

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

**DOMENIUL FARMACIE**



***Studii privind utilizarea sistemelor eutectice în  
formularea farmaceutică***

**Conducător de doctorat:**

**PROF. UNIV. DR. DINU-PÎRVU CRISTINA-ELENA**

**Student-doctorand:**

**NICA MIHAELA ALEXANDRA**

**2024**

## CUPRINS

<b>LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTA ABREVIERILOR.....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCERE.....</b>	<b>10</b>
<b>CAPITOLUL 1.....</b>	<b>15</b>
<b>AMESTECURILE EUTECTICE.....</b>	<b>15</b>
1.1 Lichidele ionice (IL).....	15
1.2 Solvenții Eutectici Profunzi (DES).....	16
1.2.1 Aspecte generale.....	16
1.2.2 Clasificarea DES.....	17
1.2.3 Prepararea DES.....	17
1.2.4 Asemănări și deosebiri IL și DES.....	18
1.2.5 Aplicații DES.....	18
1.3. NADES.....	21
1.4. THEDES.....	22
<b>CAPITOLUL 2.....</b>	<b>24</b>
<b>EUTECTOGELURI.....</b>	<b>24</b>
2.1 Introducere.....	24
2.2 Sinteza eutectogelurilor.....	24
2.3 Tipuri de eutectogeluri.....	25
2.4 Proprietăți ale Eutectogelurilor.....	25
2.5 Aplicații.....	26
<b>CAPITOLUL 3.....</b>	<b>28</b>
<b>ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE.....</b>	<b>28</b>
3.1 Ibuprofen.....	28
3.1.1 Proprietăți fizico-chimice.....	29
3.1.2 Indicații terapeutice specifice.....	29
3.2 Acidul mefenamic.....	30
<b>CAPITOLUL 4.....</b>	<b>33</b>
<b>IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE.....</b>	<b>33</b>
<b>CAPITOLUL 5.....</b>	<b>35</b>
<b>EXPLORAREA POTENȚIALULUI SOLVENȚILOR EUTECTICI PENTRU ÎMBUNĂTĂȚIREA SOLUBILITĂȚII MEDICAMENTELOR CU SOLUBILITATE SCĂZUTĂ ÎN APĂ.....</b>	<b>35</b>
5.1 Introducere.....	35
5.2 Materiale.....	38
5.3 Metode.....	39
5.3.1 Prepararea DES.....	39
5.3.2 Studii de solubilitate la echilibru.....	40
5.3.3 Determinarea cantitativă a ibuprofenului și acidului mefenamic din amestecuri eutectice.....	41
5.3.4 Măsurarea densității.....	41

5.3.5	Evaluarea reologică.....	41
5.3.6	Proprietăți superficiale.....	42
5.3.7	Analiza termică.....	42
5.3.8	Analiză statistică.....	43
5.4	Rezultate și discuții.....	43
5.4.1	Compoziția și justificarea pentru selecția DES.....	43
5.4.2	Evaluarea solubilității medicamentelor.....	44
5.4.3	Evaluarea densității DES.....	49
5.4.4	Evaluarea reologică.....	50
5.4.5	Proprietăți de suprafață.....	53
5.4.6	Analiză termică.....	55
5.4.7	Impactul apei asupra proprietăților fizico-chimice ale NADES-urilor hidrofile.....	57
5.5	Concluzii.....	63
<b>CAPITOLUL 6.....</b>		<b>64</b>
<b>EUTECTOGELE PE BAZĂ DE GUMĂ XANTAN ȘI ACID HIALURONIC PENTRU ÎMBUNĂTĂȚIREA ADMINISTRĂRII BUCALE A MEDICAMENTELOR.....</b>		<b>64</b>
6.1	Introducere.....	64
6.2	Materiale.....	66
6.3	Metode.....	67
6.3.1	Prepararea eutectogelurilor hibride pe bază de Gumă xantan-Acid hialuronic utilizând sistemul NADES.....	67
6.3.1.1	Selecția sistemului NADES.....	67
6.3.1.2	Prepararea NADES.....	67
6.3.1.3	Prepararea eutectogelurilor.....	68
6.3.2	Determinarea concentrației de IBU.....	69
6.3.3	Caracterizarea reologică.....	69
6.3.4	Evaluarea texturală.....	70
6.3.5	Metode cedare in vitro.....	71
6.3.6	Alegerea planului experimental.....	72
6.3.7	Analiza SEM.....	74
6.3.8	Analiza DSC.....	74
6.3.9	Activitatea antimicrobiană.....	75
6.3.10	Evaluarea in vivo a activității antiinflamatorii.....	76
6.3.11	Analiza statistică.....	77
6.4	Rezultate și discuții.....	78
6.4.1	Prezentarea generală a variabilelor de răspuns și validarea modelului.....	78
6.4.2	Evaluarea reologică.....	80
6.4.3	Evaluarea texturală.....	87
6.4.4	Evaluarea cedării in vitro.....	91
6.4.5	Analiza corelațiilor între proprietățile reologice, texturale și	

