

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

***CONTRIBUȚII LA ANALIZA PROPRIETĂȚILOR
SUPERFICIALE SPECIALE ALE UNOR MATERII
PRIME FARMACEUTICE***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LĂCRĂMIOARA POPA

Student-doctorand:

AVRĂMESCU ROXANA-ELENA

Cuprins

Introducere.....	1
Partea general-teoretică	
Capitolul 1 Știința suprafețelor la granița dintre proprietățile superficiale și cele intrinseci ale materialelor. Interpretare aplicată materiilor prime farmaceutice.....	5
1.1 Fenomene superficiale și procese interfaciale. Background teoretic.....	6
1.2 Evaluarea proprietăților superficiale și implicațiile analizei unghiului de contact în domeniul farmaceutic.....	10
1.3 Abordări diverse și modele de interpretare a fenomenelor de udare.....	13
1.4 Relații între structura suprafețelor și gradul de umectare al acestora.....	16
1.4.1 Geometria fractală. O abordare diferită asupra fenomenelor superficiale.....	18
Capitolul 2 Suprafețe cu proprietăți superficiale deosebite. Abordări multidisciplinare.....	24
2.1 Suprafețe cu proprietăți superficiale deosebite întâlnite în natură.....	24
2.2 Biomimetismul. Conceptul-motor în dezvoltarea suprafețelor artificiale cu proprietăți superficiale deosebite.....	30
2.3 De la natural la artificial. Tehnici revoluționare de funcționalizare și eficientizare a materialelor.....	31
2.4 Udabilitatea extremă transpusă în aplicații inovative și perspective.....	35
2.4.1 Anti-bioadeziunea. Atuul de necontestat al materialelor superhidrofobe utilizate în domeniul medical.....	35
2.4.2 Textile funcționalizate. De viitor împotriva contaminării.....	36
2.4.3 Șabloane geometrice: intercalarea zonelor superhidrofobe și superhidrofile în scopul modernizării și eficientizării tehnicilor investigative de laborator.....	37
2.4.4 Optimizarea caracteristicilor materiilor prime pe baza unor schimbări „superficiale”.....	38
2.4.5 Tehnici inovative în proiectarea componentelor electronice moderne.....	39
2.4.6 Superhidrofobia - un aliat de nădeje împotriva poluării.....	40
2.4.7 Direcționarea superhidrofobiei spre elaborarea unor proceduri de colectare a apei.....	41

2.4.8 Micro-reactori: alternative de viitor în tehnicile de analiză chimică.....	41
2.4.9 Liquid marbles: exponenți de interes al comportamentului superhidrofob....	41
Capitolul 3 Liquid marbles.....	43
3.1 State of the art.....	43
3.2 Arhitectura și formularea liquid marbles	45
3.2.1 Pulberile ca fază externă a liquid marbles.....	45
3.2.2 Fluide model incluse ca faza internă în formularea liquid marbles.....	47
3.2.3 Topografii speciale.....	48
3.3 Obținerea liquid marbles. De la manufactură, la tehnici mecanizate.....	49
3.4 Proprietățile unice ale formațiunilor liquid marbles.....	52
3.4.1 Caracteristicile de suprafață ale liquid marbles. Interpretări privind unghiul de contact aparent și tensiunea superficială.....	52
3.4.2 Elasticitate vs. rezistență.....	55
3.4.3 Coalescența liquid marbles și abilități conexe.....	58
3.4.4 Condițiile extreme de temperatură. O provocare pentru structura liquid marbles.....	60
3.4.5 Flotabilitatea și auto-propulsia liquid marbles. Apanajul unei interfețe lipsită de forțe de frecare.....	61
3.5 Aplicații de perspectivă ale liquid marbles în domeniul științelor medico-farmaceutice.....	63
3.5.1 Liquid marbles, precursori ai unor forme farmaceutice solide dozate.....	63
3.5.2 Liquid marbles și emulsiile Pickering. Aliați în dezvoltarea unor forme farmaceutice noi.....	65
3.5.3 Liquid marbles-punct de plecare în procesul de obținere a microcapsulelor..	68
3.5.4 Liquid marbles, componente cheie în formulări topice de ultimă generație.	69
3.5.5 Liquid marbles, candidați la înlocuirea reactorilor biologici.....	71
3.5.6 Sisteme mecanice de numărare, bazate pe liquid marbles.....	73
3.5.7 Micropompe de dozare.....	74
3.6 Liquid marbles integrate pe scară largă în domenii industriale variate.....	75
3.6.1 Liquid marbles ca micro-reactori chimici și platforme analitice.....	75
3.6.2 Liquid marbles, senzori ultrasensibili.....	77

3.6.3 Gas marbles, formațiuni înrudite cu liquid marbles.....	78
3.6.4 Liquid marbles rotative, instrumente de laborator tip centrifugă și vâscozimetru.....	79
3.6.5 Multifuncționalitatea liquid marbles tip Janus.....	79
 Contribuții personale	
Capitolul 4 Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	81
Capitolul 5 Metodologia generală a cercetării.....	83
5.1 Metodologia generală de evaluare a gradului de umectare a pulberilor.....	84
5.1.1 Set-up experimental.....	85
5.2 Evaluarea unghiului de contact al pulberilor.....	86
Capitolul 6 Analiza proprietăților superficiale ale unor pulberi hidrofile (biomase de drojdie de bere). Implicații în formularea unor sisteme disperse optime (de tip suspensii de nutraceutice).....	90
6.1 Analiza proprietăților superficiale ale unor biomase uscate de drojdie de bere. Selectarea condițiilor operaționale optime.....	91
6.1.1 Influența naturii substratului și a temperaturii de liofilizare asupra gradului de umectare al pulberilor de drojdie de bere.....	91
6.1.2 Influența procedului de uscare asupra gradului de umectare al pulberilor de drojdie de bere.....	97
6.2 Formularea și analiza unor suspensii de nutraceutice conținând pulberi de drojdie de bere ca materie primă.....	100
6.2.1 Formularea și analiza suspensiilor farmaceutice conținând biomase uscate de drojdie de bere, cultivate pe diferite substraturi și liofilizate la temperaturi diferite.....	101
6.2.2 Formularea și analiza suspensiilor de nutraceutice conținând biomase de drojdii de bere, uscate prin diverse metode.....	111
6.3 Evaluarea unor amestecuri de biomase uscate de drojdie de bere obținute prin optimizarea parametrilor tehnologici de cultivare.....	113
6.3.1 Compozițiile optime de biomase de drojdie de bere.....	114

6.3.2 Formularea și analiza suspensiilor cu nutraceutice conținând amestecurile optime de drojdie de bere.....	119
Capitolul 7 Analiza proprietăților superficiale ale unor pulberi farmaceutice hidrofobe. Formațiuni speciale <i>liquid marbles</i> . Abordarea fractală a umectării.....	131
7.1 Analiza umectării unor pulberi farmaceutice hidrofobe.....	132
7.2 Includerea pulberilor farmaceutice hidrofobe în formularea <i>liquid marbles</i> . Cercetări asupra arhitecturii <i>liquid marbles</i>	139
7.3 Analiza <i>liquid marbles</i> din punct de vedere al proprietăților superficiale.....	144
7.4 Abordarea fractală a umectării.....	161
Capitolul 8 Implicații ale <i>liquid marbles</i> în formularea unor sisteme disperse optime-emulsii tip Pickering.....	170
8.1 Stabilitatea <i>liquid marbles</i> . Analiza comparativă a integrității acestora.....	170
8.2 Includerea <i>liquid marbles</i> în formularea unor sisteme disperse inovative: emulsii tip Pickering.....	173
8.3 Analiza comparativă a stabilității emulsiilor tip Pickering.....	179
Capitolul 9 Concluzii și contribuții personale.....	189
Bibliografie	195
Anexe	223

Introducere

Expansiunea tehnologică fulminantă din ultimele decenii a atras după sine pași importanți în înțelegerea și interpretarea a numeroase fenomene sau comportamente neelucidate în trecut. Din pleiada de procese deslușite, fac parte fenomenele superficiale și interfaciale.

Tehnicile avansate de analiză microscopică au scos la iveală arhitecturi deosebite ale suprafețelor, obiectelor sau corpurilor vii, elucidând mistere precum abilitatea unor viețuitoare de a trăi în condiții vitrege de viață (ex. gândacul de Namib din deșert, șopârla gecko, frunzele de lotus etc.).

Topografiile speciale sau învelișurile ce conferă suprafețelor modele arhitecturale aparte, s-au evidențiat ca fiind responsabile de anumite proprietăți deosebite ale solidelor, precum „afinitatea”, respectiv „repulsia” față de unele substanțe chimice, biologice, radiații de lumină, diferite tipuri de particule etc.

