

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL FARMACIE

*Evaluarea expunerii locale și sistemice AINS utilizând
metodologii in vitro biorelevante*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. LUPULIASA DUMITRU

Student-doctorand:

VIZITEU HORAȚIU-MARIUS

2024

Cuprins

Introducere	8
I. Stadiul actual al cunoașterii	14
1. Generalități ale sistemelor de clasificare Biofarmaceutică	14
1.1. Sistemul de clasificare Biofarmaceutică	14
1.2. Testele de cedare <i>in vitro</i> aplicabile formelor farmaceutice semisolide topice	15
1.3. Sistemul de clasificare al medicamentelor topice	15
1.4. Asemănări ale sistemelor de clasificare BCS și TCS	17
1.5. Studii de validare a sistemului TCS	18
2. Metodologii de testare <i>in vitro</i>	19
2.1. Teste de dizolvare	19
2.1.1. Caracteristici generale ale unei metode de dizolvare	19
2.1.2. Clasificarea aparatelor de dizolvare	19
2.2. Caracteristicile mediilor de dizolvare	20
2.2.1. Compoziția și pH-ul mediului	20
2.2.2. Degazarea	21
2.2.3. Influența gazelor dizolvate în mediu	21
2.2.4. Volumul	21
2.2.5. Temperatura	21
2.3. Metode de agitare	22
2.3.1. Agitator rotativ	22
2.3.2. Agitare prin mișcări alternative	22
2.3.3. Agitarea în flux continuu	22
2.3.4. Condițiile <i>sink</i>	23
2.3.5. Adsorbția	23
2.4. Metodologii de testare <i>in vitro</i> specifice formelor farmaceutice semisolide topice	23
2.4.1. Importanța testelor de cedare <i>in vitro</i> (IVRT)	24
2.4.2. Importanța testelor de permeație (IVPT)	24

2.4.3. Prevederi generale ale Capitolului USP <1724> Forme farmaceutice medicamentoase semisolide	24
2.4.3.1. Calitatea formei farmaceutice și testele de performanță	24
2.4.3.2. Teste de performanță <i>in vitro</i>	25
2.4.3.3. Determinarea vitezei de cedare a substanței medicamentoase utilizând celule verticale de difuzie	26
2.4.3.4. Celule verticale de difuzie	27
2.4.3.5. Celule tip <i>ointment</i>	28
2.4.4. Ghiduri ale autorităților de reglementare pentru testarea formelor farmaceutice semisolide	28
2.4.4.1. Ghidul Agenției Europene a Medicamentului privind testarea <i>in vitro</i> a formelor farmaceutice topice	28
2.4.4.1.1. Echivalența farmaceutică	28
2.4.4.1.2. IVRT	29
2.4.4.1.3. IVPT	30
2.4.4.2. Ghidul Food and Drug Administration privind testarea <i>in vitro</i> a formelor farmaceutice topice	31
2.4.4.2.1. IVRT	31
2.4.4.2.2. IVPT	31
2.4.5. Asemănări și deosebiri între IVRT și IVPT	32
2.5. Fiziologia și anatomia pielii	33
2.5.1. Structura pielii	33
2.5.2. Diferențieri ale pielii	34
2.5.2.1. Diferențieri ale pielii în funcție de localizare	34
2.5.2.2. Diferențieri ale pielii în funcție de vârstă	34
2.5.2.3. Diferențieri ale pielii în funcție de sex	34
2.5.2.4. Diferențieri ale pielii în funcție de rasă	34
2.5.2.5. Permeabilitatea pielii	35
2.5.2.6. Țesuturi animale și celule membranare echivalente pielii umane	35
II. Contribuții personale	37
3. Ipoteza de lucru și obiective personale	38