cinetice ale formulărilor experimentale de eutectogel.....	93
6.4.6 Optimizarea eutectogelurilor XTG-HA-NADES.....	98
6.4.7 Impactul prezenței NADES asupra proprietăților reologice, texturale și microstructurale ale formulării optimizate de eutectogel.....	101
6.4.8 Evaluarea DSC.....	104
6.4.9 Activitate antimicrobiană .....	105
6.4.10 Evaluarea in vivo a activității antiinflamatorii.....	110
6.5 Concluzii.....	112
<b>CONCLUZII FINALE.....</b>	<b>114</b>
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>117</b>

În domeniul dezvoltării formelor farmaceutice moderne, una dintre cele mai mari provocări este reprezentată de solubilitatea redusă a substanțelor active, un factor care influențează direct biodisponibilitatea și eficacitatea terapeutică a acestora. Aproximativ 40% dintre medicamentele existente pe piață și aproape 90% dintre noile entități chimice dezvoltate în industria farmaceutică prezintă o solubilitate limitată în apă, ceea ce reduce semnificativ capacitatea acestor substanțe de a ajunge adecvat la ținta terapeutică. Această limitare a solubilității, care poate conduce la o absorbție scăzută și consecutiv la o eficacitate terapeutică diminuată, reprezintă o provocare, mai ales în cazul antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS), o clasă de medicamente utilizată frecvent în tratamentul durerii și inflamației.

Pentru a depăși aceste limitări, solvenții eutectici naturali (NADES) reprezintă o soluție promițătoare, oferind posibilitatea de a îmbunătăți semnificativ solubilitatea și biodisponibilitatea unor substanțe active farmaceutice. NADES sunt amestecuri de compuși naturali, precum acizi organici, alcoolii, aminoacizi și zaharuri, care, prin interacțiuni moleculare, scad punctul de topire al amestecului și formează un mediu solubilizant eficient pentru substanțele hidrofobe. Aceste sisteme sunt recunoscute nu doar pentru capacitatea lor de a solubiliza și stabiliza ingredientele farmaceutice active (API), dar și pentru caracterul lor biodegradabil, non-toxic și ecologic, oferind astfel o alternativă viabilă la solvenții convenționali utilizați în formulările farmaceutice.

Această lucrare este alcătuită din două părți: partea general-teoretică și partea de contribuții personale.

**Partea general-teoretică** este structurată în trei capitole, primele două capitole oferind o abordare detaliată asupra aspectelor critice ale solubilizării antiinflamatoarelor nesteroidiene (AINS), prin intermediul solvenților eutectici naturali (NADES), formularea acestora în eutectogeluri, ca soluție inovativă de administrare topică a acestora, alături de o prezentare a principalelor caracteristici fizico-chimice și farmacologice ale AINS-urilor selectate ca modele medicamentoase.

