

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA" din BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE**



TEZĂ DE DOCTORAT

**FORMULAREA UNOR SISTEME INTELIGENTE
UTILIZATE ÎN AFECȚIUNI NEOPLAZICE CUTANATE**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. DINU-PÎRVU CRISTINA ELENA

Student-doctorand:

COCOȘ FLORENTINA-IULIANA

Cuprins

Lista cu lucrările științifice publicate	6
Lista Abrevierilor	8
Introducere	11
Capitolul 1. Cancerul de piele	17
1.1 Generalități	17
1.2 Factori de risc	17
1.2.1 Factori biologici	17
1.2.2 Factorii non-biologici	19
1.3 Terapia cancerului de piele	21
1.3.1 Carcinomul bazocelular	21
1.3.2 Carcinomul cu celule scuamoase	21
1.3.3 Melanomul	22
Capitolul 2. Taxani	23
2.1 Izolarea și sinteza taxanilor	24
2.2 Mecanismul de acțiune	25
2.3 Utilizarea clinică a taxanilor	26
Capitolul 3. Nanostructuri lipidice folosite în tratamentul cancerului de piele	28
3.1 Nanovezicule	28
3.1.1 Lipozomi	28
3.1.2 Niozomi	31
3.1.3 Transferozomi	32
3.1.4 Etozomi	34

3.2 Nanoparticule solide lipidice (SLN)	36
3.3 Transportori lipidici nanostructurați	37
Capitolul 4. Ipoteze de lucru si obiective generale	40
Capitolul 5. Dezvoltarea și evaluarea transportorilor lipidici nanostructurați cu docetaxel pentru terapia cancerului de piele	42
5.1 Introducere	42
5.2 Materiale și metode	46
5.2.1 Materiale	46
5.2.2 Selecția lipidelor și surfactanților	47
5.2.3 Dozarea docetaxelului	48
5.2.4 Prepararea NLC-urilor cu docetaxel	49
5.2.5 Design-ul experimental	50
5.2.6 Caracterizarea NLC-urilor	52
5.2.7 Testarea biologică in vitro	55
5.3 Rezultate și discuții	57
5.3.1 Analiza cantitativă a docetaxel	57
5.3.2 Selecția lipidelor și surfactanților	57
5.3.3 Design-ul experimental	60
5.3.4 Caracterizarea formulării NLC optimizate	68
5.3.5 Testarea biologică in vitro	78
5.3.6 Aspecte de aplicabilitate clinică și industrială	87
5.4 Concluzii	89
Capitolul 6. Optimizarea transferozomilor cu docetaxel: o abordare “Quality-by-Design” pentru o eliberare transdermică îmbunătățită	90

6.1. Introducere	90
6.2. Materiale și metode	92
6.2.1. Materiale	92
6.2.2. Prepararea transferozomilor	92
6.2.3. Design-ul experimental	93
6.2.4. Experimente One Factor At a Time (OFAT)	95
6.2.5. Prepararea gelului transferozomal	95
6.2.6. Caracterizarea transferozomilor	96
6.2.7. Teste pe culturi celulare	98
6.2.8. Caracterizarea gelului transferozomal	100
6.3. Rezultate și discuții	101
6.3.1. Design-ul experimental	101
6.3.2. Variația câte unui factor pe rând (OFAT)	110
6.3.3. Caracterizarea formulării transferozomale optimizate	112
6.3.4. Teste in vitro	115
6.3.5. Caracterizarea gelului transferozomal	126
6.4. Concluzii	130
Concluzii finale	132
Bibliografie	135

Cancerul de piele este una dintre cele mai frecvent diagnosticate neoplazii la nivel global, cu o creștere semnificativă a incidenței în ultimele decenii. Această afecțiune, clasificată în principal în melanom și non-melanom, reprezintă o provocare majoră pentru sănătatea publică. Melanomul este recunoscut pentru agresivitatea și potențialul său metastatic ridicat, în timp ce formele de cancer de piele non-melanom, deși mai puțin letale, sunt mult mai frecvente și pot afecta semnificativ calitatea vieții pacienților. Printre principalii factori de risc se numără expunerea excesivă la radiațiile ultraviolete, predispozițiile genetice și factorii de mediu. În acest context, prevenția este esențială, dar dezvoltarea unor tratamente eficiente rămâne o prioritate în cercetarea medicală.

