS, *Al II-lea Simpozion Internațional New resources in Pharmaceutical Industry*, 27-30 mai 2004, Constanța, volumul de rezumate
7. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Design and optimization formula for transdermal Indomethacin hydrogels, *Primul Simpozion Internațional New resources in Pharmaceutical Industry*, 5-8 iunie 2003, Constanța, volumul de rezumate pag.131, ISBN 973-644-210-1
8. Denisa Margină, Andreea Nițulescu, Daniela Grădinaru, **Mihaela Violeta Ghica**, Adriana Tăerel, Niculina Mitrea – Aspects regarding the evolution of the Romanian school of pharmacy until 1940, *Al 36-lea Congres Internațional de Istoria Farmaciei*, 24-27 septembrie 2003, Sinaia, volumul de rezumate pag.101, ISBN 973-90-86-30-8
9. Andreea Nițulescu, Niculina Mitrea, Denisa Margină, V. Gruia, Daniela Grădinaru, **Mihaela Violeta Ghica** – Romanian majolic in the Peleş castle, *Al 36-lea Congres Internațional de Istoria Farmaciei*, 24-27 septembrie 2003, Sinaia, volumul de rezumate pag.111, ISBN 973-90-86-30-8

• Manifestări științifice naționale (6)

1. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – A comparative study of in vitro drug release from topical hydrogels with the drug in solution or suspension, *Al XIII-lea Congres Național de Farmacie*, 28-30 septembrie 2006, Cluj-Napoca, volumul de rezumate

2. Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – Diffusion and rheology in topical systems design, *Al XIII-lea Congres Național de Farmacie*, 28-30 septembrie 2006, Cluj-Napoca, volumul de rezumate
3. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Influența mediului receptor asupra cedării in vitro a substanței medicamentoase din sisteme farmaceutice semisolidă topice, *Simpozionul științific "Farmacia astăzi, între promovare și cercetare"*, 26-28 mai 2005, Timișoara
4. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Studiul reologic al unor hidrogeluri de carboximetilceluloză sodică cu indometacin, *Simpozionul științific Perspective în practica farmaceutică*, 10-12 martie 2005, Oradea
5. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu, Minodora Leca – Optimizarea simultană a unor factori de formulare pentru preparatele topice, *Sesiunea de comunicări științifice a studenților și doctoranzilor*, Facultatea de Chimie, Catedra de Chimie-Fizică, București, 30 aprilie 2004, București
6. **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu, Lăcrămioara Popa, Atena Mitran – Modelul statistic al lui Taguchi pentru optimizarea difuziei indometacinului din formulări topice, *Al VII-lea Simpozion de Biofarmacie și Farmacocinetică din cadrul celui de-al XII-lea Congres Național de Farmacie*, 17-19 octombrie 2002, București, volumul de rezumate pag. 36-37, ISBN 973-85885-2-9

Postere (15)

• Manifestări științifice internaționale (9)

1. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Development and optimization of a stabilized ibuprofen pediatric suspension using a 2^3 Plackett-Burman factorial design, *13th Panhellenic Pharmaceutical Congress*, 12-14 mai 2007, Athens, Grecia, volumul de rezumate – European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics (cotat ISI), pag. 88, ISSN 0379-7966
2. Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica**, Liana Dragos, Șt. Moiescu – Application of Taguchi method to robust design of ascorbic acid stability in aqueous solution, *13th Panhellenic Pharmaceutical Congress*, 12-14 mai 2007, Athens, Grecia, volumul de rezumate – European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics (cotat ISI), pag. 104, ISSN 0379-7966
3. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Minodora Leca, Șt. Moiescu – Experimental design for the development and evaluation of in vitro drug kinetic release and rheological profiles for indomethacin topical hydrogels, *International Conference on Physical Chemistry – Romphyschem-12*, 6-8 septembrie 2006, București, volumul de rezumate, pag. 160
4. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Study of in vitro release and rheological behaviour of some hydrogels with Indomethacin, *Hands-on dissolution Workshop*, București, 6-7 octombrie 2005, rezumat
5. Cristina Pîrvu, Irina Predescu, **Mihaela Violeta Ghica**, Dalia Simona Miron – Kinetic release of Piroxicam and Tenoxicam from hydrogels, *Hands-on dissolution Workshop*, București, 6-7 octombrie 2005, rezumat

6. I.Mânzatu, Adina Giurcan, Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – Evaluation of drug release profiles from pharmaceutical bioproducts with structured water, *Al II-lea Simpozion Internațional New resources in Pharmaceutical Industry*, 27-30 mai 2004, Constanța, volumul de rezumate, pag. 176-177
7. Cristina Pîrvu, Irina Predescu, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – In vitro release studies of Piroxicam and Tenoxicam from hydroalcoholic gels, *International regulatory workshop on bioequivalence and dissolution*, 4-5 decembrie 2003, București
8. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Rheological and mathematical models in semisolid systems formulation, *Primul Simpozion Internațional New resources in Pharmaceutical Industry*, 5-8 iunie 2003, Constanța, volumul de rezumate, pag. 136, ISBN 973-644-210-1
9. Cristina Pîrvu, Irina Predescu, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – Kinetic release of piroxicam and tenoxicam from hydrogels, *Primul Simpozion Internațional New resources in Pharmaceutical Industry*, 5-8 iunie 2003, Constanța, volumul de rezumate, pag.140, ISBN 973-644-210-1

