Universitatea Națională de Știință și Tehnologie
POLITEHNICA din București
Școala Doctorală Inginerie Chimică și Biotehnologii

TEZĂ DE DOCTORAT

BIOIMPREGNĂRI CU RETINOIZI PE MICROSFERE VITROASE PENTRU APLICAȚII DERMATOLOGICE

Doctorand: LIXANDRU MATEI (MARINESCU) IOANA LAVINIA

Conducător științific: PROF. DR. HABIL. ING. SAVA BOGDAN ALEXANDRU

București 2025

Cuprins

REZUMAT I
SUMMARY II
INTRODUCERE 1
A- STUDIUL CRITIC AL DATELOR DIN LITERATURĂ 5
1. STUDIU DOCUMENTAR PRIVIND OBȚINEREA BIOSTICLEI ȘI UTILIZAREA ÎN COSMETICĂ CU ÎNGLOBARE DE RETINOIZI 5
1.1. Studiu documentar privind biosticlele pentru cosmetică 5
1.2. Eliberarea controlată a principiilor active, precum retinolul, prin încapsulare 9
1.3. Modalități de livrare dermică a retinolului 13
1.4. Condiționarea principiilor active în vederea îmbunătățirii eficienței în tratamentele dermale 16
B- CONTRIBUȚII ORIGINALE 19
2. EVALUAREA TERMOGRAVIMETRICĂ A ELIBERĂRII RETINOLULUI DIN BIOSTICLĂ ȘI BIOCĂRBUNE 19
2.1. Materiale și metodologie 19
2.2. Rezultate și discuții privind evaluarea termogravimetrică a eliberării retinolului 21
2.2.1. Analiza porozității prin metoda BET 21
2.2.2. Analiza distribuției dimensiunii particulelor biosticlă– biocărbune prin DLS 24
2.2.3. Analiza XRD a materialelor adsorbante – biosticlă și biocărbune 26
2.2.4. Analiza morfologiei suprafeței biosticlei și biocărbunelui prin SEM 27
2.2.5. Eliberarea termică a retinolului din biosticlă și biocărbune în funcție de viteza de încălzire 28
2.3. Concluzii privind evaluarea termogravimetrică a eliberării retinolului din biosticlă și biocărbune 30
3. EVALUAREA INFLUENȚEI SISTEMULUI DE LIVRARE DERMICĂ ASUPRA STABILITĂȚII RETINOLULUI 31
3.1. Materiale și metodologie experimentală 31
3.1.1. Materiale și reactivi 31
3.1.2. Obținerea cremelor 32
3.1.3. Metode de caracterizare 32
3.2. Rezultate experimentale privind stabilitatea sistemului de livrare 34
3.2.1. Analiza TG comparativă a sistemelor dermice cu retinol 34