4. Dezvoltarea și validarea unei metode de cedare in vitro a ibuprofenului din hidrogeluri conținând 100mg/g ibuprofen. Aplicarea metodei în evaluarea echivalenței farmaceutice extinse	41
4.1. Introducere	41
4.2. Materiale și metode	43
4.2.1. Descrierea produselor semisolide topice selectate pentru realizarea analizei comparative	43
4.2.2. Dezvoltarea metodei de cedare in vitro (IVRT)	44
4.2.3. Determinarea cantitativă a ibuprofenului în probele prelevate	47
4.3. Rezultate	48
4.4. Discuții	57
4.5. Concluzii	60
5. Adaptarea metodei de cedare in vitro a ibuprofenului la particularitățile hidrogelurilor conținând 50mg/g ibuprofen. Aplicarea unui model cinetic alternativ și estimarea relevanței pentru performanța in vivo	62
5.1. Introducere	62
5.2. Materiale și metode	65
5.3. Rezultate	68
5.4. Discuții	74
5.5. Concluzii	85
6. Analiza microstructurală și evaluarea similarității performanței in vitro a hidrogelurilor conținând ibuprofen	86
6.1. Introducere	86
6.2. Materiale și metode	89
6.3. Rezultate	91
6.4. Discuții	104
6.5. Concluzii	118
7. Concluzii și contribuții personale	119
Bibliografie	125
Anexe	

Evaluarea biodisponibilității și bioechivalenței formelor farmaceutice semisolide topice a fost intens dezbătută și rămâne unul dintre domeniile dificil de reglementat. După aplicarea locală la nivelul barierelor biologice, procesele de permeație și penetrare sunt puternic influențate de compoziția calitativă și cantitativă, de integritatea morfologică și funcțională a pielii sau mucoaselor, de doza aplicată și frecvența administrării și/sau de transformările complexe consecutive. Spre deosebire de alte căi de administrare, fiecare excipient prezent în compoziție poate influența cantitatea de substanță medicamentoasă la care expusă ținta terapeutică, durata de expunere, natura și intensitatea efectului. Evaluările de siguranță și eficacitate nu dispun de abordări unice, de tip “*one size fits all*”. Yacobi A et al (2014) au remarcat că sunt necesare abordări adaptate particularităților patologiei, barierei biologice, substanței medicamentoase și formelor farmaceutice.

Cu excepția soluțiilor topice, marea majoritate a formelor farmaceutice destinate administrării locale la nivelul pielii și al mucoaselor sunt considerate complexe. Complexitatea gelurilor, cremelor și unguentelor este descrisă prin multitudinea de factori care influențează comportamentul *in vivo* și, implicit, prin diversitatea modurilor în care variații ale acestor factori pot determina eșecul terapeutic. Strategiile de evaluare a riscurilor de non-echivalență între produsele multisursă sunt descrise de către FDA în ghiduri specifice, iar autoritatea europeană recomandă dezvoltarea unor protocoale prin selectarea recomandărilor aplicabile dintr-un ghid general (EMA, 2018). Conceptul american este cel de cumulare sau agregare a dovezilor de echivalență (eng. *totality of evidence* sau *aggregate weight of evidence*). În prezent se consideră că o singură metodă (*in vitro* sau *in vivo*) nu poate demonstra echivalența produselor multisursă. EMA a propus utilizarea unui concept similar de echivalență farmaceutică extinsă. Documentul concept publicat în anul 2014 descrie limitările asumate, dar și utilitatea potențială a metodelor *in vitro*, specificând clar că în cazul administrării locale, echivalența farmaceutică nu garantează bioechivalența.

În acest context, dezvoltarea și optimizarea formelor farmaceutice semisolide topice devin mult mai dificile comparativ cu cele specifice produselor solide orale. Studiile comparative cu obiective clinice rămân o opțiune importantă pentru autoritățile de reglementare, cu toate dezavantajele și limitările lor (inclusiv mărimea eșantionului, durata de desfășurare, costurile implicate etc.). În 1997, FDA a adoptat un ghid de evaluare a variațiilor post-autorizare specific produselor semisolide topice (*Nonsterile semisolid dosage forms. Scale-up and post approval changes. Chemistry, manufacturing and controls. In vitro release testing and in vivo bioequivalence documentation (SUPAC-SS)*; FDA, 1997).