Taxanii, precum docetaxelul și paclitaxelul, au revoluționat tratamentele oncologice datorită mecanismului lor unic de acțiune, care implică stabilizarea microtubulilor celulari, inhibând diviziunea celulară și inducând apoptoza celulelor tumorale. Aceste substanțe au fost implementate cu succes în tratamentul diverselor tipuri de cancer, inclusiv cancerul de sân, prostată și plămâni. Totuși, utilizarea lor este limitată de solubilitatea scăzută în apă și toxicitatea sistemică ridicată, subliniind necesitatea inovației în formularea farmaceutică. Astfel, minimizarea efectelor adverse sistemice și îmbunătățirea biodisponibilității constituie obiective majore ale cercetării farmaceutice actuale.

Progresele din domeniul nanotehnologiei au deschis noi perspective în optimizarea eliberării ingredientelor farmaceutice active complexe, precum taxanii. Structurile lipidice nanometrice, precum transportorii lipidici nanostructurați (NLC) și transferozomii, au demonstrat capacitatea de a crește permeabilitatea și biodisponibilitatea substanțelor active, în special în aplicațiile topice. Aceste sisteme permit o penetrare eficientă a barierei stratum corneum, asigurând o eliberare controlată și prelungită a medicamentelor direct la locul tumoral. În cazul cancerului de piele, utilizarea acestor tehnologii ar putea revoluționa abordările terapeutice, oferind tratamente mai direcționate și cu efecte adverse reduse.

Această teză de doctorat este structurată în două secțiuni majore: una general-teoretică și una dedicată contribuțiilor personale.

Partea general-teoretică este organizată în trei capitole care abordează subiecte esențiale legate de tratamentul cancerului de piele prin utilizarea nanotehnologiilor pentru administrarea ingredientelor farmaceutice cu solubilitate redusă în apă, creșterea eficienței

terapeutice prin utilizarea unor doze mai mici și reducerea efectelor adverse sistemice prin țintirea precisă a medicamentelor. Aceste aspecte sunt cruciale pentru îmbunătățirea calității vieții pacienților oncologici și creșterea complianței la tratament.

Capitolul 1 oferă o revizuire amplă asupra cancerului de piele, una dintre cele mai frecvente și periculoase afecțiuni dermatologice, subliniind creșterea alarmantă a incidenței la nivel global. Sunt discutate principalele tipuri de cancer de piele, precum melanomul și non-melanomul (carcinomul bazocelular și carcinomul scuamos), alături de factorii de risc majori, incluzând predispozițiile genetice și expunerea la radiații ultraviolete. De asemenea, sunt analizate opțiunile terapeutice disponibile, de la intervenții chirurgicale și radioterapie până la terapii inovatoare, precum terapia fotodinamică și aplicațiile topice, subliniind atât beneficiile, cât și limitările acestora.

Capitolul 2 explorează utilizarea taxanilor, în special paclitaxel și docetaxel, care au devenit tratamente standard pentru diverse tipuri de cancer datorită capacității lor de a stabiliza microtubulii celulare și de a inhiba diviziunea celulară. În ciuda eficienței lor, solubilitatea scăzută în apă și efectele adverse sistemice limitează utilizarea acestor agenți, impunând dezvoltarea de noi strategii de formulare farmaceutică. Acest capitol examinează, de asemenea, provocările clinice asociate utilizării taxanilor, cum ar fi toxicitățile hematologice și neurologice, și modul în care inovațiile farmaceutice pot contribui la reducerea acestor riscuri prin îmbunătățirea profilului de solubilitate și siguranță.

Capitolul 3 se concentrează pe utilizarea nanotehnologiilor, în special a nanostructurilor lipidice, pentru dezvoltarea unor formulări farmaceutice inovatoare destinate tratamentului cancerului de piele. Integrarea taxanilor, precum docetaxelul, în nanostructuri lipidice, cum ar fi transportorii lipidici nanostructurați (NLC-uri) și transferezomii, oferă o soluție promițătoare pentru îmbunătățirea stabilității și biodisponibilității acestor agenți terapeutici. Aceste formulări permit o eliberare controlată și prelungită a medicamentului la locul tumoral, protejând în același timp țesuturile sănătoase și reducând efectele adverse sistemice. Capitolul discută, de asemenea, provocările tehnice întâlnite în dezvoltarea acestor formulări și beneficiile potențiale ale aplicării lor transdermice în oncologie, deschizând noi perspective pentru terapii mai sigure și mai eficiente în tratamentul cancerului de piele.

Această structură permite o abordare cuprinzătoare a subiectului, oferind o analiză teoretică detaliată și propunând soluții inovatoare pentru provocările curente în tratamentul cancerului de piele.