3.2.2. Analiza calorimetriei diferențiale de baleiaj a sistemelor dermice cu retinol 36
3.2.3. Analiza spectroscopică FTIR a sistemelor dermice de livrare a retinolului 38
3.2.4. Analiza XRD a formulărilor cu retinol 39
3.2.5. Conductivitatea electrică și pH-ul 42
3.2.6. Analiza stabilității hidrogelului și emulsiilor prin retrodifuzie 44
3.2.7. Analize microbiologice 47
3.3. Discuție privind sistemele dermato-cosmetice studiate 49
3.4. Concluzii asupra stabilității sistemelor de livrare dermică 50
4. OBȚINEREA BIOSTICLEI DE TIP 58S PRIN CONDIȚIONARE CU PEG 4000 51
4.1. Componente materiale și metode analitice 51
4.2. Rezultate obtinute 53
4.2.1. Analiza prin difracție de raze X (XRD) 53
4.2.2. Microscopie electronica de baleiaj si analiza EDX 53
4.2.3. Analiza porozității prin metoda BET 57
4.2.4. Distribuția dimensiunii particulelor 59
4.2.5. Analiza termogravimetrică (TG) și derivata acesteia (DTG) 61
4.2.6. Analiza de spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (FTIR) 62
4.3. Analiza și interpretarea rezultatelor experimentale 63
4.4. Concluzii privind caracterizarea a biosticlei și influența tratamentului cu PEG 4000 64
5. DISPERSIA RETINOLULUI SUB FORMĂ DE HIDROGEL PENTRU LIVRARE CUTANATĂ 66
5.1. Materialele și metoda de formulare pentru obținerea hidrogelului cu retinol 66
5.2. Metode de caracterizare și testare a hidrogelului cu retinol 67
5.2.1. Procedură experimentala pentru studiul de stabilitate accelerată 68
5.2.2. Metodologia de testare 68
5.2.3. Sistemul computerizat VISIA pentru evaluare dermică 70
5.3. Rezultate experimentale privind caracterizarea hidrogelului cu retinol 71
5.3.1. Analiza termogravimetrică a stabilității hidrogelului cu retinol 71
5.3.2. Evaluarea tranzițiilor termice ale hidrogelului prin analiză DSC 72
5.3.3. Identificarea grupărilor funcționale în hidrogelul cu retinol prin FTIR 73
5.3.4. Analiza structurii hidrogelului prin difracție de raze X (XRD) 74
5.3.5. Conductivitatea electrică și pH-ul 75
5.3.6. Teste de stabilitate coloidală a hidrogelului 75
5.3.7. Rezultatele stabilității în condiții accelerate 77
5.3.8. Analiza microscopică a dimensiunii picăturilor de hidrogel 77
5.4. Teste de administrare cutanată a hidrogelului 78
5.4.1. Test de puritate microbiologică 80
5.4.2. Studii de analiză a pielii cu sistemul VISIA 81

5.4.3. Concluzii 94
C- CONCLUZII GENERALE 95
D - LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE DE STUDENTUL DOCTORAND 101
i. Articole publicate din tematica tezei de doctorat 101
ii. Lucrări susținute la conferințe din tematica tezei de doctorat 101
E - BIBLIOGRAFIE 103

INTRODUCERE

În cadrul cercetării științifice contemporane, tendința către abordări interdisciplinare devine tot mai importantă pentru generarea de soluții inovatoare în domenii cu grad ridicat de complexitate, precum medicina regenerativă, ingineria țesuturilor și dermatologia aplicată. O direcție relevantă în acest sens o reprezintă utilizarea materialelor vitroase bioactive – în special compozițiile de tip 45S5 și 58S – pentru dezvoltarea unor sisteme moderne de eliberare controlată a agenților biologic activi. Inițial folosite în intervenții chirurgicale și implantologie osoasă, aceste biosticle au evidențiat proprietăți valoroase, printre care capacitatea de a promova regenerarea țesuturilor și de a se integra biochimic cu osul și țesuturile moi, datorită biocompatibilității și bioresorbabilității sale.

Pe de altă parte, interesul crescând pentru produse dermato-cosmetice sigure și eficiente a dus la intensificarea cercetărilor privind optimizarea penetrării transdermice a unor ingrediente active, cum sunt retinoizii. Retinolul, împreună cu derivații săi, este binecunoscut pentru efectele benefice în tratarea afecțiunilor cutanate precum acneea, dar și în reducerea semnelor de îmbătrânire, uniformizarea texturii pielii și accelerarea proceselor de regenerare celulară. Cu toate acestea, vulnerabilitatea retinolului la factorii de mediu (lumină, oxigen, temperatură) și riscul de a provoca iritații în urma aplicării pe piele, impun dezvoltarea unor formulări farmaceutice care să asigure stabilitatea chimică și eliberarea controlată a acestuia în derm.

În acest context, microsferele vitroase bioactive pot constitui un vector eficient pentru încapsularea și stabilizarea retinoizilor, oferind o cinetică de eliberare graduală, care menține eficiența terapeutică și minimizează reacțiile adverse. Structura și proprietățile fizico-chimice ale acestor materiale pot fi adaptate prin utilizarea unor modificatori precum polietilen glicolul (PEG), permițând astfel obținerea unor sisteme poroase, stabile și compatibile cu aplicarea dermică.