Documentul, care poate fi descris drept o continuare firească a ghidurilor similare aplicabile formelor solide orale cu cedare imediată și modificată (extinsă) (FDA, 1995a,b), reprezintă prima utilizare oficială a testelor de cedare *in vitro* pentru semisolid topice. Variațiile erau clasificate pe trei niveluri, în funcție de influența potențială asupra comportamentului *in vivo*. Pentru nivelul 2 SUPAC-SS, în care sunt incluse modificări care pot avea un impact semnificativ asupra calității și performanței, pe lângă testele compendiale sunt necesare comparații ale vitezei de cedare *in vitro* între formularea autorizată, care devine referință internă, și cea rezultată prin implementarea variației.

Tema de cercetare a avut ca scop aplicarea unor metodologii *in vitro* biorelevante în compararea produselor semisolid topice multisursă conținând ibuprofen, ca reprezentant tipic al clasei antiinflamatoarelor nesteroidiene. Selectarea acestui tip de formulare s-a bazat pe următoarele argumente: i) indicele terapeutic al substanței active, respectiv riscul redus de reacții adverse sistemice după administrare locală; ii) gradul de complexitate redus al formei farmaceutice (ibuprofenul fiind complet dizolvat în matricea semisolidă); iii) disponibilitatea unui interval larg de concentrații pentru produsele autorizate (50-100 mg/g); iv) impactul major al gradientului de concentrație asupra penetrării și permeației, și caracterul discriminator al IVRT față de acest factor (criteriu de validare). Studiile efectuate s-au bazat pe ghiduri de reglementare emise în ultimii 5 ani și care vor influența semnificativ cercetarea și dezvoltarea produselor generice, disponibilitatea acestora și costurile terapiei. Prezenta lucrare include metodologii *in vitro* ale căror rezultate au fost interpretate în relație cu avantajele și limitările cunoscute. Au fost dezvoltate și validate teste de cedare *in vitro* prin utilizarea mai multor tipuri de celule verticale de difuzie. Acestea au fost aplicate ulterior pentru analiza comparativă a unor produse multisursă cu diferențe cunoscute de compoziție (non-Q1). Datele experimentale au fost corelate cu analize microstructurale de tip reologic, lucrarea contribuind la eforturile actuale de validare a principiilor Sistemului de Clasificare a Medicamentelor Topice din cadru Centrului de Științele Medicamentului. Elucidarea relației microstructură - cedare *in vitro* este esențială pentru simplificarea procedurilor de autorizare și aplicarea facilitată a conceptului de bioderogare adaptat semisolidelor topice.

Secțiunea tezei de doctorat ce prezintă contribuțiile personale include trei capitole.

Capitolul 4. Dezvoltarea și validarea unei metode de cedare *in vitro* a ibuprofenului din hidrogeluri conținând 100mg/g ibuprofen. Aplicarea metodei în evaluarea echivalenței farmaceutice extinse.

Scopul primului set de evaluări, ale cărui rezultate au fost publicate în revista Farmacia (Viziteu HM et al, 2024a), a fost de a dezvolta o metodologie IVRT validată conform ghidurilor în vigoare și aplicată ulterior în compararea a două produse semisolide topice de tip hidrogel conținând ibuprofen în concentrație de 100mg/g (10%). Au fost descrise caracteristicile formulărilor alternative, dificultățile observate în demonstrarea caracterului discriminatoriu și particularitățile procesului de cedare *in vitro*, alături de relevanța potențială pentru performanța *in vivo*.

Produsul considerat referință internă (comparator, conform EMA, 2018; codificat în continuare R) a fost reprezentat de un medicament autorizat la nivel european, având ca formator de matrice un carbomer cu sort neidentificat. Formularea test (codificată T) a fost generată pe baza unui derivat de celuloză, într-un proces de cercetare-dezvoltare de către un partener al Centrului de Științele Medicamentului.