Exprimarea „la extrem” a acestor caracteristici a condus la definirea unor noțiuni noi față de cele deja existente, adaptabile ca terminologie în funcție de domeniul de aplicabilitate. Astfel, în cadrul științelor de suprafață, materialele cu „afinitate extremă” față de un fluid s-au delimitat de cele încadrate ca liofile și au fost catalogate drept „superliofile”, termenul opus fiind „superliofobe”.

Teza de doctorat intitulată „Contribuții la analiza proprietăților superficiale speciale ale unor materii prime farmaceutice” se concentrează asupra acestui univers al suprafețelor cu proprietăți superficiale speciale și îndeosebi asupra caracteristicilor de suprafață ale materiilor prime farmaceutice. Extrapolarea conceptului „grad de umectare” asupra unor pulberi farmaceutice constituie ipoteza de lucru pentru obiectivele lucrării de doctorat.

Partea general-teoretică a tezei de doctorat este alcătuită din 3 capitole. **Capitolul 1** abordează „Știința suprafețelor” ca și domeniu vast de studiu al fenomenelor de la nivelul interfețelor. Sunt incluse abordări teoretice clasice asupra umectării suprafețelor netede (modelul Young), precum și interpretări adaptate asupra gradului de udare al suprafețelor cu rugozități (regimurile de udare Cassie-Baxter și Wenzel) [1-3]. Mergând de la general spre

particular, unghiul de contact Young împreună cu evoluția dinamică a acestuia, unghiul la alunecare și noțiunea de histereză, sunt conturate alături de diferite abordări asupra unghiului de contact aparent [4, 5] și metodelor de determinare experimentală aferente [6-9]. De asemenea, sunt ilustrate stări de udare extreme în cadrul așa numitului „Sistem al superudabilității” [2, 3, 10].

Unul din elementele de noutate aduse de teza de doctorat îl constituie interpretarea fenomenelor superficiale extreme realizată prin prisma elementelor de geometrie fractală: coeficient de rugozitate și dimensiune fractală, transpuse ca elemente definitorii ale suprafețelor, respectiv paturilor de pulberi analizate [11-13].

În continuare, **Capitolul 2** aduce în prim plan abordări multidisciplinare asupra fenomenelor extreme de suprafață prin ilustrarea unor exemple *iconice* de suprafețe cu proprietăți superficiale speciale întâlnite în regnul vegetal și animal [14, 15]. Conceptul „biomimetism” transpus asupra fenomenelor extreme de umectare constituie un punct de start spre aplicații inovative în domenii diverse, deschizând porțile spre numeroase perspective de îmbunătățire a unor materiale sau procese deja existente [16-18].

Formațiunile *liquid marbles*, deosebite ca arhitectură și proprietăți, fac obiectul **Capitolului 3** al tezei de doctorat. Prezentarea caracteristicilor inedite ale acestor exponenți de seamă ai comportamentului superhidrofob [19, 20] este însoțită de exemple ale aplicațiilor inovative: precursori în formularea unor sisteme farmaceutice (granule goale [21], microcapsule [22], emulsii Pickering [23]), candidați la înlocuirea reactorilor biologici (sediu al reacției de hemaglutinare pentru determinarea grupelor sangvine [24]), mediu de cultură pentru diverse microorganisme sau celule [25], microreactori chimici, platforme analitice [26, 27] sau chiar pompe de dozare [28].

Partea de contribuții personale a tezei de doctorat debutează cu **Capitolele 4 și 5**, care cuprind ipotezele de lucru, obiectivele generale precum și metodologia cercetării. **Capitolele 6-8** reprezintă contribuția originală a lucrării, respectiv partea de studiu experimental.

Cercetările personale au constat într-o abordare a caracteristicilor de suprafață aferente unor materii prime farmaceutice reprezentate de **pulberi farmaceutice**. Funcție de rezultatele indicate de evaluarea gradului de umectare, direcția studiului a constat în includerea acestora în diverse formulări. Toate etapele experimentale s-au bazat pe analiza unor parametri critici de calitate (*Critical Quality Attributes-CQA's*) și pe optimizarea

acestora în vederea obținerii unor produse farmaceutice conforme rigorilor *Quality by Design* (QbD).

Unul din obiectivele programului experimental (**Capitolul 6**) a constat în proiectarea unei metode de caracterizare din punct de vedere al gradului de umectare, a unor pulberi farmaceutice. Aceasta s-a realizat prin elaborarea unei metodologii adaptate de determinare a unghiului de contact ($CA(^{\circ})$) corespunzător pulberilor hidrofile de drojdie de bere.

Tehnica de lucru utilizată pentru determinarea unghiurilor de contact a fost elaborată și adaptată pentru sisteme farmaceutice tip pulbere în cadrul laboratorului Disciplinei de Chimie Fizică și Coloidală și a inclus derularea unor etape de analiză în cascadă: (i) pregătirea preliminară a goniometrului CAM 101 KSV Instruments prin calibrare, precum și a pulberilor de analizat: triturare, cernere sub forma unui pat de pulbere în vederea analizei; (ii) derularea etapelor experimentale propriu-zise pentru determinarea unghiului de contact la interfața solid-lichid, respectiv a unghiului de contact aparent, considerând interfața particule din învelișul liquid marbles- suport solid (lamelă de sticlă); (iii) vizualizarea și prelucrarea datelor experimentale folosind soft-ul specializat al goniometrului (Fig.1) precum și programul OriginLab Pro 8.5.

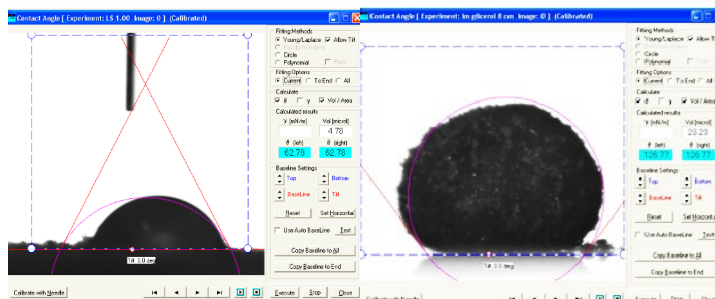


Fig.1.Exemplificare a modului de preluare a imaginii picăturilor și a liquid marbles, în vederea evaluării proprietăților superficiale

Analiza unghiului de contact și a unghiului de contact aparent este însoțită de interpretarea fractală a rugozității și constituie un al doilea obiectiv al tezei, prin stabilirea unei corelații între dimensiunea fractală, rugozitatea suprafețelor și proprietățile superficiale ale acestora. Aceste investigații fac parte din etapele de preformulare farmaceutică, având drept continuitate fazele de formulare efectivă a unor sisteme farmaceutice, conform normelor QbD.

În cadrul Capitolului 6 s-a realizat o analiză a gradului de umectare al unor pulberi hidrofile-biomase de drojdie de bere, stabilindu-se implicațiile acestor parametri în formularea unor sisteme disperse-suspensii cu nutraceutice.

În prima parte s-a urmărit selectarea unor condiții operaționale optime prin analiza gradului de îmbibiție al unor drojdii de bere cultivate pe substraturi diferite (glucoză, melasă, zaharoză) și uscate la temperaturi diferite (0° , -10° , -20° , -30° , respectiv -40°C), precum și al unor drojdii de bere uscate prin metode diferite (atomizare, liofilizare).

Valorile mai mici de 90° ale unghiurilor de contact reliefează un caracter hidrofil pronunțat al pulberilor de drojdie de bere analizate, evidențiindu-se o influență importantă a sursei de carbon utilizată ca substrat: drojdiile cultivate pe substrat de zaharoză prezintă gradul de umectare cel mai înalt (unghi de contact $CA(^{\circ})=22,05^{\circ}$). În Fig.2 se poate observa influența naturii substratului și a temperaturii de uscare asupra gradului de umectare al pulberilor.