Această lucrare are ca obiectiv obținerea, caracterizarea și testarea funcțională a unor microsfere vitroase bioactive impregnate cu retinoizi, în vederea utilizării lor în domeniul dermatologic. Cercetarea se concentrează pe obținerea compoziției vitroase de tip 58S, tratarea acesteia cu PEG 4000 pentru îmbunătățirea porozității și stabilității, urmată de impregnarea cu retinol și evaluarea eliberării controlate prin metode specifice de analiză (termogravimetrie și spectroscopie).

Prin acest studiu, se urmărește identificarea unei formule inovatoare cu aplicație dermato-cosmetică, capabilă să răspundă cerințelor actuale de eficiență, siguranță și tolerabilitate în administrarea topică a retinoizilor. Această necesitate vine din faptul că retinoizii, deși extrem de potenți în a remedia și trata o paletă largă de afecțiuni dermatologice, sunt în continuare percepuți negativ de către consumatori din cauza faptului că pot genera o serie de efecte adverse neplăcute la aplicarea pe piele: eritem, iritații, inflamații, uscarea și descuamarea pielii, dermatită, fotosensibilizare, hiperpigmentare sau hipopigmentare, exacerbarea temporară a acneei etc. Totuși, retinoizii rămân standardul de aur în dermatologia

modernă în ceea ce privește ritualurile antirid, sunt extrem de benefici în a reducere formele grave de acnee și hiperpigmentare și sunt adresea ultima redută în acest tip de terapii. De aici vine și necesitatea de a continua și dezvolta cercetarea în ceea ce privește reducerea efectelor adverse generate de retinozi asupra pielii și prin extensie, de a îmbunătăți percepția publicului asupra acestora. Prezenta lucrare se plasează la intersecția dintre chimia materialelor, biotehnologie, dermatologie și știința farmaceutică, contribuind la dezvoltarea unor soluții moderne în terapia personalizată a pielii.

Prezenta lucrare este structurată în două secțiuni, fiecare abordând aspecte esențiale pentru dezvoltarea unui sistem avansat de livrare dermică a retinolului, un compus valoros, dar instabil, utilizat frecvent în dermatocosmetică. Prima secțiune este dedicată studiului critic al datelor din literatură, incluzând un capitol care analizează în profunzime proprietățile retinolului și soluțiile actuale pentru îmbunătățirea stabilității sale. A doua secțiune cuprinde contribuțiile originale ale autoarei și include patru capitole experimentale: Evaluarea termogravimetrică a eliberării retinolului din biosticlă și biocărbune; Evaluarea influenței sistemului de livrare dermică asupra stabilității retinolului; Obținerea biosticlei de tip 58S prin condiționare cu PEG 4000 și Dispersia retinolului sub formă de hidrogel pentru livrare cutanată. A treia secțiune este rezervată concluziilor generale, iar ultima secțiune reunește bibliografia utilizată în cadrul cercetării.

În continuare, sunt prezentate sintetic conținutul și obiectivele fiecărui capitol al lucrării:

Capitolul 1. ***Studiu documentar privind obținerea biosticlei și utilizarea în cosmetica cu înglobare de retinoizi***: oferă o analiză aprofundată a literaturii de specialitate privind retinolul și caracteristicile sale fizico-chimice. Se subliniază instabilitatea acestuia față de lumină, oxigen și temperatură, precum și potențialul iritant în aplicații topice. Sunt prezentate soluții moderne de formulare și încapsulare, precum și sistemele de livrare controlată care pot îmbunătăți biodisponibilitatea și reduc efectele adverse.