Partea de contribuții personale este structurată în capitolele 4-6, acestea reprezentând nucleul cercetării experimentale din cadrul tezei.

Capitolul 4 prezintă ipotezele de lucru și obiectivele generale ale tezei, care stabilesc direcțiile esențiale ale investigațiilor desfășurate.

Capitolul 5 este dedicat dezvoltării și evaluării nanoparticulelor lipidice încărcate cu docetaxel pentru tratamentul cancerului de piele. Utilizând principiile **Quality by Design**, au fost identificați parametri critici care influențează rezultatele urmărite, cum ar fi stabilitatea și proprietățile fizico-chimice ale nanostructurilor formulate. Experimentele riguroase au evaluat performanța acestor sisteme nanostructurate, cu accent pe eficiența de încapsulare și eliberarea controlată a substanțelor active. În acest context, au fost testate formulări avansate menite să optimizeze biodisponibilitatea medicamentelor cu solubilitate redusă, fiind studiate și interacțiunile moleculare dintre componentele nanostructurilor și substanțele active încapsulate. Studiile de eliberare controlată au fost completate de analize analitice precise, cum ar fi cromatografia lichidă de înaltă performanță, pentru a cuantifica eficacitatea sistemelor propuse. Caracterizarea detaliată a proprietăților acestor sisteme a inclus analize fizico-chimice complexe, cum ar fi microscopia electronică și alte tehnici avansate de analiză structurală a nanomaterialelor. Capitolul subliniază potențialul acestor tehnologii inovative în îmbunătățirea administrării și eficienței terapeutice a medicamentelor, contribuind astfel la dezvoltarea unor tratamente mai eficiente și mai sigure.

Capitolul 6 se axează pe optimizarea transferozomilor încărcăți cu docetaxel, pentru a îmbunătăți eliberarea transdermică a acestui agent antineoplazic. Design-ul experimental a fost utilizat pentru a identifica și optimiza parametri cheie, cum ar fi dimensiunea particulelor, potențialul zeta și eficiența de încapsulare, aceștia fiind esențiali pentru dezvoltarea unui sistem de eliberare capabil să maximizeze retenția dermică și să reducă efectele secundare sistemice. Structurile obținute au fost analizate din punct de vedere structural și au fost evaluate pentru citotoxicitatea selectivă asupra celulelor de

melanom, comparativ cu viabilitatea celulelor normale ombilicale, demonstrând astfel potențialul terapeutic al formulărilor de a ținti celulele canceroase într-un mod eficient.

Studiile incluse în această secțiune au investigat, de asemenea, comportamentul reologic și permeația in vitro, pentru a determina mecanismul de eliberare a docetaxelului din transferozomii încorporați într-un hidrogel. Această cercetare a vizat obținerea, optimizarea și caracterizarea detaliată a două tipuri de formulări farmaceutice destinate tratamentului cancerului de piele: transportori lipidici nanostructurați (NLC-uri) și transferozomi, ambele încărcate cu docetaxel. Aplicând metodologii riguroase de design experimental și metoda One-Factor-At-a-Time, au fost identificați parametrii esențiali care influențează caracteristici precum dimensiunea particulelor, potențialul zeta, eficiența de încapsulare și randamentul după filtrare, factori critici pentru dezvoltarea unor sisteme de administrare sigure și eficiente pentru utilizarea clinică. Această abordare sistematică a permis selectarea formulărilor cu performanțe optime, validate prin caracteristicile fizico-chimice obținute.

Studiile experimentale au confirmat consistența dimensiunilor particulelor și morfologia bine definită a formulărilor optimizate, subliniind potențialul acestora pentru avansarea către testele clinice. Analizele de difracție a razelor X și tehnicile de imagistică avansată, precum microscopia electronică de scanare (SEM) și crio-microscopia electronică de transmisie (crio-TEM), au confirmat integritatea și structura optimă a formulărilor, demonstrând robustețea procesului de fabricație. Studiile cinetice ale eliberării in vitro au arătat că ambele tipuri de formulări, transferozomii și NLC-urile, pot asigura o eliberare susținută a docetaxelului, menținând concentrații terapeutice eficiente în straturile pielii, amplificând astfel efectul antitumoral fără a afecta celulele sănătoase.