**Capitolul 1** oferă o introducere în domeniul amestecurilor eutectice, punând accent pe lichidele ionice (IL) și solvenții eutectici profunzi (DES). Aceste sisteme sunt formate prin asocierea unor componente care, într-un anumit raport molar, generează un amestec eutectic cu un punct de topire redus comparativ cu valorile proprii componentelor individuale. DES și IL sunt utilizate pe scară largă în diverse domenii, inclusiv în farmacie și chimie, datorită versatilității lor și a capacității de a solubiliza substanțele greu solubile. Mai mult, NADES reprezintă o alternativă superioară, prin utilizarea compușilor naturali și a costurilor reduse de producție, ceea ce le face atractive pentru aplicații în domeniul farmaceutic. De asemenea, în

cadrul acestui capitol este pus accent pe modalitatea în care solvenții eutectici, în special NADES, pot îmbunătăți solubilitatea și biodisponibilitatea medicamentelor cu solubilitate scăzută, oferind astfel o soluție inovativă pentru formulările farmaceutice. Aceste sisteme oferă o alternativă superioară solvenților tradiționali datorită biocompatibilității, toxicității reduse și profilului ecologic favorabil. Flexibilitatea compozițională a NADES-urilor permite modularea acesteia pentru a îmbunătăți semnificativ solubilitatea medicamentelor hidrofobe, ceea ce conduce la o absorbție și eficacitate terapeutică superioare.

În **Capitolul 2** se explorează conceptul de eutectogeluri, materiale hibride care combină proprietățile solvenților eutectici cu cele ale gelurilor, oferind astfel o structură tridimensională cu caracteristici reologice și texturale îmbunătățite. Eutectogelurile prezintă un potențial semnificativ în domeniul farmaceutic datorită capacității lor de a asigura eliberarea controlată a substanțelor active și de a îmbunătăți stabilitatea acestora. Aceste sisteme coloidale sunt biocompatibile și biodegradabile, ceea ce le face ideale pentru administrarea topică și pentru aplicarea pe mucoase, optimizând astfel absorbția substanțelor active și prelungind efectul terapeutic. Interacțiunea sinergică dintre NADES și matricea de gel joacă un rol esențial în maximizarea efectului terapeutic. NADES, având o capacitate ridicată de solubilizare a substanțelor hidrofobe, asigură dispersia uniformă a substanței active, ceea ce duce la o absorbție mai eficientă la nivelul mucoaselor. Încorporarea într-un gel oferă o eliberare prelungită și controlată, reducând frecvența administrărilor. Eutectogelurile, aplicabile pe mucoase, cum ar fi cea bucală, facilitează absorbția rapidă și evitarea metabolizării hepatice.

**Capitolul 3** prezintă proprietățile fizico-chimice și provocările asociate antiinflamatoarelor nesteroidiene, cu accent pe ibuprofen și acid mefenamic, două AINS cu largă utilizare terapeutică. Aceste substanțe active, deși eficiente din punct de vedere terapeutic, prezintă dificultăți semnificative legate de solubilitatea lor scăzută, ceea ce limitează absorbția și biodisponibilitatea.

Cercetarea din această lucrare de doctorat își propune să exploreze modul în care NADES și eutectogelurile pot fi utilizate pentru a îmbunătăți caracteristicile fizico-chimice ale acestor AINS, contribuind astfel la dezvoltarea unor formulări farmaceutice inovatoare, capabile să optimizeze atât eliberarea, cât și eficacitatea terapeutică a substanțelor active. Astfel, **partea de contribuții personale** este structurată în capitolele 4-6, acestea reprezentând nucleul cercetării experimentale. **Capitolul 4** prezintă ipotezele de lucru și obiectivele generale ale tezei, care stabilesc direcțiile fundamentale ale cercetării.

În **Capitolul 5** sunt detaliate etapele experimentale care includ formularea și caracterizarea sistemelor bazate pe solvenți eutectici naturali (NADES) și excipienți inovatori