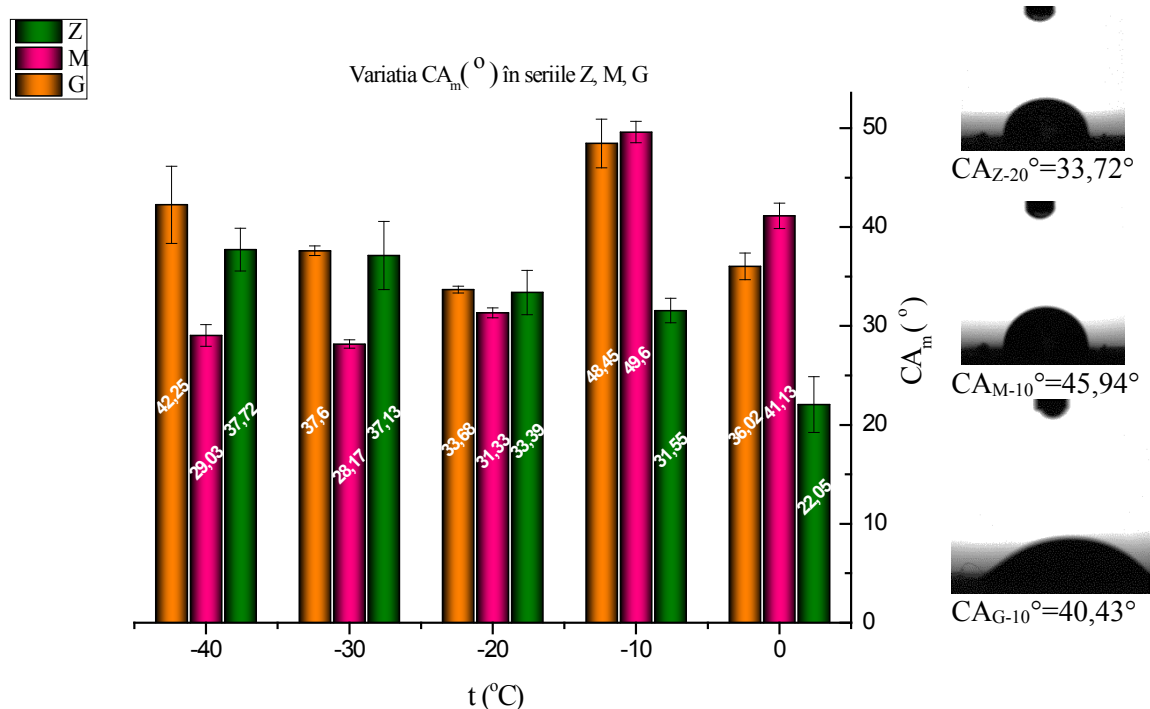


Fig. 2. Influența naturii substratului și a temperaturii de uscare asupra gradului de umectare al pulberilor de drojdie de bere (exprimat ca unghi de contact $CA_m(^{\circ})$); b- Exemple de imagini captate la evaluarea $CA_m(^{\circ})$ pentru drojdiile: Z-20, M-10, G-10

Analiza influenței procedurii de uscare asupra gradului de umectare al drojdiilor de bere a scos la iveală hidrofilia pronunțată a pulberilor uscate prin liofilizare ($CA(^{\circ})=28,73^{\circ}$), comparativ cu cele uscate prin atomizare, ultimele prezentând o dinamică în evoluția valorilor, de la $120,19^{\circ}$ la $20,05^{\circ}$ în interval de 40s (Fig. 3).

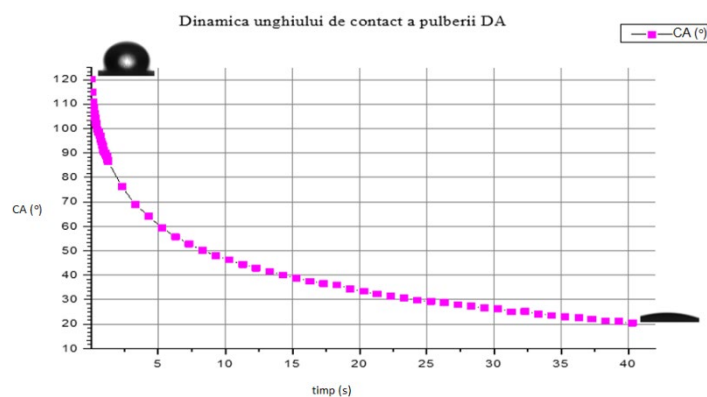


Fig. 3. Evoluția unghiului de contact al pulberii de drojdie atomizată

La aceste rezultate, dacă se adaugă și faptul că în procesul tehnologic, randamentul pentru uscarea prin atomizare este ($<10\%$), având cost ridicat față de uscarea prin liofilizare. Se poate aprecia că atomizarea nu este un procedeu eficient de uscare a acestor sorturi de drojdii de bere.

În continuare, studiile de evaluare a gradului de umectare s-au concretizat în elaborarea unor suspensii orale cu nutraceutice destinate administrării orale la animale ruminante, având următoarea formulare:

Pulbere de drojdie de bere <i>Sacharomyces pastorianus</i>	4,0g
Tween 20	0,4g
Agar-agar (soluție 5%)	20mL
Apă distilată	ad 100mL

Tween 20 a fost ales ca și component al suspensiei datorită proprietăților sale de agent de dispersare neiritant și netoxic, iar agar-agarul a fost inclus în formulare pentru abilitatea de creștere a vâscozității suspensiei.

După elaborarea suspensiilor, acestea au fost lăsate în repaus 24 ore, 48 ore și respectiv 5 zile. Pe parcursul perioadei de repaus au fost analizați parametri critici de calitate: stabilitatea cinetică (analiza de sedimentare) și cea agregativă (redispersabilitatea și gradul de floculare), măsurându-se totodată și evoluția în timp a pH-ului.

Rezultatele analizei stabilității cinetice și agregative au relevat caracteristici de suspensii floculate: valori ale redispersabilității cuprinse între 75-100% pentru suspensiile analizate la 24 ore de la preparare, ce marchează o scădere până la 65-90% după 5 zile. Suspensiile proiectate și analizate astfel îndeplinesc rigorile QbD.

Asemănător, drojdiile de bere uscate prin metode diferite (atomizare, liofilizare) au stat la baza acelorași tipuri de suspensii, fiind supuse analizei de stabilitate mai sus menționate. Și în acest caz s-a înregistrat un grad înalt de redispersabilitate 90-95%, reliefând caracteristici proprii suspensiilor flocluate.

Cumulând rezultatele analizei de sedimentare cu evaluările asupra gradului de umectare, parametri considerați optimi pentru obținerea unor drojdii de bere corespunzătoare includerii în formulări tip suspensie ce respectă rigorile QbD sunt: cultivarea pe substrat de zaharoză și uscarea prin liofilizare.

Capitolul 6 continuă cu evaluarea unor biomase uscate de drojdie de bere obținute prin aplicarea parametrilor tehnologici de cultivare optimizați (D28 și D30), dar și în amestec cu *drojdii de bere inactive* respectiv *active*, obținute la partenerul economic, obținându-se astfel 14 amestecuri (DO-P1→DO-P14). Amestecurile de drojdii de bere au fost supuse procedurilor de analiză amintite anterior pentru stabilirea gradului de îmbibiție, hidrofilia cea mai pronunțată fiind înregistrată în cazul amestecului DO-P8 ($CA(^{\circ})=45,12^{\circ}$).

Suspensiile omoloage amestecurilor de drojdii de bere au inclus, în plus față de anterioara formulare, PEG 8000. În urma acelorași analize de stabilitate, suspensiile au îndeplinit rigorile QbD, având un caracter floclat, cu o formulare ce permite menținerea stabilității în timp. În Fig. 4 sunt prezentate rezultatele analizelor de stabilitate cinetică și agregativă desfășurate în decursul perioadei de analiză pentru amestecurile de drojdie de bere.

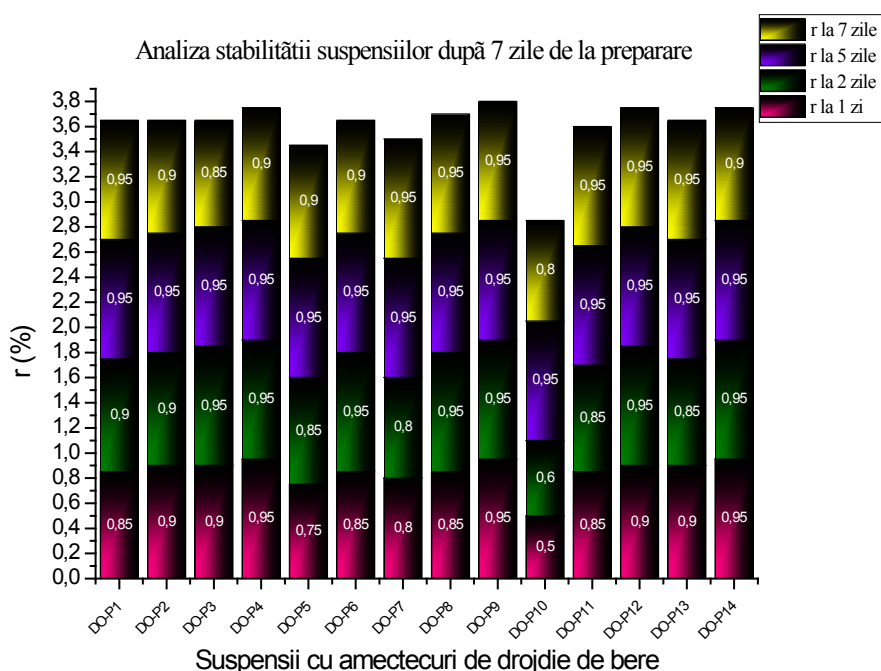


Fig. 4. Evoluția redispersabilității (r) suspensiilor funcție de natura pulberilor de drojdie de bere, pe parcursul perioadei de analiză

Se poate aprecia că suspensiile cu drojdii de bere proiectate în cadrul Capitolul 6 sunt corespunzătoare menținerii calității de-a lungul depozitării. Formulele propuse constituie modele în design-ul unor suspensii cu nutraceutice destinate administrării orale la animale.