Un aspect central al cercetării a fost evaluarea detaliată a eficacității acestor formulări asupra celulelor canceroase, cu o atenție deosebită asupra minimizării impactului asupra celulelor normale. Rezultatele experimentale au arătat că ambele sisteme de administrare exercită un efect citotoxic puternic și selectiv asupra celulelor de melanom SK-MEL-24, subliniind potențialul lor terapeutic semnificativ în tratamentul țintit al cancerului de piele. Transferozomii și NLC-urile au dovedit capacitatea de a menține concentrații terapeutice eficiente de docetaxel la nivel local, amplificând efectul antitumoral prin inhibarea proliferării celulelor canceroase și facilitarea apoptozei, contribuind la reducerea masei tumorale.

Un rezultat notabil al cercetării a fost impactul minim asupra celulelor normale HUVEC, demonstrând selectivitatea ridicată a formulărilor. În timp ce administrarea sistemică a docetaxelului este frecvent asociată cu toxicitate severă, utilizarea acestor sisteme de administrare țintită a redus semnificativ efectele adverse asupra celulelor sănătoase. Această selectivitate remarcabilă susține potențialul acestor formulări de a oferi o paletă terapeutică extinsă și un profil de siguranță îmbunătățit, aspect esențial pentru adoptarea lor în practica clinică.

Structura specifică a transferozomilor și NLC-urilor nu doar îmbunătățește eficacitatea terapeutică, ci și tolerabilitatea tratamentului, reducând riscul de efecte adverse asociate terapiilor oncologice convenționale. Această caracteristică esențială crește confortul pacientului și aderența la tratament, factori critici pentru succesul pe termen lung al terapiei.

În concluzie, studiile efectuate demonstrează că formulările de transferozomi și NLC-uri încărcate cu docetaxel au un potențial considerabil în avansarea tratamentelor pentru cancerul de piele. Comparativ, NLC-urile au prezentat o eficiență ridicată de încapsulare (peste 90%) și o eliberare susținută a docetaxelului timp de aproximativ 48 de ore, aspecte care le conferă un avantaj terapeutic semnificativ. Aceste formulări nu doar inhibă proliferarea celulelor canceroase, dar asigură și protecția țesuturilor sănătoase, deschizând noi oportunități pentru terapii mai sigure și mai eficiente în oncologia dermatologică.

Metodele utilizate pentru prepararea acestor formulări sunt ușor scalabile, sugerând o aplicabilitate industrială promițătoare și o cale eficientă pentru producția la scară largă. Aplicarea transdermică, cu expunere sistemică minimizată, poate facilita aprobarea reglementară accelerată și poate fi ușor acceptată de pacienți datorită naturii non-invazive și a profilului redus de efecte secundare.

Rezultatele acestei cercetări subliniază potențialul formulărilor de gel transferozomal și NLC-uri încărcate cu docetaxel pentru optimizarea tratamentelor cancerului de piele, justificând continuarea investigațiilor preclinice și clinice.

Bibliografie selectivă

- Khan NH, Mir M, Qian L, Baloch M, Ali Khan MF, Rehman A-u, et al. Skin cancer biology and barriers to treatment: Recent applications of polymeric micro/nanostructures. *Journal of Advanced Research*. 2022;36:223-47.
- Leiter U, Keim U, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. In: Reichrath J, editor. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 123-39.
- An S, Kim K, Moon S, Ko K-P, Kim I, Lee JE, et al. Indoor Tanning and the Risk of Overall and Early-Onset Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* [Internet]. 2021; 13(23).
- Feller L, Khammissa RAG, Kramer B, Altini M, Lemmer J. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face. *Head & Face Medicine*. 2016;12(1):11.
- Dinu-Pirvu CE, Cocos FI, Anuta V, Ghica MV, Popa L. Plant Secondary Metabolites: Natural Compounds as Cosmetic Ingredients and Their Potential Activity in Skin Cancer. In: Sharma AK, Sharma A, editors. *Plant Secondary Metabolites: Physico-Chemical Properties and Therapeutic Applications*. Singapore: Springer Nature Singapore; 2022. p. 121-39.
- Dawes SM, Tsai S, Gittleman H, Barnholtz-Sloan JS, Bordeaux JS. Racial disparities in melanoma survival. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(5):983-91.
- Wu S, Cho E, Li W-Q, Weinstock MA, Han J, Qureshi AA. History of Severe Sunburn and Risk of Skin Cancer Among Women and Men in 2 Prospective Cohort Studies. *American Journal of Epidemiology*. 2016;183(9):824-33.
- Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatol Clin*. 2019;37(1):83-94.
- Yeung H Fau - Balakrishnan V, Balakrishnan V Fau - Luk KMH, Luk Kmh Fau - Chen SC, Chen SC. Risk of Skin Cancers in Older Persons Living With HIV: A Systematic Review. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2019;30(1)(1552-6917 (Electronic)).
- Chang AY, Doiron P, Maurer T. Cutaneous malignancies in HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(1):57-62.