Rezultatele au confirmat dependența solubilității ibuprofenului de concentrația de etanol absolut și au dus la selecția nivelului de 50% pentru mediul receptor. A fost descrisă complexitatea procesului de validare, în special în cazul unor formulări pentru care vâscozitatea redusă generează viteze de cedare mari. Cerințele de demonstrare a specificității metodei IVRT trebuie corelate cu procedura și criteriile de acceptare a similarității, mai ales dacă variația concentrației substanței active este limitată de solubilitatea în matricea semisolidă.

Compararea produselor multisursă și diferențele cinetice observate nu pot fi interpretate ca o non-echivalență terapeutică. Reprezintă un indicator care înglobează influența mai multor factori, inclusiv a mărimii șarjelor industriale, parametrilor procesului de fabricație, transformărilor asumate pe durata termenului de valabilitate, intervalului de timp dintre momentul fabricării și cel al testării etc. Factorul dominant pentru eliberarea ibuprofenului este gradientul mare de concentrație, alături de complexitatea redusă a compoziției hidrogelurilor, poate reduce impactul diferențelor observate *in vitro*. Formulări au fost declarate non-similare din perspectiva conceptului de echivalență farmaceutică extinsă adoptat de către Agenția Europeană a Medicamentului.

Capitolul 5. Adaptarea metodei de cedare *in vitro* a ibuprofenului la particularitățile hidrogelurilor conținând 50mg/g ibuprofen. Aplicarea unui model cinetic alternativ și estimarea relevanței pentru performanța *in vivo*

Pentru dezvoltarea și validarea unei metode IVRT, anumiți parametri operaționali sunt prestabiliți, de exemplu cantitatea de formulare dozată în compartimentul donor în cazul dispozitivelor de tip celule verticale de difuzie (când aplicarea formulărilor semisolide se

efectuează prin intermediul unor inele dozatoare cu un spațiu interior, grosime și diametru, bine determinate).

Ceea ce nu se ia în considerare este rolul tuturor excipienților prezenți în compoziția unei formulări topice. Asigurarea unei dizolvări complete dar și menținerea unei concentrații a entității terapeutice active foarte aproape de solubilitatea maximă este una dintre modalitățile de creștere a activității termodinamice. Cantitățile mari de agenți solubilizați pot să scadă vâscozitatea vehicolului semisolid și, consecutiv, pot reduce rezistența difuzională, generând viteze de cedare crescute. Dacă în capitolul anterior a fost evaluată performanța *in vitro* a unor hidrogeluri conținând 100 mg/g ibuprofen, în capitolul curent sunt prezentate date experimentale obținute prin adaptarea metodologiei IVRT la particularitățile formulărilor semisolide topice cu o concentrație de 50 mg/g. Rezultatele au fost publicate în articolul cu titlul *The role of microstructural testing in the assessment of the in vitro release profiles from topical semisolid formulations*, Farmacia Journal, 2024 (Viziteu HM et al, 2024b). Reducerea gradientului de concentrație între cele două compartimente specifice dispozitivelor de tip celulă verticale de difuzie poate amplifica discriminarea față de variabilele de compoziție și poate semnala cu sensibilitate mai mare performanțe *in vivo* suboptimale, în compararea produselor multisursă. Planul experimental a fost proiectat având ca prim obiectiv analiza profilelor de cedare *in vitro* și corelarea diferențelor între formulări cu modelul cinetic și parametrii care caracterizează eliberarea ibuprofenului din matricea semisolidă, în contextul unor posibile extrapolări la consecințe asupra expunerii locale și sistemice.