În **Capitolul 7**, cercetarea se adresează unor pulberi cu acțiune antiinflamatoare: acid salicilic, acid niflamic, ketoprofen, indometacin, fenilbutazonă, *Lycopodium*. Pulberile sunt considerate materii prime farmaceutice de interes datorită versatilității conferite de forma în sine și de multiplele variante de formulare ulterioară, respectiv de dezvoltare a unor sisteme farmaceutice novative. Urmând tiparul analizei etapizate descrisă anterior, studiile s-au concentrat pe evaluarea gradului de umectare al pulberilor antiinflamatorii, în vederea testării posibilității de includere ca fază externă în structuri de tip *liquid marbles*. Gradul de îmbibire al pulberilor, reliefat prin intermediul unghiului de contact ($CA(^{\circ})$), considerat și în acest caz parametru critic de calitate, a indicat un caracter hidrofob în cazul tuturor pulberilor și în special în cazul ketoprofenului, pentru care s-a înregistrat un unghi de contact mare ($CA(^{\circ})=136,51^{\circ}$). Hidrofobia constituie indicatorul posibilității de constituire a acestor pulberi ca învelișuri pentru formațiunile numite *liquid marbles*.

Liquid marbles constituie unul din elementele de noutate aduse de teza de doctorat, acestea fiind propuse în primă fază drept formă de integrare a pulberilor. Metoda de obținere a acestora, proiectată în cadrul laboratorului de cercetare al Disciplinei de Chimie Fizică și Coloidală, este prezentată alături de imagini reprezentative pentru structura formațiunilor, înregistrate în decursul cercetărilor asupra arhitecturii acestora.

Caracterizarea *liquid marbles* din punct de vedere al proprietăților superficiale este realizată cu ajutorul unghiului de contact aparent ($CA^{*}(^{\circ})$). În acest scop s-a folosit același set-up de lucru utilizat în cazul evaluărilor unghiurilor de contact Young și procedura de lucru adaptată celei utilizate pentru pulberile simple: *liquid marbles* obținute *ex tempore* în pat de pulbere sunt transferate pe o lamă de microscop, iar unghiul de contact aparent este calculat prin încadrarea formațiunii într-o formă geometrică, considerând interfața lama de microscop-particule din înveliș. Aceste determinări probează comportamentul de tip superhidrofob al formațiunilor *liquid marbles*, unghiul de contact aparent ($CA^{*}(^{\circ})$) constituind, alături de unghiul de contact Young ($CA(^{\circ})$), parametrul critic de calitate propus în studiile de preformulare desfășurate în cadrul acestei etape de contribuții personale. Rezultatele obținute sunt prezentate sintetic în Tabelele 1-4.

Tabelul 1. Sinteza datelor experimentale obținute la evaluarea $CA_{\text{apă}}(^{\circ})$ pentru pulberile analizate

Pulbere	$CA_{\text{apă}}(^{\circ})$	L(mm)	H (mm)	V (μL)	Aria (mm^2)
AS	106,66 $\pm$ 2,60	2,72 $\pm$ 0,18	1,78 $\pm$ 0,08	8,19 $\pm$ 1,14	15,82 $\pm$ 1,44
AN	125,75 $\pm$ 1,78	2,40 $\pm$ 0,10	1,86 $\pm$ 0,05	7,57 $\pm$ 0,66	15,37 $\pm$ 0,87
K	127,35 $\pm$ 1,56	2,10 $\pm$ 0,05	2,08 $\pm$ 0,01	8,31 $\pm$ 0,12	24,78 $\pm$ 7,09
F	107,31 $\pm$ 2,75	2,60 $\pm$ 0,06	1,77 $\pm$ 0,07	7,59 $\pm$ 0,58	15,14 $\pm$ 0,82
I	105,05 $\pm$ 3,05	2,64 $\pm$ 0,11	1,72 $\pm$ 0,08	7,45 $\pm$ 0,80	14,86 $\pm$ 1,07
LY	94,00 $\pm$ 1,29	2,60 $\pm$ 0,39	1,47 $\pm$ 0,13	5,68 $\pm$ 1,87	12,16 $\pm$ 2,65

Tabelul 2. Sinteza datelor experimentale obținute la evaluarea $CA_{\text{glicerol}}(^{\circ})$ pentru pulberile analizate

Pulbere	$CA_{\text{glicerol}}(^{\circ})$	L(mm)	H (mm)	V (μL)	Aria (mm^2)
AS	106,13 $\pm$ 2,01	3,03 $\pm$ 0,21	2,01 $\pm$ 0,29	11,02 $\pm$ 0,89	19,69 $\pm$ 0,40
AN	111,50 $\pm$ 1,66	2,76 $\pm$ 0,16	1,69 $\pm$ 0,19	9,97 $\pm$ 1,01	19,19 $\pm$ 1,92
K	129,69 $\pm$ 0,88	2,91 $\pm$ 0,23	2,24 $\pm$ 0,14	12,86 $\pm$ 0,43	20,93 $\pm$ 0,87
F	113,55 $\pm$ 3,94	2,55 $\pm$ 0,12	1,95 $\pm$ 0,06	8,89 $\pm$ 0,23	17,09 $\pm$ 0,39
I	115,77 $\pm$ 3,55	2,68 $\pm$ 0,30	2,14 $\pm$ 0,27	11,55 $\pm$ 4,32	20,26 $\pm$ 4,99
LY	109,38 $\pm$ 1,67	2,89 $\pm$ 0,23	2,04 $\pm$ 0,14	11,13 $\pm$ 2,75	19,74 $\pm$ 3,08

Tabelul 3. Sinteza datelor experimentale obținute la evaluarea $CA^*_{ap\acute{a}}(^{\circ})$ pentru pulberile analizate

Pulbere	$CA^*_{ap\acute{a}}(^{\circ})$	L(mm)	H (mm)	V (μL)	Aria (mm^2)
AS	121,50 $\pm$ 1,54	2,55 $\pm$ 0,25	2,15 $\pm$ 0,39	13,28 $\pm$ 2,27	17,39 $\pm$ 3,10
AN	127,03 $\pm$ 1,95	1,93 $\pm$ 0,15	2,00 $\pm$ 0,18	9,47 $\pm$ 1,31	16,12 $\pm$ 3,34
K	136,51 $\pm$ 0,72	1,96 $\pm$ 0,57	1,84 $\pm$ 0,16	8,36 $\pm$ 1,59	17,21 $\pm$ 1,25
F	123,31 $\pm$ 1,32	2,26 $\pm$ 0,2	1,93 $\pm$ 0,13	7,68 $\pm$ 1,01	15,78 $\pm$ 1,49
I	122,62 $\pm$ 1,71	2,02 $\pm$ 0,16	1,93 $\pm$ 0,05	6,88 $\pm$ 0,59	14,92 $\pm$ 0,77
LY	110,78 $\pm$ 3,17	2,34 $\pm$ 0,41	1,63 $\pm$ 0,11	5,19 $\pm$ 0,75	11,97 $\pm$ 1,04

Tabelul 4. Sinteza datelor experimentale obținute la evaluarea $CA^*_{glicerol}(^{\circ})$ pentru pulberile analizate

Pulbere	$CA^*_{glicerol}(^{\circ})$	L(mm)	H (mm)	V (μL)	Aria (mm^2)
AS	121,46 $\pm$ 1,73	2,67 $\pm$ 0,21	2,01 $\pm$ 0,29	14,22 $\pm$ 1,52	21,93 $\pm$ 1,09
AN	120,77 $\pm$ 2,02	2,66 $\pm$ 0,22	1,69 $\pm$ 0,19	22,60 $\pm$ 1,60	25,37 $\pm$ 1,70
K	129,26 $\pm$ 0,90	2,86 $\pm$ 0,85	2,24 $\pm$ 0,14	10,11 $\pm$ 1,54	19,26 $\pm$ 1,67
F	122,74 $\pm$ 3,84	2,61 $\pm$ 0,21	1,95 $\pm$ 0,06	13,61 $\pm$ 1,27	23,35 $\pm$ 1,22
I	120,48 $\pm$ 5,15	2,37 $\pm$ 0,15	2,14 $\pm$ 0,27	9,94 $\pm$ 1,16	18,90 $\pm$ 1,75
LY	109,6 $\pm$ 1,23	3,54 $\pm$ 0,29	2,04 $\pm$ 0,15	17,87 $\pm$ 1,61	27,47 $\pm$ 1,21

Având în vedere importanța înțelegerii mecanismelor prin care se realizează umectarea pulberilor în general și a pulberilor farmaceutice în special, teza de doctorat exploatează acest indicator vital în proiectarea și realizarea unor forme farmaceutice de calitate, conform rigorilor QbD. În această direcție sunt aduse în discuție elemente mai puțin investigate în cadrul studiilor de udabilitate, și anume rugozitatea suprafețelor interpretată prin prisma conceptului „fractal”.