Capitolul 2. ***Evaluarea termogravimetrică a eliberării retinolului din biosticlă și biocărbune:*** investighează influența microstructurii și morfologiei unor adsorbanți cu caracteristici poroase diferite și este centrat pe evaluarea termogravimetrică a eliberării retinolului din două materiale adsorbante cu natură și proprietăți diferite: biosticla și biocărbunele. Caracterizarea prin tehnici specifice (BET, DLS, XRD și SEM) a permis stabilirea unei legături între microstructură, porozitate și morfologie, pe de o parte, și comportamentul de desorbție al retinolului, pe de altă parte. Biocărbunele, obținut din semințe de struguri, s-a evidențiat printr-o structură mezoporoasă și o capacitate superioară de adsorbție, însă cu o eliberare lentă și incompletă a principiului activ, influențată de interacțiunile mai puternice dintre retinol și micropori. În contrast, biosticla, cu porozitate mai redusă și caracter vitros, a demonstrat o eliberare mai rapidă și mai eficientă, în special la temperaturi mai ridicate, datorită diferențelor de polaritate și de dimensiune a porilor. Aceste observații subliniază importanța selectării materialului suport în funcție de obiectivele vizate,

demonstrând că natura structurală a adsorbanților influențează decisiv cinetica eliberării controlate a compușilor bioactivi.

Capitolul 3. ***Evaluarea influenței sistemului de livrare dermică asupra stabilității retinolului:*** explorează în detaliu influența compoziției sistemului de livrare asupra stabilității retinolului. Au fost formulate trei sisteme de livrare – emulsie directă, emulsie inversă și hidrogel – care au fost caracterizate fizico-chimic și testate pentru stabilitate. Analizele complexe efectuate (TG, DSC, FTIR, XRD, Turbiscan, evaluări microbiologice) au demonstrat că emulsia directă oferă cele mai bune rezultate în ceea ce privește stabilitatea coloidală, în timp ce hidrogelul asigură o eliberare mai rapidă. Toate formulările s-au dovedit a fi microbiologic sigure. Hidrogelul pe bază de biosticlă s-a evidențiat printr-un echilibru optim între eliberarea controlată și stabilitate.

Capitolul 4. ***Obținerea biosticlei de tip 58S prin conditionare cu PEG 4000***: este dedicat obținerii și caracterizării biosticlei de tip 58S funcționalizată cu PEG 4000, obținut prin metoda sol–gel. Prin tratamente termice și analiza XRD s-a demonstrat inhibarea cristalinității, iar analiza morfologică (SEM-EDX) și porozitatea specifică (BET) au confirmat structura adecvată pentru aplicații cutanate. Utilizarea PEG în etapa de calcinare a condus la obținerea unui material necristalin, stabil și optim pentru adsorbția compușilor activi.

Capitolul 5. ***Dispersia retinolului sub formă de hidrogel pentru livrare cutanată***: detaliază prepararea unui hidrogel dermato-cosmetic cu retinol și biosticlă, punând accent pe caracterizarea completă a formulării prin metode fizico-chimice și microscopice. Rezultatele au confirmat structura necristalină a sistemului, o bună dispersie și stabilitate coloidală, fără formarea de structuri cristaline. Studiul validează eficiența hidrogelului ca platformă sigură și performantă pentru administrarea topică a retinoizilor.

Lucrarea se încheie cu un set de concluzii generale, care sintetizează principalele contribuții științifice și oferă direcții de continuare a cercetării în domeniul sistemelor avansate de livrare a ingredientelor active în produse dermatocosmetice.

2-EVALUAREA TERMOGRAVIMETRICĂ A ELIBERĂRII RETINOLULUI DIN BIOSTICLĂ ȘI BIOCĂRBUNE

Eliberarea controlată a compușilor bioactivi reprezintă un aspect esențial în dezvoltarea materialelor funcționale utilizate în aplicații cosmetice și biomedicale. În acest context, analiza termogravimetrică (TG) oferă o metodă precisă și relevantă pentru investigarea comportamentului termic al compușilor adsorbiți, precum și a cineticii procesului de eliberare.