A fost aplicată o metodologie adaptată IVRT pentru un grup de șase produse semisolide topice de tip hidrogel conținând ibuprofen 50 mg/g, autorizate la nivel European. Similar formulărilor analizate în capitolul anterior, ibuprofenul a fost complet dizolvat într-o matrice generată de agenți macromoleculari hidrofilii: hidroxietil-celuloză (pentru produsele codificate A, B și C), carbomer (pentru produsele codificate D și E), respectiv poloxamer (bloc-copolimer de polioxietilenă și polioxipropilenă, pentru produsul codificat F). Metoda de cedare *in vitro* dezvoltată anterior a fost adaptată prin modificarea mediului receptor. A fost selectat un sistem tampon fosfat pH=7.4, în cazul căruia solubilitatea ibuprofenului a permis menținerea condițiilor *sink*.

Rezultatele testelor IVRT au demonstrat un caracter discriminatoriu adecvat față de variabilele de compoziție. Consistența redusă a hidrogelurilor conținând derivat de celuloză a indus cedări rapide, evoluând până la depleția completă a compartimentului donor în cazul utilizării celulelor verticale de difuzie. Adaptoarele pentru semisolide au permis dozarea

unor cantități mai mari de formulare, evitarea difuziei complete a ibuprofenului. În cazul produselor formulate pe bază de carbomer a fost demonstrată apariția unui proces de difuzie inversă, care nu a dus la modificări ale modelului cinetic de eliberare *in vitro*.

Capitolul 6. Analiza microstructurală și evaluarea similarității performanței *in vitro* a hidrogelurilor conținând ibuprofen

Ultimul capitol al prezentei lucrări integrează parametri reologici într-o evaluare detaliată a similarității bazată exclusiv pe metodologii *in vitro*. Profilele individuale și medii de difuzie au fost comparate prin aplicarea testelor parametrice și neparametrice recomandate de ghidurile în vigoare. Interpretarea rezultatelor, publicate parțial (Viziteu HM et al, 2024b), s-a realizat prin corelare cu informațiile disponibile referitoare la compoziție și caracteristicile microstructurale, dar și cu datele de literatură legate de expunerea locală și sistemică.

Caracterizarea microstructurală a hidrogelurilor conținând 50 mg/g, respectiv 100 mg/g ibuprofen s-a efectuat prin intermediul a două categorii de analize reologice, de tip oscilator și rotațional.

Analiza similarității profilelor de cedare *in vitro* s-a realizat prin compararea a două tipuri de parametri specifici, viteza de difuzie și cantitatea cumulată recuperată la nivelul compartimentului receptor, calculați pe diferite intervale de timp. În funcție de tipul de formulare (implicit, de tipul de agent molecular și proprietățile de curgere corelate), cinetica de eliberare a fost descrisă adecvat de modelul Higuchi (legea radicalului) sau, în cazul depleției avansate, de un model alternativ (adaptarea a celui aplicat în cazul apariției unui strat limită tranzitoriu). Independent de punctele experimentale (intervale de timp) considerate, cinetica de eliberare, dispozitivele experimentale utilizate, analiza statistică și criteriile de acceptare a similarității aplicate, rezultatele au confirmat relația dintre compoziție, microstructură și performanțele *in vitro*.

Contribuțiile personale aduse în elaborarea tezei sunt subliniate în următoarele paragrafe făcându-se referire la capitolele în care acestea pot fi găsite.

Într-o primă etapă, a fost dezvoltată o metodologie de cedare *in vitro* (eng. *in vitro release test*, IVRT), adaptată particularităților formulărilor semisolide topice (cap.4, paragr.18-26). Pe baza cerințelor de asigurare a condițiilor *sink* și de utilizare a unei interfețe suport inerte, au fost selectate un mediu hidroalcoolic și o membrană artificială (cap.4, paragr.18,20). Condițiile experimentale și parametrii operaționali au fost adaptate pentru evaluarea unei viteze mari de cedare, care a condus la depleția avansată sau chiar completă a dozei aplicate (cap.4, paragr.22,28).