Fractalii sunt structuri complexe, neregulate, rezultate în urma divizării unei forme geometrice și replicării fragmentelor rezultate, urmând un set de reguli. Sunt considerate modele de autosimilaritate la o scală dată, fiind caracterizate printr-un număr denumit generic, dimensiune fractală (D). Pentru materialele cu structură fractală, comportamentul la umectarea de către diferite lichide este, în mod esențial diferit față de materialele sau suprafețele cu structuri simple, regulate, care se pliază pe regimul de udare Young [29].

Interpretarea fractală a umectării este un alt element de noutate al tezei și a constat în evaluarea rugozității și dimensiunii fractale pe baza determinării unghiurilor de contact ale pulberilor cu efect antiinflamator propuse spre analiză ($CA(^{\circ})$), respectiv a unghiurilor de contact aparente ale liquid marbles omoloage ($CA^{*}(^{\circ})$). Cercetările din cadrul Subcap. 7.4 au demonstrat relația de inversă proporționalitate dintre coeficientul de rugozitate r , respectiv dimensiunea fractală D și gradul de umectare al pulberilor, așa cum se poate observa din Tabelul 5 și din Fig.5.

Tabelul 5. Rezultele evaluării rugozității (r_a , r_g) și dimensiunii fractale (D_a , D_g) pe baza determinărilor unghiurilor de contact (CA (°)), respectiv a unghiurilor de contact aparente ale liquid marbles (CA^* (°)), pentru aceleași pulberi

Pulbere analizată	$CA_{ap\grave{a}}$ (°)	$CA^*_{ap\grave{a}}$ (°)	r_a	D_a	$CA_{glicerol}$ (°)	$CA^*_{glicerol}$ (°)	r_g	D_g
AS	106,66±2,60	121,50±1,54	1,850±0,230	2,086±0,017	106,13±3,10	121,46±1,73	1,944±0,445	2,089±0,029
AN	125,75±1,78	127,03±1,95	1,032±0,059	2,004±0,008	111,50±1,66	120,77±2,02	1,406±0,180	2,047±0,018
K	127,35±1,56	136,51±0,72	1,197±0,052	2,026±0,006	129,69±0,88	129,26±0,90	0,990±0,020	1,998±0,002
F	107,31±2,75	123,31±1,32	1,895±0,423	2,088±0,028	113,55±3,94	122,74±3,84	1,370±0,173	2,043±0,019
I	105,05±3,05	122,62±1,71	2,178±0,650	2,112±0,040	115,77±3,55	120,48±5,15	1,170±0,161	2,021±0,019
LY	94,42±1,36	110,78±3,17	5,672±2,606	2,232±0,056	109,38±1,67	109,60±1,23	1,020±0,143	2,001±0,019

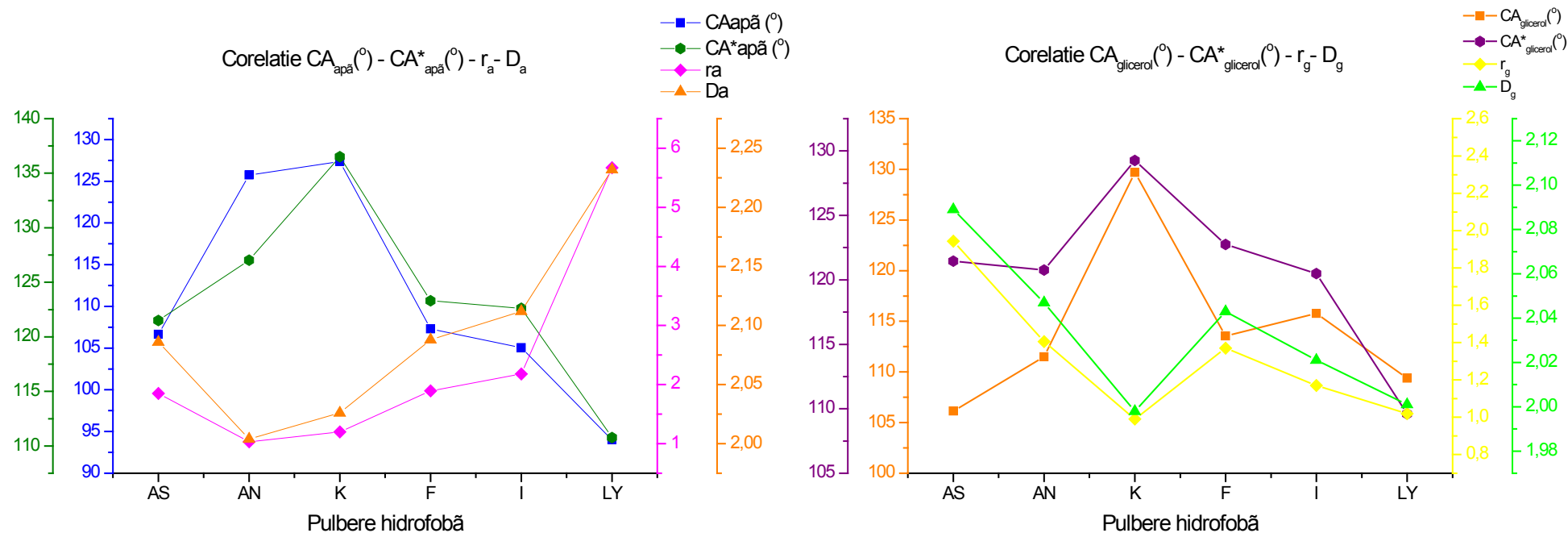


Fig. 5 Relație de inversă proporționalitate demonstrată între indicatorii gradului de umectare și elemente de structură fractală

Astfel, modelul de calcul folosit pentru evaluarea r și D este propus ca element cheie în etapele de preformulare ale unui produs farmaceutic, prin imprimarea caracterului de unicitate al dimensiunii evaluate pentru pulberile analizate.

Etapele următoare ale studiului experimental au inclus formularea unor produse tip sistem dispers, având în vedere parametri optimi stabiliți, precum și proiectarea unui produs finit de tip emulsie, conform principiilor QbD.

Capitolul 8 se adresează stabilității formațiunilor *liquid marbles* anterior obținute și constă într-o analiză comparativă asupra integrității acestora, realizată atât macroscopic, cât și microscopic, imediat după preparare și după 24 ore de la obținere. Rezultatele au indicat stabilitate superioară pentru liquid marbles cu înveliș de pulberi de acid niflumic, indometacin, fenilbutazonă, *Lycopodium*, atât pentru apă, cât și pentru glicerol ca fază internă. Celelalte formațiuni s-au evidențiat prin pierderea integrității structurale, respectiv a formei sferice, fie din cauza evaporării fazei interne, ori a capilarizării acesteia printre particulele învelișului, cum este cazul glicerolului și al acidului salicilic.

Instabilitatea liquid marbles, demonstrată experimental a condus la necesitatea includerii acestora într-un mediu care să le confere stabilitate. În acest sens a fost propus ca model un sistem dispers multifazic, respectiv o emulsie tip Pickering, în care liquid marbles reprezintă faza internă imersată într-o fază externă uleioasă.

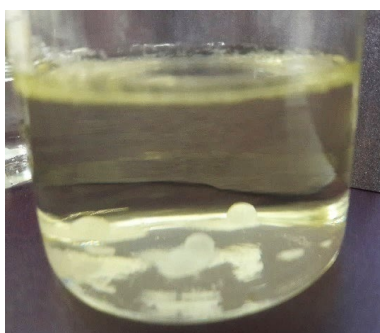
Emulsiile Pickering sunt asemănătoare cu emulsiile clasice prin structură, dar în același timp, diferite față de acestea prin lipsa unui agent de stabilizare (surfactant), rolul acestuia fiind preluat de particule solide amfifile adsorbite la interfață.

Emulsiile de tip Pickering propuse ca și formă de stabilizare a liquid marbles sunt stabilizate prin intermediul particulelor de pulbere cu efect antiinflamator adsorbite la interfața apă/glicerol (faza internă a liquid marbles) - faza externă a emulsiei (ulei cocos/ulei parafină). Prin aceste produse s-a urmărit dezvoltarea unui model în design-ul unor sisteme disperse speciale.