pentru optimizarea solubilității și biodisponibilității antiinflamatoarelor nesteroidiene selectate. În cadrul acestui capitol am realizat o serie de experimente pentru a evalua performanța DES-urilor în ceea ce privește solubilizarea și stabilitatea medicamentelor. Sistemele eutectice au fost formulate prin încălzire și agitare controlată, iar compozițiile testate au inclus DES pe bază de acizi organici, precum și formulări hidrofobe pe bază de mentol. Fiecare dintre aceste sisteme a fost preparat luând în considerare alegerea componentelor pentru a evalua o gamă largă de interacțiuni intermoleculare, inclusiv legături de hidrogen și forțe van der Waals, care contribuie la creșterea solubilității. Experimentele efectuate au inclus determinarea solubilității la echilibru a ibuprofenului și acidului mefenamic în DES-uri, urmată de cuantificarea prin metoda HPLC. De asemenea, am investigat proprietățile reologice al sistemelor eutectice pentru a evalua comportamentul de curgere, am derulat analize termice și anume calorimetrie diferențială de scanare (DSC) pentru a caracteriza tranzițiile sticloase și topirea eutecticelor. În plus, am realizat măsurători de tensiune superficială și am evaluat impactul apei asupra proprietăților fizico-chimice ale DES-urilor, demonstrând că adaosul de apă poate modula vâscozitatea și poate influența solubilitatea medicamentelor. Aceste experimente au oferit informații valoroase despre interacțiunile dintre medicamente și DES-uri, relevând potențialul acestor solvenți de a îmbunătăți semnificativ biodisponibilitatea substanțelor active cu solubilitate scăzută.

În **Capitolul 6**, cercetarea s-a concentrat pe optimizarea formulărilor de geluri, combinând NADES (colina:sorbitol:glicerol în raport 2:1:1) cu polimeri naturali, cum ar fi guma xantan și acidul hialuronic. Acești polimeri au fost utilizați pentru a conferi gelurilor proprietăți reologice și texturale adecvate, asigurând o aplicare eficientă și confortabilă pe mucoasa bucală. Formulările rezultate au fost evaluate pentru a determina eficacitatea lor .

Dezvoltarea eutectogelurilor hibride, prin combinarea solvenților eutectici naturali (NADES) cu geluri pe bază de guma xantan (XTG) și acid hialuronic (HA), aduce o inovație semnificativă în formulările farmaceutice destinate administrării pe mucoase. Guma xantan oferă stabilitate mecanică și proprietăți tixotropice, facilitând aplicarea uniformă și retenția prelungită la locul de administrare, în timp ce acidul hialuronic îmbunătățește bioadeziunea și hidratarea, prelungind timpul de rezidență și optimizând eliberarea controlată a substanței active. Aceste eutectogeluri permit o eliberare prelungită și controlată a medicamentului, crescând eficiența terapeutică și stabilitatea formulării, fiind ideale pentru aplicarea bucală și pe alte suprafețe mucoase. Testele realizate au inclus caracterizarea reologică pentru a analiza comportamentul la curgere și vâscozitatea eutectogelurilor, importante pentru administrarea pe suprafețe sensibile, precum mucoasa bucală. Evaluarea tixotropiei a fost importantă pentru a

determina capacitatea gelurilor de a-și reveni la starea inițială după aplicarea unei forțe mecanice, un parametru important pentru gelurile care trebuie să ofere o cedare controlată a medicamentului. În plus, au fost realizate teste de cedare *in vitro* a ibuprofenului, utilizând un aparat Sotax pentru a evalua cinetica de cedare a substanței active, asigurându-se că formulările oferă o cedare prelungită și controlată, reducând astfel necesitatea aplicărilor frecvente. Caracterizarea texturală a eutectogelurilor a furnizat date despre fermitatea, adeziunea și coeziunea gelurilor, parametri importanți pentru stabilitatea și aplicabilitatea lor pe mucoase. Testele SEM au oferit informații detaliate asupra microstructurii formulărilor, iar analiza DSC a permis evaluarea stabilității termice și a interacțiunilor dintre componente. De asemenea, s-au efectuat teste pentru evaluarea activității antimicrobiene și antiinflamatorii, pentru a valida potențialul terapeutic al formulărilor în combaterea infecțiilor și inflamațiilor locale. Aceste experimente au demonstrat că eutectogelurile dezvoltate nu doar că îmbunătățesc solubilitatea și cedarea medicamentului, dar asigură și un profil terapeutic benefic.