Etapa de validare a inclus demonstrarea caracterului discriminatoriu față de doză și microstructură (cap. 4, paragr.23,25). Rezultatele au ilustrat complexitatea procesului selecție a compoziției seriilor alternative (menținerea stării de agregare a entității active concomitent cu asigurarea similarității Q1/Q2, impactul redus al microstructurii asupra performanțelor *in vitro*, rolul major al agentului formator de matrice semisolidă (cap.4, paragr.25). Au fost adoptate analize statistice și criterii de acceptare a similarității bazate pe compararea vitezei de cedare *in vitro* a cantității cumulate cedate, ambii parametri fiind calculați prin aplicarea modelului difuzional Higuchi. Chiar în condițiile unei viteze de cedare mari și a unei depleții avansate a compartimentului donor (conținând o doză pseudo-infinită), metodologia a prezentat caracter discriminatoriu adecvat, confirmând non-echivalența Q1/Q2/Q3 pentru două produse multisursă (cap.4, paragr.27,28).

În cel de-al doilea capitol dedicat contribuțiilor personale, metodologia IVRT dezvoltată și validată anterior conform ghidurilor în vigoare a fost adaptată hidrogelurilor conținând 50mg/g ibuprofen (cap.5, paragr.7-12). Au fost utilizate două tipuri de dispozitive experimentale, celule verticale de difuzie și adaptoare pentru semisolide, montate în cadrul celulelor în flux continuu, ambele descrise în capitolul dedicat la Farmacopeei Statelor Unite ale Americii, cu diferențe constructive și hidrodinamice cunoscute. Protocolul a fost aplicat unui grup de produse multisursă non-similare Q1 (conținând agenți macromoleculari, neutralizați și solubilizați diferiți) și a inclus două tipuri de teste complementare, utile din punct de vedere al analizei echivalenței farmaceutice: evaluarea reziduurilor ca ultimă etapă a metamorfozei produselor prin expunere la temperaturi controlate, fiziologice, și determinarea profilului de pierdere prin evaporare a componentelor volatile (cap.5., paragr.6,13).

Au fost observate diferențe cinetice majore între cele două modele experimentale, determinate mai ales de volumul compartimentului receptor și de difuzia dependentă de vâscozitatea formulării semisolide (cap.5, paragr.15,16). Consistența hidrogelurilor formulate pe baza hidroxietil celulozei, minimă în cadrul grupului de produse analizate, a determinat cedări *in vitro* rapide și complete, chiar în prima jumătate a intervalului de testare, mai ales în cazul utilizării celulelor verticale de difuzie. S-au constatat abateri de la modelul difuzional Higuchi și o scădere în timp a caracterului discriminatoriu (cap.5, paragr.18). Fenomenul a fost evitat prin aplicarea adaptoarelor pentru semisolide, care permit dozarea unei cantități mai mari de hidrogel. În cazul formulărilor conținând carbomer a fost suspectată apariția unui proces de difuzie inversă, fără consecințe asupra cineticii de eliberare a ibuprofenului. Aplicarea unui test reologic a demonstrat că, la finalul testului,

conținutul donorului a prezentat modificări microstructurale, în special reduceri ale interacțiunilor interne și scăderea tensiunii de curgere (cap.5, paragr.24,25,31).

Pentru caracterizarea întregului profil de cedare *in vitro*, chiar în condițiile depleției avansate, a fost aplicată o abordare alternativă în prelucrarea datelor experimentale, care a reprezentat transpunerea modelului stratului limită tranzitoriu (specific unguentelor lipofile conținând particule suspendate). S-a formulat ipoteza conform căreia cedarea rapidă duce la o scădere continuă a concentrației ibuprofenului în compartimentului donor, care nu se comportă ca un rezervor pseudo-infinit. Astfel se explică dependența liniară a cantității cumulate recuperate la nivelul compartimentului receptor și valorile logaritmice ale timpului de colectare a probelor. Fenomenul a fost considerat relevant și pentru administrarea *in vivo*, prin depleția și transformarea continuă a stratului de semisolid, cu distribuția substanței active la nivel local și/sau sistemic (cap.6, paragr.13,36).