Au fost obținute 24 emulsii de tip Pickering. Metodologia de obținerea a acestora a fost elaborată în cadrul laboratorului de cercetare al Disciplinei de Chimie Fizică și Coloidală și a presupus imersia liquid marbles obținute *ex tempore* într-o fază externă uleioasă, respectiv în ulei de cocos și ulei de parafină, acestea fiind alese ținând cont de faza internă

apă/glicerol a liquid marbles. Elaborările au fost examinate imediat după obținere, dar și la 24 ore respectiv 48 ore, evaluându-se stabilitatea acestora.

S-au evidențiat astfel grade diferite de stabilitate, dependent de pulberea inclusă în formulare. Emulsiile cele mai stabile au fost alcătuite din liquid marbles având glicerol ca fază internă, stabilizate de acid salicilic, ketoprofen, indometacin și *Lycopodium*, imersate în ulei de parafină, precum și cele din apă-indometacin imersate în ulei de cocos. În cazul acestor emulsii, liquid marbles și-au păstrat arhitectura și mobilitatea în decursul analizei, așa cum se poate observa în Fig. 6, spre deosebire de celelalte emulsii în care formațiunile și-au pierdut integritatea și au condus la dezemulsionarea sistemului multifazic (Fig. 7).

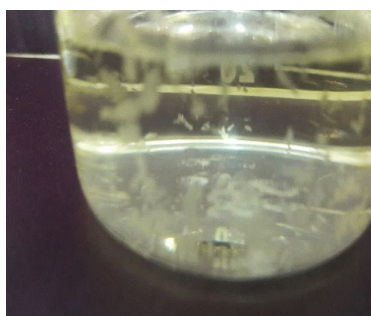


E18 - liquid marbles din indometacin și glicerol imersate în ulei de cocos



E4 - liquid marbles din acid salicilic și glicerol imersate în ulei de parafină

Fig. 6. Emulsii Pickering stabile (exemplificare)



E14 - liquid marbles cu fenilbutazonă și glicerol imersate în ulei de cocos



E16 - liquid marbles cu fenilbutazonă și glicerol imersate în ulei de parafină

Fig. 7. Emulsii Pickering instabile (exemplificare)

Etapa de formulare și obținere efectivă a emulsiilor de tip Pickering constituie un pas important spre proiectarea unui produs finit care respectă rigorile QbD. Mai mult, investigațiile privind stabilitatea constituie elemente de însemnătate majoră ca și parametru critic de control

al calității sistemelor disperse multifazice propuse spre analiză, în corelație cu etapele anterioare din cadrul capitolului.7.

Concluzii

Teza de doctorat intitulată „Contribuții la analiza proprietăților superficiale speciale ale unor materii prime farmaceutice” a abordat ca subiect principal importanța suprafețelor cu proprietăți superficiale deosebite, transpusă prin prisma temei de cercetare, respectiv caracterizarea materiilor prime farmaceutice.

Primele trei capitole constituie un *state of the art* al ariei științifice de interes. Atenția planează asupra **proprietăților superficiale speciale extreme** observate în mediul natural (superhidrofilia, superhidrofobia), modele în elaborarea regimurilor de udare teoretice. Sunt prezentate exemple ale stărilor de umectare, însoțite de imagini definitorii pentru aceste fenomene. Diverse interpretări matematice de actualitate, alături de concepte mai puțin exploatate în conexiune cu materiile prime farmaceutice și cu materialele folosite în domeniul medical, respectiv „geometria fractală” și „biomimetismul”, sunt instrumentele folosite pentru interpretarea originală a fenomenelor superficiale.

Puntea de legătură între proprietățile superficiale în sens general și cele corespunzătoare pulberilor în sens particular, s-a realizat prin intermediul formațiunilor cu un comportament superhidrofob - *liquid marbles*. Aceste structuri cu proprietăți inedite sunt prezentate pe larg în partea teoretică a lucrării de doctorat.

Partea de contribuții personale aduce ca element de noutate includerea liquid marbles în formularea unor sisteme farmaceutice mai puțin populare, urmând un set de parametri critici de calitate și principiile QbD.

Capitolele de cercetări personale includ analize de preformulare și formulare farmaceutică, având următoarele obiective:

- elaborarea unei metode adaptate de determinare a unghiului de contact al pulberilor farmaceutice;
- includerea pulberilor în diverse formulări farmaceutice, în funcție de gradul de umectare determinat;
- analiza formulărilor propuse, în vederea stabilirii parametrilor optimi de obținere a produselor farmaceutice inovative, respectând principiile QbD.

Punctul final al investigațiilor desfășurate etapizat în capitolele 4-8 este reprezentat de propunerea **unghiului de contact**, respectiv a **unghiului de contact aparent**, a **coeficientului de rugozitate** și a **dimensiunii fractale**, drept parametri critici de calitate în procesele de preformulare farmaceutică.

Teza de doctorat prezintă o metodologie adaptată de determinare a unghiului de contact, elaborată în cadrul laboratorului de cercetare al Disciplinei de Chimie Fizică și Coloidală. Sunt conturate etapele analizei desfășurate folosind goniometrul CAM 101 KSV Instruments, alături de parametri setați și condițiile de lucru. Această metodologie este aplicată tuturor tipurilor de pulbere analizate în vederea stabilirii gradului de umectare.

Studiile sunt direcționate de rezultatele obținute, fiind alese formulările corespunzătoare pentru includerea pulberilor analizate, respectând astfel conceptul de proiectare a calității produsului finit, în decursul obținerii acestuia.

Etapele efective ale părții de cercetări experimentale decurg după cum urmează:

1. Pulberi potențial hidrofile de drojdii de bere (*Saccharomyces cerevisiae*) au constituit obiectul primei etape de analiză. Au fost determinate valori ale unghiului de contact cuprinse între 22,05° și 49,60°, pentru drojdiile de bere cultivate pe substraturi cu surse diferite de carbon (zaharoză, melasă și glucoză), în condiții de temperatură variate (-40°C, -30°C, -20°C, -10°C, 0°C) și uscate prin procese de atomizare, respectiv liofilizare.

În acord cu principiile QbD, gradul de umectare a fost considerat atribut critic de calitate în vederea formulării unor suspensii cu nutraceutice, conținând sorturile de drojdii de bere analizate. Formularea acestor suspensii a fost una simplă și eficientă din punct de vedere economic, aleasă în vederea menținerii calității, precum și a stabilității cinetice și agregative. Indicele de sedimentare, gradul de floculare și redispersabilitatea au constituit indicatori direcți ai **stabilității cinetice**, iar flocularea controlată, a fost aleasă drept evaluator al **stabilității agregative**.

Cultivarea drojdiilor de bere pe substrat de **zaharoză** și uscarea prin **liofilizare** au fost alese ca urmare a investigării atributelor critice de calitate a suspensiilor cu nutraceutice.

În continuare, drojdiile de bere optimizate au fost amestecate cu *drojdie de bere activă* și cu *drojdie de bere inactivă*, în total fiind supuse analizei 14 amestecuri. Au fost urmate aceleași protocoale pentru determinarea gradului de umectare și pentru elaborarea suspensiilor omoloage, relevând tot un caracter hidrofil pronunțat. Condiția limitativă

obținerii unor suspensii adecvate cu drojdie de bere, a fost îndeplinită, iar caracteristicile de calitate ale suspensiilor s-au menținut.

Se poate aprecia că formulările propuse au constituit un **model de proiectare pentru suspensii cu nutraceutice**, destinate suplimentării hranei la animalele rumegătoare tinere. De asemenea, au fost stabiliți **parametri critici de calitate** (CQAs) necesari proiectării ulterioare a unor formulări farmaceutice adecvate (ex. suspensii), care să respecte criteriile QbD.

2. Pulberi hidrofobe au reprezentat obiectul de analiză al următoarei etape de cercetare. Acestea au aparținut unor substanțe medicamentoase cu acțiune antiinflamatorie: acid salicilic, acid niflumic, ketoprofen, fenilbutazonă, indometacin, *Lycopodium*. Metodologia de investigare a acestora a urmat același model cu cel aplicat pulberilor hidrofile. Valoarea cea mai mare a unghiului de contact și implicit gradul cel mai scăzut de umectare a fost înregistrat în cazul pulberii de ketoprofen: $CA_{apă}(^{\circ})=127,35^{\circ}$, respectiv $CA_{glicerol}(^{\circ})=129,69^{\circ}$,

3. Noutatea studiului experimental a fost reprezentată de obținerea formațiunilor **liquid marbles**, posibilă datorită caracterului hidrofob al pulberilor, ce s-au constituit ca înveliș al acestora.