Această teză de doctorat aduce o contribuție semnificativă în domeniul formulărilor farmaceutice prin dezvoltarea unor eutectogeluri hibride inovatoare, bazate pe solvenți eutectici naturali și biopolimeri - gumă xantan și acid hialuronic. Prin îmbunătățirea solubilității, biodisponibilității și eliberării controlate a medicamentelor, în special a AINS, și integrarea proprietăților antimicrobiene alături de testarea proprietăților antiinflamatorii, teza de doctorat deschide noi perspective terapeutice pentru administrarea pe mucoasa bucală și aplicarea locală, poziționând eutectogelurile ca soluții promițătoare în managementul afecțiunilor inflamatorii și infecțioase.

Subiectul acestei teze de doctorat a permis realizarea unor studii complexe *in silico*, *in vitro*, dar și *in vivo* care au condus la dezvoltarea unor formulări farmaceutice, cu substanțe medicamentoase din clasa antiinflamatoarelor nesteroidiene cu solubilitate redusă în apă (ibuprofen și acid mefenamic), care au dovedit eficacitate terapeutică antimicrobiană și antiinflamatoare.

Cercetările întreprinse au valorificat potențialul solvenților eutectici naturali (NADES) ca vectori de solubilizare pentru substanțe active model din clasa biofarmaceutică II, cu solubilitate apoasă redusă (ibuprofen și acid mefenamic). În acest sens, utilizarea mentolului în sistemele hidrofobe de NADES, a crescut semnificativ solubilitatea substanțelor medicamentoase luate în lucru, comparativ cu metodele clasice de solubilizare.

Asocierea mentolului cu donori de legături de hidrogen a condus la creșterea semnificativă a solubilității substanțelor testate, creând premisa dezvoltării de noi strategii de creștere a biodisponibilității AINS greu solubile în apă.



Studiile de optimizare a echilibrului între vâscozitate, stabilitate termică și capacitatea de solubilizare în sistemele pe bază de NADES, au permis introducerea apei ca modificador strategic în dezvoltarea sistemelor studiate, bazate pe elucidarea interacțiunilor structură-proprietate fizico-chimică. Aceste rezultate au condus la premisa dezvoltării unor sisteme terapeutice personalizate, aplicabile în cazul substanțelor active cu solubilitate redusă, capabile să depășească limitările biofarmaceutice ale acestora, în scopul creșterii beneficiilor terapeutice.

Au fost dezvoltate și caracterizate eutectogeluri hibride pe bază de xantan (XTG) și acid hialuronic (HA), care au încorporat un sistem NADES (ChCl: sorbitol: glicerol, în raport molar 2:1:1) și ibuprofen. Acestea au fost optimizate pe baza unor parametri critici de formulare (conținut de apă, procent de HA și XTG).

Rezultatele experimentale au demonstrat că eutectogelurile optimizate prezintă caracteristici remarcabile, cum ar fi vâscozitatea ridicată, comportamentul de subțiere la forfecare și recuperarea tixotropică, proprietăți esențiale pentru aplicarea facilă, retenția prelungită la locul administrării și eliberarea controlată a substanței active. De asemenea, sistemul NADES a contribuit semnificativ la îmbunătățirea consistenței și adeziunii eutectogelurilor, generând proprietăți mecanice superioare în comparație cu gelurile tradiționale.

Cantitatea de apă legată, care nu îngheață, din aceste sisteme, a reprezentat un parametru cheie, care a condus la obținerea unor formulări farmaceutice cu integritate mecanică și a proprietăți adezive optime, care să permită administrarea locală, în cavitatea bucală.

Formulările farmaceutice au fost stabile în condițiile expunerii salivare, fiind capabile să asigure reziliența acestora în mediul dinamic al cavității bucale.

Rezultatele studiilor de eliberare *in vitro* a substanței active au arătat că eutectogelurile dezvoltate eliberează ibuprofenul într-un mod controlat și susținut, combinând o eliberare inițială rapidă cu un profil prelungit.

Activitatea antiinflamatoare a eutectogelurilor a fost demonstrată în două modele experimentale de inflamație, și a confirmat potențialul acestor formulări în tratamentul localizat al afecțiunilor inflamatorii.

Gelul XTG-HA-NADES-IBU, cu o concentrație de 2,5% ibuprofen, a demonstrat o eficacitate comparabilă cu gelul comercial de 5% ibuprofen, în reducerea edemului plantar indus la șobolani.