Identificarea surselor pentru diferențele de performanță *in vitro* demonstrate s-a efectuat printr-un set de analize reologice, rotaționale și oscilatorii, utile în identificarea caracteristicilor microstructurale și recomandate de autoritățile de reglementare (cap.6, paragr.15-19). Ca un parametru secundar fizico-chimic, a fost determinată activitatea apei, un alt indicator al interacțiunilor complexe care generează comportamentul specific al matricilor semisolide (cap.6, paragr.20,24). Au fost analizate regiunile liniare vâscoelastice, tensiunile și zonele (punctele) de curgere, ariile de sub curbă și valorile vâscozității estimate la trei viteze de forfecare în cadrul testelor de tixotropie, curbele de fluaj și profilele de recuperare structurală.

Rezultatele, interpretate în ultimul capitol al contribuțiilor personale, au confirmat o dependență accentuată a comportamentului reologic de natura agentului macromolecular. Lucrarea a propus și un model de analiză a datelor experimentale capabil să identifice modificări cinetice care au loc pe durata testelor IVRT. Parametrii specifici comparării produselor multisursă au fost estimați pe diferite intervale de timp, fiind incluși ulterior în analiza de similaritate (cap.6, paragr.37-41).

Relația complexă între compoziție, microstructură și difuzia *in cedarea* a fost confirmată și reprezintă unul dintre elementele centrale ale Sistemului de Clasificare a medicamentelor Topice. Rezultatele obținute sunt un argument în favoarea relaxării cerințelor stricte privind similaritatea Q1, Q2 și Q3, aplicabile în procedurile de bioderogare specifice formelor farmaceutice semisolide topice, și pledează pentru utilizarea metodologiilor comparative *in vitro* ca alternativă în estimarea expunerii locale și sistemice.

Bibliografie

Bodenlenz M, Yeoh T, Berstein G, Mathew S, Shah J, Banfield C, Hollingshead B, Steyn SJ, Osgood SM, Beaumont K, Kainz S, Holeček C, Trausinger G, Raml R, Birngruber T. Comparative Study of Dermal Pharmacokinetics Between Topical Drugs Using Open Flow Microperfusion in a Pig Model. *Pharm Res.* 2024 Feb;41(2):223-234. doi: 10.1007/s11095-023-03645-3.

Effendy I, Kwangsukstith C, Lee JY, Maibach HI. Functional changes in human stratum corneum induced by topical glycolic acid: comparison with all-trans retinoic acid. *Acta Derm Venereol.* 1995 Nov;75(6):455-8. doi: 10.2340/0001555575455458.

EMA, 2018. European Medicine Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Draft guideline on quality and equivalence of topical products, 2018. London (UK). https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-equivalence-topical-products_en.pdf

FDA, 1997. US-Food and Drug Administration. Guidance for industry. Nonsterile semisolid dosage forms. Scale-up and post approval changes. Chemistry, manufacturing and controls. In vitro release testing and in vivo bioequivalence documentation (SUPAC-SS), 1997. Bethesda (MD). Available at: <https://www.fda.gov/media/71141/download>.

FDA, 2012. US-Food and Drug Administration (US-FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Office of Regulatory Policy. Draft guidance on acyclovir 5% ointment.

FDA, 2022a. US-Food and Drug Administration (US-FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Office of Regulatory Policy. Draft guidance on In Vitro Permeation Test Studies for Topical Drug Products Submitted in ANDAs. October 2022. Available at: <https://www.fda.gov/media/162475/download>.

FDA, 2022b. US-Food and Drug Administration (US-FDA). Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research. Physicochemical and Structural (Q3) Characterization of Topical Drug Products Submitted in ANDAs. Draft Guidance for Industry. 2022. <https://www.fda.gov/media/162471/download>

FDA, 2022c. US-Food and Drug Administration (US-FDA). Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Office of Regulatory Policy. Draft guidance on In Vitro Release Test Studies for Topical Drug Products Submitted in ANDAs. October 2022. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/in-vitro-release-test-studies-topical-drug-products-submitted-andas>.