A fost elaborată o **metodologie proprie de obținere** a liquid marbles, alături de o analiză microscopică a învelișului în vederea reliefării particularităților arhitecturale.

Unghiurile de contact aparente ($CA^{*}(^{\circ})$) au fost calculate pentru fiecare tip de *liquid marbles*, împreună cu parametrii cantitativi corespunzători, (L-lungimea liniei de contact aparentă liquid marble-suport solid (mm), H-înălțime (mm), V-volum (μL), A-aria de contact cu suportul (mm^2)), ca descriptori ai calității formațiunilor obținute. Aceste determinări au urmat o metodologie elaborată în cadrul laboratorului de cercetare al Disciplinei de Chimie Fizică și Coloidală. Aceasta s-a dovedit eficientă ca adaptare a procedurii propuse la evaluarea pulberilor și constituie un model pentru investigații viitoare ale liquid marbles, sau a unor sisteme similare.

Cercetarea proprietăților superficiale a liquid marbles reprezintă un element de noutate, confirmând pentru cazul particular al pulberilor studiate, un caracter accentuat hidrofob al acestora și o comportare de tip superhidrofob a liquid marbles: valorile evident mai mici ale unghiurilor de contact $CA(^{\circ})$ comparativ cu cele ale unghiurilor aparente

CA^{*}(°). Astfel, acești indici sunt considerați parametri critici de calitate propuși pentru studii de preformulare farmaceutică.

4. Indicatorii cheie ai umectării CA(°) și CA^{*}(°) tratați împreună cu **elemente de geometrie fractală**-coeficient de rugozitate (r), dimensiune fractală (D), în scopul stabilirii unor corelații constituie încă un element de originalitate al tezei.

Cercetările personale au demonstrat relația de inversă proporționalitate a coeficientului de rugozitate (r) și dimensiunii fractale (D) cu valorile CA(°) și CA^{*}(°). Rezultatele au fost obținute folosind un model de calcul aplicat tuturor pulberilor analizate. Este deschisă poarta spre aplicarea acestor concepte interconectate pentru orice tip de pulbere farmaceutică.

5. Emulsiile tip Pickering sunt formulări moderne propuse de teza de doctorat ca metodă de stabilizare a formațiunilor liquid marbles, constituite ca fază internă complexă. Tehnica de obținere a acestor sisteme disperse respectă rigorile QbD prin menținerea stabilității în timp a structurilor liquid marbles, respectiv a integrității și mobilității acestora și constituie, alături de formularea aleasă, elemente de originalitate pentru prezenta lucrare.

Prin urmare, teza de doctorat a realizat cu succes optimizarea ca **parametri critici de calitate**-unghi de contact (CA(°)), unghi de contact aparent (CA^{*}(°)), corespunzători pulberilor propuse ca materii prime farmaceutice de analizat și respectiv liquid marbles omoloage. Aceste obiective au fost atinse aplicând o metodologie originală de caracterizare din punct de vedere al proprietăților superficiale a materiilor prime.

Un alt obiectiv atins în lucrarea de doctorat a fost stabilirea unor parametri critici de calitate, în plus față de cei cunoscuți, anume **factorul de rugozitate** și **dimensiunea fractală**, aferenți etapelor de preformulare farmaceutică a pulberilor ca materii prime.

Interpretarea fractală a gradului de umectare al pulberilor este una originală și constituie o punte de legătură între **factorul cheie descriptor al umectării** (unghiul de contact Young) și modul de transpunere al acestuia asupra formațiunilor superhidrofobe liquid marbles descrise cu ajutorul unghiul de contact aparent determinat cu ajutorul ecuației Wenzel. Analiza acestor proprietăți superficiale atribuite pulberilor ca materii prime, se dovedește de însemnătate aparte pentru etapele premergătoare proceselor de granulare și de comprimare.

De asemenea, au fost îndeplinite obiectivele propuse în ceea ce privește stabilirea criteriilor de elaborare ale unor formulări farmaceutice optime cu pulberi hidrofile de drojdii de bere (suspensii cu nutraceutice), respectiv cu pulberi hidrofobe având acțiuni antiinflamatoare (liquid marbles incluse în emulsii tip Pickering). În această direcție au fost utilizați parametri critici enumerați anterior, caracteristici evaluării gradului de umectare al pulberilor, alături de alți indicatori specifici sistemelor disperse (redispersabilitate, grad de floclare). Astfel, produsele finale au îndeplinit rigorile QbD, constituind formulări inovative, modele în design-ul unor produse farmaceutice cu formulări versatile.

Deschiderile cercetărilor experimentale desfășurate în cadrul tezei de doctorat intitulată „Contribuții la analiza proprietăților superficiale speciale ale unor materii prime farmaceutice”, includ utilizarea parametrului unghi de contact, nu doar ca descriptor cheie al umectării materiilor prime farmaceutice, în cadrul etapelor de granulare umedă, comprimare și formulare a dispersiilor solide, ci și implicit în prefigurarea mecanismelor de dizolvare din forme farmaceutice.

Bibliografie selectivă

1. Extrand, C. W., Origins of Wetting. *Langmuir* **2016**, 32 (31), 7697-7706. 10.1021/acs.langmuir.6b01935 <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b01935>.
2. Zhang, P.; Wang, S.; Wang, S.; Jiang, L., Superwetting surfaces under different media: Effects of surface topography on wettability. *Small* **2015**, 11 (16), 1939-1946. 10.1002/sml.201401869 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25504764>.
3. Wang, S.; Liu, K.; Yao, X.; Jiang, L., Bioinspired Surfaces with Superwettability: New Insight on Theory, Design, and Applications. *Chemical reviews* **2015**, 115 (16), 8230-93. 10.1021/cr400083y <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244444>.
4. Chou, T. H.; Hong, S. J.; Sheng, Y. J.; Tsao, H. K., Drops sitting on a tilted plate: Receding and advancing pinning. *Langmuir* **2012**, 28 (11), 5158-5166. 10.1021/la300257t <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22372858>.
5. Eral, H. B.; 't Mannetje, D. J. C. M.; Oh, J. M., Contact angle hysteresis: a review of fundamentals and applications. *Colloid and Polymer Science* **2012**, 291 (2), 247-260. 10.1007/s00396-012-2796-6.
6. Schwartz, A. M., The dynamics of contact angle phenomena. *Advances in Colloid and Interface Science* **1975**, 4 (4), 349-374. [https://doi.org/10.1016/0001-8686\(75\)85008-1](https://doi.org/10.1016/0001-8686(75)85008-1) <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0001868675850081>.
7. Alghunaim, A.; Kirdponpattara, S.; Zhang Newby, B.-m., *Techniques for determining contact angle and wettability of powders*. 2016; Vol. 287, p 201-215.
8. Bracco, G.; Holst, B., *Surface Sciences Techniques*. Springer Series in Surface Sciences. 2013; Vol. Chapter 1, Contact Angle and Wetting Properties, p 3-22. 10.1007/978-3-642-34243-1_1.9783642342424.