Capitolul de față urmărește evaluarea eliberării termice a retinolului din două tipuri de adsorbanți – biosticlă și biocărbune – prin analiza curbelor TG obținute la viteze diferite de încălzire. Acest demers permite determinarea influenței proprietăților microstructurale, dimensionale și structurale ale celor două materiale asupra eficienței și profilului de eliberare a retinolului.

Prin corelarea caracteristicilor poroase și structurale ale adsorbanților (determinate prin BET, DLS, SEM și XRD) cu pierderile de masă înregistrate în timpul încălzirii controlate, se pot trage concluzii relevante privind mecanismul de eliberare termică și adaptabilitatea acestor materiale pentru aplicații de livrare controlată a compușilor activi.

2.2- Rezultate și discuții privind evaluarea termogravimetrică a eliberării retinolului

2.2.1-Analiza porozității prin metoda BET

Izoterma de adsorbție a azotului lichid pe biocărbune se suprapune practic cu cea de desorbție, indicând faptul că procesul de condiționare a precursorului, respectiv îndepărtarea volatilelor și activarea cu abur, au favorizat formarea completă a porilor (Figura 2.1). De asemenea, capacitatea de adsorbție a azotului lichid pe biocărbune are valori ridicate chiar și la valori scăzute ale presiunii.

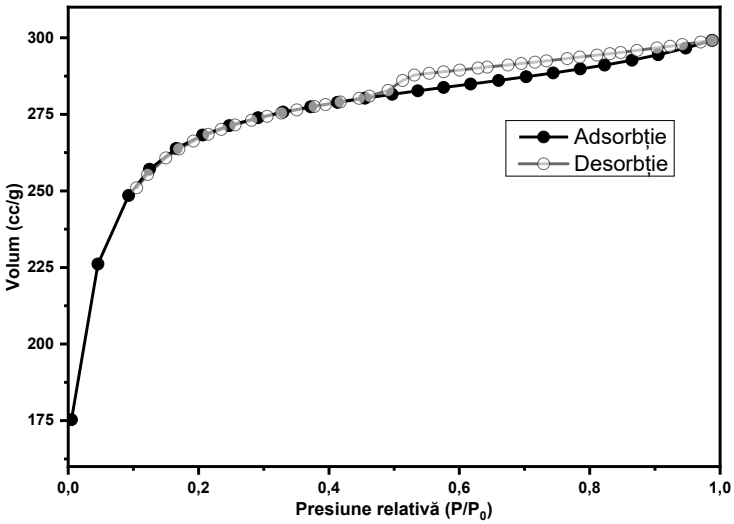


Figura 2.1. Izoterma de adsorptie-desorbție a N_2 pe biocărbune

Analiza curbei de distribuție a dimensiunii porilor din biocărbune arată că proba prezintă o distribuție relativ uniformă a porilor cu un conținut mare de mezopori. Structura mezoporoasă favorizează accelerarea proceselor de suprafață, respectiv adsorbția și desorbția principiilor active din porii adsorbentului (Figura 2.3).

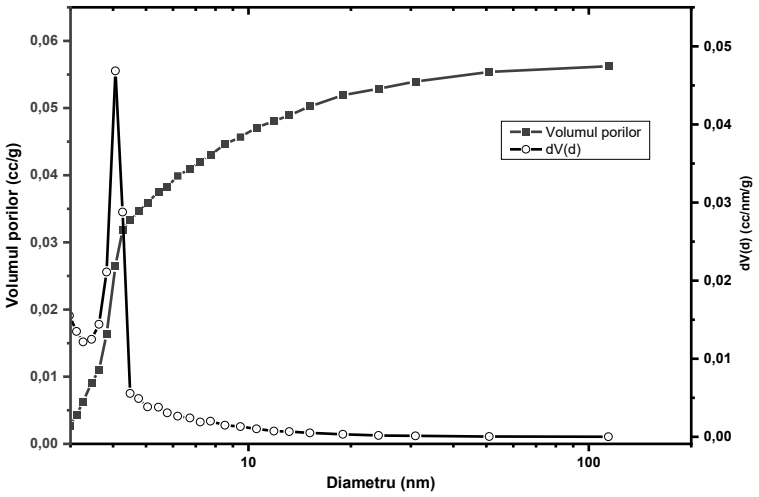


Figura 2.3. Distribuția dimensiunii porilor biocărbunelui

2.2.5- Eliberarea termică a retinolului din biosticlă și biocărbune în funcție de viteza de încălzire