García-Arieta A, Gordon J, Gwaza L, Merino V, Mangas-Sanjuan V. Regulatory Requirements for the Development of Second-Entry Semisolid Topical Products in the European Union. *Pharmaceutics*. 2023 Feb 10;15(2):601. doi: 10.3390/pharmaceutics15020601.

Holmgard R, Nielsen JB, Benfeldt E. Microdialysis sampling for investigations of bioavailability and bioequivalence of topically administered drugs: current state and future perspectives. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23(5):225-43.

N'Dri-Stempfer B, Navidi WC, Guy RH, Bunge AL. Improved bioequivalence assessment of topical dermatological drug products using dermatopharmacokinetics. *Pharm Res*. 2009 Feb;26(2):316-28. doi: 10.1007/s11095-008-9742-9.

Schmidt S, Banks R, Kumar V, Rand KH, Derendorf H. Clinical microdialysis in skin and soft tissues: an update. *J Clin Pharmacol*. 2008 Mar;48(3):351-64. doi: 10.1177/0091270007312152.

Shah VP, Rădulescu FȘ, Miron DS, Yacobi A. Commonality between BCS and TCS. *Int J Pharm*. 2016;509:35-40.

Shah VP, Yacobi A, Radulescu FS, Miron DS, Lane ME. A science-based approach to topical drug classification system (TCS). *Int J Pharm*. 2015;491:21–5.

USP, 2022. Pharmacopeial Forum. General Chapters. General Information. (1724) Semisolid Drug Products - Performance Tests. 2022;Pharmacopeial Forum 48(3).

USP, 2023. United States Pharmacopoeia - National Formulary (USP), 2023. Chapter 1724: Semisolid Drug Products - Performance Tests, United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD 20852.

Viziteu HM, Miron DS, Lupuliasa D, Rădulescu FȘ. The role of microstructural testing in the assessment of the in vitro release profiles from topical semisolid formulations. *Farmacia* 2024b;72(2):322-36. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2024.2.11>.

Viziteu HM, Rădulescu FȘ, Dan M, Lupuliasa D, Miron DS. The development of in vitro release methodology for high strength topical semisolid formulations of anti-inflammatory drugs. *Farmacia* 2024a;72(1):78-86. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2024.1.7>.

Yacobi A, Shah VP, Bashaw ED, Benfeldt E, Davit B, Ganes D, Ghosh T, Kanfer I, Kasting GB, Katz L, Lionberger R, Lu GW, Maibach HI, Pershing LK, Rackley RJ, Raw A, Shukla CG, Thakker K, Wagner N, Zovko E, Lane ME. Current challenges in

bioequivalence, quality, and novel assessment technologies for topical products. *Pharm Res.* 2014 Apr;31(4):837-46. doi: 10.1007/s11095-013-1259-1.

Lista lucrărilor publicate

Viziteu HM, Rădulescu FȘ, Dan M, Lupuliasa D, Miron DS. The development of in vitro release methodology for high strength topical semisolid formulations of anti-inflammatory drugs. Farmacia 2024a;72(1):78-86.

<https://doi.org/10.31925/farmacia.2024.1.7>.

<https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-07->

[Viziteu_Radulescu_Miron_78-86.pdf](https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-07-Viziteu_Radulescu_Miron_78-86.pdf)

Viziteu HM, Miron DS, Lupuliasa D, Rădulescu FȘ. The role of microstructural testing in the assessment of the in vitro release profiles from topical semisolid formulations. Farmacia 2024b;72(2):322-36.

<https://doi.org/10.31925/farmacia.2024.2.11>.

<https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-11->

[Viziteu_Radulescu_Miron_322-336.pdf](https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/art-11-Viziteu_Radulescu_Miron_322-336.pdf)