9. Lerk CF; Lagas M; Boelstra JP; P., B., Contact Angles Of Pharmaceutical Powders. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1977**, 66 (10), 1480-1481.
10. Tian, Y.; Su, B.; Jiang, L., Interfacial Material System Exhibiting Superwettability. *Advanced Materials* **2014**, 26 (40), 6872-6897. 10.1002/adma.201400883 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25042795>.
11. Mandelbrot, B. B., *The Fractal Geometry of Nature*. 1983; Vol. 51, p 286-286.9788578110796. <http://link.aip.org/link/?AJP/51/286/1&Agg=doi>.
12. Mandelbrot, B., Self-affine fractals and the fractal dimension. *Physica Scripta* **1985**, 32, 257-260.
13. Nurujjaman, M., *A Review of Fractals Properties: Mathematical Approach*. 2017; Vol. 5, p 98.
14. Webb, H. K.; Crawford, R. J.; Ivanova, E. P., Wettability of natural superhydrophobic surfaces. *Adv Colloid Interface Sci* **2014**, 210, 58-64. 10.1016/j.cis.2014.01.020 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24556235>.
15. Darmanin, T.; Guittard, F., Superhydrophobic and superoleophobic properties in nature. *Materials Today* **2015**, 18 (5), 273-285. 10.1016/j.mattod.2015.01.001.
16. Erlangung, Z.; Deng, X., Fabrication and applications of superhydrophobic and superamphiphobic surface. **2013**, 1-118.
17. Fadeeva, E.; Chichkov, B., Biomimetic Liquid-Repellent Surfaces by Ultrafast Laser Processing. *Applied Sciences* **2018**, 8 (9), 1424. 10.3390/app8091424.
18. Gregorcic, P.; Conradi, M.; Hribar, L.; Hocevar, M., Long-Term Influence of Laser-Processing Parameters on (Super)hydrophobicity Development and Stability of Stainless-Steel Surfaces. *Materials (Basel, Switzerland)* **2018**, 11 (11). 10.3390/ma11112240 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30423878>.
19. Mahadevan, L.; Pomeau, Y., Rolling droplets. *Physics of Fluids* **1999**, 11 (9), 2449-2453. 10.1063/1.870107 <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.870107>.
20. Aussillous, P.; Quéré, D., Liquid marbles. *Nature* **2001**, 411 (6840), 924-927. 10.1038/35082026 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11418851>.
21. Eshtiaghi, N.; Liu, J. J. S.; Hapgood, K. P., Formation of hollow granules from liquid marbles: Small scale experiments. *Powder Technology* **2010**, 197 (3), 184-195. 10.1016/j.powtec.2009.09.013 <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2009.09.013>.
22. Corrêa-Filho, L.; Moldão-Martins, M.; Alves, V., Advances in the Application of Microcapsules as Carriers of Functional Compounds for Food Products. *Applied Sciences* **2019**, 9 (3), 571. 10.3390/app9030571.
23. Pickering, S. U., Pickering: Emulsions. *J. Chem. Soc.* **1907**, 91 (0), 2001-2021. 10.1039/ct9079102001.
24. Arbatan, T.; Li, L.; Tian, J.; Shen, W., Liquid marbles as micro-bioreactors for rapid blood typing. *Advanced Healthcare Materials* **2012**, 1 (1), 80-83. 10.1002/adhm.201100016 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23184689>.
25. Arbatan, T.; Al-Abboodi, A.; Sarvi, F.; Chan, P. P. Y.; Shen, W., Tumor inside a pearl drop. *Advanced Healthcare Materials* **2012**, 1 (4), 467-469. 10.1002/adhm.201200050 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23184778>.
26. Miao, Y.-E.; Lee, H. K.; Chew, W. S.; Phang, I. Y.; Liu, T.; Ling, X. Y., Catalytic liquid marbles: Ag nanowire-based miniature reactors for highly efficient degradation of methylene blue. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (44), 5923-5926. 10.1039/C4CC01949K <http://xlink.rsc.org/?DOI=C4CC01949K>.
27. Xue, Y.; Wang, H.; Zhao, Y.; Dai, L.; Feng, L.; Wang, X.; Lin, T., Magnetic liquid marbles: A "precise" miniature reactor. *Advanced Materials* **2010**, 22 (43), 1-5. 10.1002/adma.201001898 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20809512>.

28. Draper, T. C.; Fullarton, C.; Phillips, N.; de Lacy Costello, B. P. J.; Adamatzky, A. In *Mechanical Sequential Counting with Liquid Marbles*, Cham, Springer International Publishing: Cham, 2018; pp 59-71.
29. Zeng, Q., Size matching effect on Wenzel wetting on fractal surfaces. *Results in Physics* **2018**, 10, 588-593. <https://doi.org/10.1016/j.rinp.2018.07.010>
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211379718313974>.

Diseminarea rezultatelor de cercetare

Rezultatele prezentate în cadrul acestei teze de doctorat s-au materializat în 2 articole publicate în reviste internaționale cotate ISI, 1 articol publicat în publicație națională cotată BDI, precum și într-un capitol de carte publicat internațional. O parte din datele cumulate în decursul anilor de studiu doctoral au fost prezentate la manifestării științifice naționale, care vor fi prezentate în continuare.

Lucrări publicate pe tema tezei de doctorat

Avrămescu, R. E.; Ghica, M. V.; Dinu-Pîrvu, C.; Prisada, R.; Popa, L., Superhydrophobic Natural and Artificial Surfaces-A Structural Approach. *Materials (Basel, Switzerland)* **2018**, 11 (5). 10.3390/ma11050866 **IF (2018): 2,654**; nr. citări: 11, nr. vizualizări: 1430, nr. descărcări: 1586, WOS:000434711700216, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29789488>.

Avrămescu, R.-E.; Ghica, M.-V.; Dinu-Pîrvu, C.; Udeanu, D.; Popa, L., Liquid Marbles: From Industrial to Medical Applications. *Molecules* **2018**, 23 (5). 10.3390/molecules23051120 , **IF (2018): 2,861**; nr. citări: 6, nr. vizualizări: 1056, nr. descărcări: 1443, WOS:000435204000135, <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/5/1120/html>

Avrămescu R. E., G. M. V., Dinu-Pîrvu C., Popa L., *Small scale manufacturing of anti-inflammatory powder-covered liquid marbles. An experimental approach on designing Pickering-like emulsions for topical application* Studia Universitatis "Vasile Goldiș", Seria Științele Vieții **2018**, 28 (3), 144-151, ISSN 1584-2363, e-ISSN 1842-7863. <http://www.studiauniversitatis.ro/pdf/28-2018/28-3-2018/Art.%205.%20Small%20scale%20manufacturing%20of%20antiinflammatory%20powdercovered%20liquid%20marbles.%20An%20experimental%20approach%20on%20designing%20Pickering-like%20emulsions%20for%20topical%20application.pdf>

Dinu-Pîrvu C E; **Avrămescu R E**; Ghica M V; L., P., Natural and Artificial Superwetable Surface-Superficial Phenomena: An Extreme Wettability Scenario. In *Wettability and Interfacial Phenomena - Implications for Material Processing*, IntechOpen: 2019; nr. descărcări: 160, <https://www.intechopen.com/online-first/natural-and-artificial-superwetable-surfaces-superficial-phenomena-an-extreme-wettability-scenario>

Lucrări prezentate la manifestările științifice naționale

L. Popa, M.V. Ghica, C.E. Dinu-Pîrvu, **R. Avramescu**, *Potențialul zeta critic și constanta Hamaker – parametri importanți în definirea profilului de calitate a unui produs țintă, utilizați la proiectarea și evaluarea suspensiilor farmaceutice*, lucrare poster (ID 170) prezentată la Congresul Național de Farmacie din România (CNFR), ediția a XVI-a, București, 28 septembrie-1 octombrie 2016, volum de rezumate, p. 244, ISSN 2537-2823

R. Avrămescu, L. Popa, M. V. Ghica, C. Dinu-Pîrvu, *Formation of liquid marbles from hydrophobic powders-an experimental approach*, Young Investigator Competition, Excelency Award, Congresul Universității de Medicină și Farmacie Carol Davila, București, 29-31 mai 2017, Supliment Maedica - a Journal of Clinical Medicine, Vol.12, 2017, p. 13, ISSN 2501-6903.

M.V. Ghica, L. Popa, I.D. Bărbulescu, M.G. Albu Kaya, R. Teodorescu, R.N. Negrilă, **R. Avrămescu**, C. Mihai, M. Frîncu, C. Dumitrache, S.I. Marinescu, V. Tudor, A. Cîrîc, M. Begea, *Primary analysis of brewing yeast biomass powder for suspensions formulation*, lucrare poster și prezentare orală 20th Romanian International Conference on Chemistry and Chemical Engineering (RICCCE), Poiana Brașov, Romania, 6-9 Septembrie 2017

R. Avrămescu, L. Popa, M. V. Ghica, C. Dinu-Pîrvu, *Liquid marbles as cosmeceuticals. A fractal interpretation*, lucrare poster, Congresului UMF 2018, București, Ediția a VI-a, 7-9 iunie 2018, Supliment Maedica - a Journal of Clinical Medicine, Vol.13, 2018, p. 25, ISSN 2501-6903.

L. Popa, M. V. Ghica, C. Dinu-Pîrvu, V. Anuța, R. Prisada, **R. Avrămescu**, - *Caracteristici de suprafață ale unor materiale și produse farmaceutice. Abordări interdisciplinare*, prezentare/comunicare orală, Congresul Național de Farmacie din România, Ediția a VII-a, București, 26-29 septembrie 2018, volum de rezumate, p. 174, ISSN 2537-2823

R.E. Avramescu, L. Popa, M.V. Ghica, C.E. Dinu-Pîrvu, V. Anuța, R. Prisada, *Noi sisteme de cedare a agenților antiinflamatori: de la liquid marbles la emulsii tip Pickering*, lucrare comunicare orală (ID 135) prezentată la Congresul Național de Farmacie din România (CNFR), ediția a XVI-a, București, 26-29 septembrie 2018, volum de rezumate, p. 174, ISSN 2537-2823.

Dudilă Alexandru, **Avrămescu Roxana**, Coordonatori științifici: Prof. Dr. L. Popa, Asist. Drd. B.M. Gălbinașu, Conf. Dr. M.V. Ghica, *Metode de evaluare a contracției de polimerizare. Aplicații la rășini compozite fotopolimerizabile dentare*, lucrare prezentată la Sesiunea de Comunicări Științifice Studențești, ediția a XIV-a, București, 8-9 mai 2014 – Mențiune.