• **Manifestări științifice naționale (6)**

1. Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica** – Studiul reologic și evaluarea cineticii de cedare in vitro a unor substanțe active din unguente oftalmice, *10 Ani de Invatamant farmaceutic Universitar Craiovean (1996-2006)*, 18-20 mai 2006, Craiova, volumul de rezumate, pag. 89, ISBN (10) 973-106-006-5; ISBN (13) 978-973-106-006-4
2. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Maria Dima, Șt. Moiescu - In vitro release evaluation of drugs from topical hydrogels formulations, *Al VIII-lea Simpozion de Chimia coloizilor și suprafețelor*, 2-4 iunie 2005, Galați, volumul de rezumate (în format electronic), pag.1 63, ISBN 973-8316-84-7
3. Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica**, Liana Maria Dragoș, Șt. Moiescu – Modelarea stabilității acidului ascorbic în soluție apoasă utilizând un program factorial 3^2 , *Simpozionul științific Farmacia astăzi, între promovare și cercetare*, 26-28 mai 2005, Timișoara
4. **Mihaela Violeta Ghica**, Lăcrămioara Popa, Șt. Moiescu – Caracterizarea reologică a unor hidrogeluri de carboximetilceluloză sodică, *Simpozionul științific Farmaceutica Marisiensis*, 7-9 octombrie 2004, Tg. Mureș
5. Lăcrămioara Popa, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – New oral solid dosage form with β -carotene. Preformulation studies, *Simpozionul științific Farmaceutica Marisiensis*, 7-9 octombrie 2004, Tg. Mureș
6. Cristina Pîrvu, Irina Predescu, **Mihaela Violeta Ghica**, Șt. Moiescu – Studii in vitro de cinetica cedării unor substanțe din clasa oxicamilor din geluri hidroalcoolice, *Al VII-lea Simpozion de Biofarmacie și Farmacocinetică din cadrul celui de-al XII-lea Congres Național de Farmacie*, 17-19 octombrie 2002, București, volumul de rezumate pag. 76-77, ISBN 973-98254-8-6

LUCRĂRI DE DIPLOMĂ COORDONATE (16)

1. Hidrogeluri cu piroxicam. Evaluarea cineticii de cedare in vitro a substanței active și a comportamentului reologic – *Absolvent*: Croitoru Maria, 2007; Coordonatori științifici: Șef lucrări Drd. **Mihaela Violeta Ghica**, Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa
2. Studiul cineticii de cedare in vitro și al comportării reologice a unor hidrogeluri cu ketoprofen – *Absolvent*: Apostol Claudia, 2007; Coordonatori științifici: Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Șef lucrări Drd. **Mihaela Violeta Ghica**
3. Proiectarea și evaluarea unor geluri cu chitosan conținând clorhidrat de tetraciclină utile în tratarea afecțiunilor parodontale – *Absolvent*: Dumitrescu Roxana Andreea, 2007; Coordonatori științifici: Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Șef lucrări Drd. **Mihaela Violeta Ghica**
4. Evaluarea proprietăților de curgere și tixotropice ale unor hidrogeluri topice cu indometacin – *Absolvent*: Bucur Denisa, 2006, Coordonatori științifici: Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Asist. Drd. **Mihaela Violeta Ghica**
5. Studiul cedării in vitro a indometacinului din hidrogeluri topice de tip suspensie – *Absolvent*: Daba Veronica, 2006, Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Asist. Drd. **Mihaela Violeta Ghica**
6. Abordarea cineticii de cedare și proprietăților reologice ale unor hidrogeluri cu diclofenac – *Absolvent*: Penciușescu Ștefania Andreea, 2006, Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Asist. Drd. **Mihaela Violeta Ghica**
7. Model de evaluare cinetică și reologică a unguentelor oftalmice – *Absolvent*: Țifrea Irina, 2006, Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Asist. Drd. **Mihaela Violeta Ghica**
8. Studiu de formulare a unor suspensii orale cu ibuprofen – *Absolvent*: Udroi Simona, 2006, Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Asist. Drd. **Mihaela Violeta Ghica**
9. Studiul cineticii de cedare in vitro și al comportării reologice a unor hidrogeluri cu acid niflumic și ibuprofen – *Absolvent*: Vanca Alina Elena, 2006, Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Asist. Drd. **Mihaela Violeta Ghica**
10. Studiu de stabilitate a unor suspensii orale conținând Ibuprofen – *Absolvent*: Vlad Ana-Maria, 2006, Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Asist. Drd. **Mihaela Violeta Ghica**
11. Influența mediului receptor asupra cedării in vitro a substanței active din sisteme farmaceutice semisolide cu aplicare topică – *Absolvent*: Hangu Francesca Rafaela, 2005, Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Asist. Drd. **Mihaela Violeta Ghica**
12. Studiul cineticii de cedare in vitro și al comportării reologice a unor hidrogeluri cu indometacin – *Absolvent*: Vipie Sergiu Ionuț, 2005, Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Asist. Drd. **Mihaela Violeta Ghica**
13. Studii pentru instituirea unui sistem test de evaluare a cedării in vitro a unei substanțe active din produse medicamentoase topice – *Absolvent*: Dima Maria Magdalena, 2004, Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Asist. Drd. **Mihaela Violeta Ghica**
14. Studii de cedare in vitro a piroxicamului din geluri hidroalcoolice – *Absolvent*: Urdea Veronica Maria, 2004, Prof. Dr. Irina Predescu, Asist. Drd. **Mihaela Violeta Ghica**

15. Influența unor polimeri cu diferite comportamente reologice asupra cedării indometacinului din hidrogeluri transparente – *Absolvent*: Dobre Monica Iuliana, 2004, Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Asist. Drd. **Mihaela Violeta Ghica**
16. Aspecte privind reologia formelor farmaceutice cu aplicare topică – *Absolvent*: Voicescu Ioana Nicoleta, 2004, Conf. Univ. Dr. Lăcrămioara Popa, Asist. Drd. **Mihaela Violeta Ghica**