Eutectogelurile au prezentat o activitate antimicrobiană semnificativă asupra tulpinilor de *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecium* și *Klebsiella pneumoniae*, și au evidențiat potențialul acestor formulări în tratamentul infecțiilor din cavitatea orală.

Activitatea antimicrobiană, combinată cu efectele antiinflamatorii, poziționează eutectogelurile ca forme terapeutice multifuncționale promițătoare pentru gestionarea afecțiunilor inflamatorii cu componentă bacteriană.

Eutectogelurile cu ibuprofen au demonstrat o creștere semnificativă a solubilității substanței active, o eliberare controlată pe o perioadă de 24 de ore, efecte antiinflamatorii și activitate antimicrobiană. Aceste rezultate evidențiază potențialul terapeutic semnificativ al eutectogelurilor în tratarea afecțiunilor inflamatorii complicate de infecții bacteriene, deschizând noi perspective pentru aplicarea lor clinică.

Rezultatul cercetărilor a permis obținerea unor forme farmaceutice performante care să fie ușor de aplicat, să prezinte retenție prelungită la locul de aplicare și efect terapeutic.

Teza de doctorat aduce o contribuție semnificativă în domeniul formulărilor farmaceutice, prin investigarea utilizării solvenților eutectici naturali și a eutectogelurilor pentru îmbunătățirea solubilității și biodisponibilității substanțelor active cu solubilitate scăzută.

Cercetările realizate în cadrul acestei lucrări au permis dezvoltarea unor formulări farmaceutice inovative, care au prezentat performanțe remarcabile atât la testările *in vitro* cât și la cele *in vivo*, dovedind potențialul terapeutic al acestora. Aceste rezultate fac posibilă continuarea cercetărilor în vederea translației spre o utilizare clinică eficientă și sigură.

## Bibliografie selectivă

- Abo-Hamad, A., et al., Potential applications of deep eutectic solvents in nanotechnology. 2015. 273: p. 551-567.
- Alexandre, P., Rita, Craveiro., Ivo, Manuel, Ascensão, Aroso., Marta, Martins., Rui, L., Reis., Ana, Rita, C., Duarte. (2014). Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2(5):1063-1071. doi: 10.1021/SC500096J.
- Aroso, I.M., et al., Dissolution enhancement of active pharmaceutical ingredients by therapeutic deep eutectic systems. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2016. 98: p. 57-66.
- Chabib, C.M., et al., Application of deep eutectic solvents in water treatment processes: A review. 2022. 47: p. 102663.
- Dai, Y., et al., Natural deep eutectic solvents as new potential media for green technology. 2013. 766: p. 61-68.
- Hayyan, M., et al., In vitro and in vivo toxicity profiling of ammonium-based deep eutectic solvents. 2015. 10(2): p. e0117934.
- Li, Z. and P.I.J.I.j.o.p. Lee, Investigation on drug solubility enhancement using deep eutectic solvents and their derivatives. 2016. 505(1-2): p. 283-288.
- Liu Y Auid- Orcid: --- Fau - Friesen, J.B., et al., Natural Deep Eutectic Solvents: Properties, Applications, and Perspectives. (1520-6025 (Electronic)).
- Mišan, A., et al., The perspectives of natural deep eutectic solvents in agri-food sector. 2020. 60(15): p. 2564-2592.
- Murador, D.C., et al., Bioavailability and biological effects of bioactive compounds extracted with natural deep eutectic solvents and ionic liquids: advantages over conventional organic solvents. Current Opinion in Food Science, 2019. 26: p. 25-34.
- Nahar, Y. and S.C.J.P. Thickett, Greener, faster, stronger: the benefits of deep eutectic solvents in polymer and materials science. 2021. 13(3): p. 447.
- Pedro, S.n.N., et al., Deep eutectic solvents comprising active pharmaceutical ingredients in the development of drug delivery systems. 2019. 16(5): p. 497-506.
- Ruesgas Ramon, M., M.C. Figueroa-Espinoza, and E. Durand, Application of Deep Eutectic Solvents (DES) for Phenolic Compounds Extraction: Overview, Challenges, and Opportunities. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2017. 65.