- Rollison Dana E, Viarisio D, Amorrortu Rossybelle P, Gheit T, Tommasino M. An Emerging Issue in Oncogenic Virology: the Role of Beta Human Papillomavirus Types in the Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Journal of Virology*. 2019;93(7):10.1128/jvi.01003-18.
- Nichols AJ, Gonzalez A, Clark ES, Khan WN, Rosen AC, Guzman W, et al. Combined Systemic and Intratumoral Administration of Human Papillomavirus Vaccine to Treat Multiple Cutaneous Basaloid Squamous Cell Carcinomas. *JAMA Dermatology*. 2018;154(8):927-30.
- John V, Ana MSM. Ocular surface biopsies of patients with xeroderma pigmentosum in the United Kingdom: a retrospective observational case series. *British Journal of Ophthalmology*. 2021;105(9):1222.
- Lova Navarro M, Vera Casaño A Fau - Benito López C, Benito López C Fau - Fernández Ballesteros MD, Fernández Ballesteros Md Fau - Godoy Díaz DJ, Godoy Díaz Dj Fau - Crespo Erchiga A, Crespo Erchiga A Fau - Romero Brufau S, et al. Transient neonatal zinc deficiency due to a new autosomal dominant mutation in gene SLC30A2 (ZnT-2). *Pediatric dermatology*. 2014;31(2)(1525-1470 (Electronic)):251-2.
- Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2017;36(1):77-90.
- Shay JW. Role of Telomeres and Telomerase in Aging and Cancer. *Cancer Discov*. 2016;6(6):584-93.
- Boscolo-Rizzo P, Da Mosto MC, Rampazzo E, Giunco S, Del Mistro A, Menegaldo A, et al. Telomeres and telomerase in head and neck squamous cell carcinoma: from pathogenesis to clinical implications. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2016;35(3):457-74.
- Flies EJ, Mavoa S, Zosky GR, Mantzioris E, Williams C, Eri R, et al. Urban-associated diseases: Candidate diseases, environmental risk factors, and a path forward. *Environment International*. 2019;133:105187.
- Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze HJ, Elsner P, Drexler H, et al. Is ultraviolet exposure acquired at work the most important risk factor for cutaneous squamous cell carcinoma? Results of the population-based case-control study FB-181. *British Journal of Dermatology*. 2018;178(2):462-72.

- Loras A, Gil-Barrachina M, Marqués-Torrejón MÁ, Perez-Pastor G, Martinez-Cadenas C. UV-Induced Somatic Mutations Driving Clonal Evolution in Healthy Skin, Nevus, and Cutaneous Melanoma. *Life* [Internet]. 2022; 12(9).
- Downs NJ, Axelsen T, Schouten P, Igoe DP, Parisi AV, Vanos J. Biologically effective solar ultraviolet exposures and the potential skin cancer risk for individual gold medalists of the 2020 Tokyo Summer Olympic Games. *Temperature (Austin)*. 2020;7(1):89-108.
- Didona D, Paolino G, Bottoni U, Cantisani C. Non Melanoma Skin Cancer Pathogenesis Overview. *Biomedicines* [Internet]. 2018; 6(1).
- Ouhtit A, Konrad Muller H, Gorny A, Ananthaswamy HN. UVB-induced experimental carcinogenesis: dysregulation of apoptosis and p53 signalling pathway. *Redox Report*. 2000;5(2-3):128-9.
- Moan J, Grigalavicius M Fau - Baturaite Z, Baturaite Z Fau - Dahlback A, Dahlback A Fau - Juzeniene A, Juzeniene A. The relationship between UV exposure and incidence of skin cancer. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. 2015;31(1)(1600-0781 (Electronic)):26-35.
- Hart PH, Norval M. Ultraviolet radiation-induced immunosuppression and its relevance for skin carcinogenesis. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2018;17(12):1872-84.
- Ruan L, Cheng S-P, Zhu Q-X. Dietary Fat Intake and the Risk of Skin Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrition and Cancer*. 2020;72(3):398-408.
- Black HS, Rhodes LE. Potential Benefits of Omega-3 Fatty Acids in Non-Melanoma Skin Cancer. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2016; 5(2).
- Park MK, Li WQ, Qureshi AA, Cho E. Fat Intake and Risk of Skin Cancer in U.S. Adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(7):776-82.
- 29. Danciu C, Soica C, Antal D, Alexa E, Ghiulai R, Pavel I, et al. Natural Compounds in the Chemoprevention of Malignant Melanoma. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2017;17.
- Muenyi CS, Ljungman M, States JC. Arsenic Disruption of DNA Damage Responses—Potential Role in Carcinogenesis and Chemotherapy. *Biomolecules* [Internet]. 2015; 5(4):[2184-93 pp.].