- Santos, F., A.R.C.J.D.e.s.f.m. Duarte, gas solubilization, and e.o.n. substances, Therapeutic deep eutectic systems for the enhancement of drug bioavailability. 2021: p. 103-129.
- Sarmento, C., et al., Using Natural Deep Eutectic Systems as Alternative Media for Ocular Applications. 2023. 15(5): p. 1553.
- Shaibuna, M., L.V. Theresa, and K.J.S.M. Sreekumar, Neoteric deep eutectic solvents: history, recent developments, and catalytic applications. 2022. 18(14): p. 2695-2721.
- Silva, E., et al., Optimal Design of THEDES Based on Perillyl Alcohol and Ibuprofen. 2020. 12(11): p. 1121.
- Zainal-Abidin, M.H., et al., Derivation of an anti-cancer drug nanocarrier using a malonic acid-based deep eutectic solvent as a functionalization agent. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2022. 75: p. 103657.

## LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

### Articole ISI cu factor de impact –autor principal

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. *Pharmaceuticals* 2024, 17(10), 1316, <https://doi.org/10.3390/ph17101316>, (IF=4,3/WoS) (Capitolul 5)  
<https://www.mdpi.com/1424-8247/17/10/1316>
2. **Nica, M.-A.**; Anuța, V.; Popa, L.; Prisada, R.-M.; Ghica, M.V.; Dinu-Pîrvu, C.-E - Development And Characterization Of Mefenamic Acid Eutectogels For Controlled Drug Delivery, *Farmacia* 2024,5, 1000, <https://doi.org/10.31925/farmacia.2024.5.3> (IF=1,4/WoS). (Capitolul 3)
3. Anuța, V.; **Nica, M.-A.**; Popa, L.; Velescu, B.S.; Marinas, I.C.; Gaboreanu, M.-D.; Ghica, M.V.; Cocoș, F.-I.; Nicolae, C.A.; Dinu-Pîrvu, C.-E. Novel Xanthan Gum-Hyaluronic Acid Hybrid Eutectogels for Enhanced Buccal Drug Delivery. *Gels* 2024. (IF=5,0/WoS) – în curs de publicare (Capitolul 6)

### Articole ISI cu factor de impact realizate în perioada de studii doctorale – co-autor

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. (IF=4,9/WoS)

### 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, lucrare comunicare orală prezentată în cadrul *Aniversării a 100 de ani de la înființarea Învățăământului 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.
2. **M.A. Nica**, C.E. Dinu-Pîrvu, M.V. Ghica, V. Anuța, L. Popa, R.M. Prisada, Evaluation of *in vitro* release kinetics and flow behaviour of some semi-solid dosage forms with ibuprofen, lucrare poster (ID 94) prezentată la *Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția a 8-a*, București, 26-28 noiembrie 2020, volum de

rezumate: *Supliment Maedica - a Journal of Clinical Medicine*, 2020, Vol.15, p. 10, ISSN 2501-6903.

<https://www.congresumf.ro/editia-2020/>

3. **M. Nica**, C.E. Dinu-Pîrvu, M.V. Ghica, V. Anuța, L. Popa, R. Prisada, Influența factorilor de formulare asupra proprietăților fizico-chimice a unor geluri cu AINS, lucrare poster (ID 166) prezentată la *Congresul Național de Farmacie din România (CNFR), ediția a XVI-a*, București, 26-29 septembrie 2018, volum de rezumate, 2018, p. 190, ISSN 2537-2823.
4. **M.A. Nica**, C.E. Dinu-Pîrvu, M.V. Ghica, V. Anuța, B.Ș. Velescu, L. Popa, Quality profile evaluation of topical semi-solid systems with ibuprofen, lucrare poster (S4-P26) prezentată la prezentată la *15<sup>th</sup> International Symposium „Priorities of Chemistry for a Sustainable Development” (Priochem)*, București, 30 octombrie-1 noiembrie 2019, rezumat publicat în *Proceedings*, 2019, 29(1), 69; <https://doi.org/10.3390/proceedings2019029069>, ISSN 2504-3900, **rezumat indexat în baza de date Google scholar.**

<https://www.mdpi.com/2504-3900/29/1/69>