- Maiorino A, Simone C, Perino F, Caldarola G, Peris K. Melanoma and non-melanoma skin cancer in psoriatic patients treated with high-dose phototherapy. *The Journal of dermatological treatment*. 2016;27:1-5.
- Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maitre M, et al. Carcinogenic risks of Psoralen UV-A therapy and Narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26 Suppl 3:22-31.
- Stenz NA, Stampf S, Arnold AW, Cozzio A, Dickenmann M, Gaide O, et al. Skin Cancer Development in Solid Organ Transplant Recipients in Switzerland (Swiss Transplant Cohort Study). *Dermatology*. 2021;237(6):970-80.
- Rizvi SMH, Aagnes B, Holdaas H, Gude E, Boberg KM, Bjørtuft Ø, et al. Long-term Change in the Risk of Skin Cancer After Organ Transplantation: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *JAMA Dermatology*. 2017;153(12):1270-7.

Lista cu lucrările științifice publicate

Articole ISI cu factor de impact – autor principal

1. **Cocoș, F.-I.**; Anuța, V.; Popa, L.; Ghica, M.V.; Nica, M.-A.; Mihăilă, M.; Fierăscu, R.C.; Trică, B.; Nicolae, C.A.; Dinu-Pîrvu, C.-E. Development and Evaluation of Docetaxel-Loaded Nanostructured Lipid Carriers for Skin Cancer Therapy. *Pharmaceutics* 2024, 16, 960, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070960>, ISSN 1999-4923, (IF=4,9/WoS).
<https://www.mdpi.com/1999-4923/16/7/960> (Capitolul 5)
2. **Cocoș, F.-I.**; Prisada, R.-M.; Anuța, V.; Popa, L.; Ghica, M.V.; Fierăscu, R.C.; Nicolae, C.A.; Dinu-Pîrvu, C.-E. A Quality-by Design Approach of Docetaxel Transfersomal Formulations. *Farmacia* 2024, 5, 1077, <https://doi.org/10.31925/farmacia.2024.5.10>, (IF=1,4/WoS). (Capitolul 6)

Alte articole ISI cu factor de impact realizat în perioada de studii doctorale – co-autor

1. Nica, M.-A.; Anuța, V.; Nicolae, C.A.; Popa, L.; Ghica, M.V.; **Cocoș, F.-I.**; Dinu-Pîrvu, C.-E. Exploring the Potential of Deep Eutectic Solvents to Enhance Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs. *Pharmaceutics* 2024, 17(10), 1316, <https://doi.org/10.3390/ph17101316>, (IF=4,3/WoS).
<https://www.mdpi.com/1424-8247/17/10/1316>

Capitole publicate în edituri internaționale

1. C.E. Dinu-Pîrvu, **F.I. Cocoș**, V. Anuta, M.V. Ghica, L. Popa, (**Capitolul 5**), 2022, p. 121-139, Plant secondary metabolites: natural compounds as cosmetic ingredients and their potential activity in skin cancer, In: Plant Secondary Metabolites. Physico-Chemical Properties and Therapeutic Applications, edyted by Anil Kumar Sharma, Ajay Sharma, *Springer, Singapore*, DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-16-4779-6_5, ISBN 978-981-16-4778-9.

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-16-4779-6_5?error=cookies_not_supported&code=9267f001-2ef2-41f6-b8fb-4a97f8d40f6b (Capitolul 1 și 2)

Lucrări prezentate sub formă de comunicări orale și postere la diferite manifestări științifice

1. **F.I. Cocoș**, C.E. Dinu-Pîrvu, V. Anuța, L. Popa, M.V. Ghica, M. Nica, Nanostructuri lipidice utilizate în tratamentul cancerului de piele, lucreare comunicare orală prezentată în cadrul *Aniversării a 100 de ani de la înființarea Învățământului Universitar Farmaceutic autonom în România – Sărbătorirea Centenarului Facultății de Farmacie din București*, 12-15 iunie 2023, București, volum de rezumate, p. 85, ISSN 2457-3027.