Eliberarea controlată a retinolului adsorbit pe cele două tipuri de adsorbție a fost evaluată prin termodesorbție realizată la viteze diferite de încălzire. Astfel, viteza de încălzire a probelor a variat între 1 °C/ min. și 10 °C/ min. Curbele termogravimetrice (TG) ale celor două probe de adsorbanți impregnați cu retinol sunt prezentate în Figura 2.11 și Figura 2.12.

Conform profilului TG, există o variație diferențiată a pierderii de masă a probei de biocărbune în funcție de viteza de încălzire. Astfel, în intervalul de 50 – 300 °C, atât panta variației curbelor, cât și valoarea finală a pierderii de masă au valori diferite. Se remarcă faptul că la o viteză redusă de încălzire (1 °C/min.) scăderea masei probei cu creșterea temperaturii este mult mai mică decât în cazul unei viteze de încălzire mai mari (4 °C/min, 7 °C/min și, respectiv, 10 °C/min), datorită unei distribuții largi a dimensiunii porilor (Figura 2.11). Totodată pierderea de masă se atenuează la valori mai mari ale temperaturii.

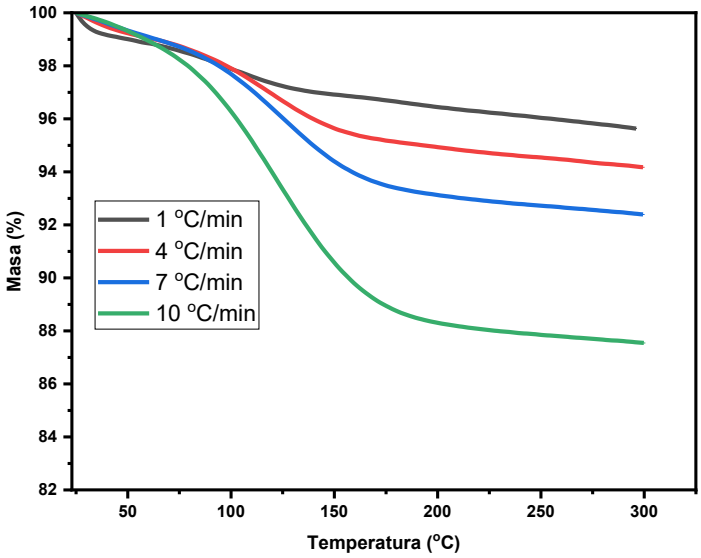


Figura 2.11. Profilul TG al probei de biocărbune la viteze de încălzire diferite

În cazul adsorbantului de tip biosticlă, deși dimensiunea medie a particulelor a fost cu aproximativ 70% mai mică decât cea a particulelor de biocărbune, se observă o diferență mai mică a pierderii de masă cu viteza de încălzire, pentru același interval de temperatură. Astfel, panta curbelor, dar și valoarea finală a pierderii de masă au valori mult mai mici decât în cazul biocărbunelui. Totodată pierderea de masă a probei prezintă valori apropiate la valori mai mici ale temperaturii (sub 200 °C) și se accentuează la valori mai mari ale temperaturii (la peste 200 °C). Spre deosebire de biocărbune, pierderile de masă se accentuează la valori ale temperaturii mai mari de 200 °C și prezintă valori apropiate pentru valorile vitezelor de încălzire studiate. Aceste diferențe se datorează cantității mai mici de retinol adsorbit în porii biosticlei datorită volumului total de pori mult mai mic al biosticlei decât al biocărbunelui (Figura 2.12).

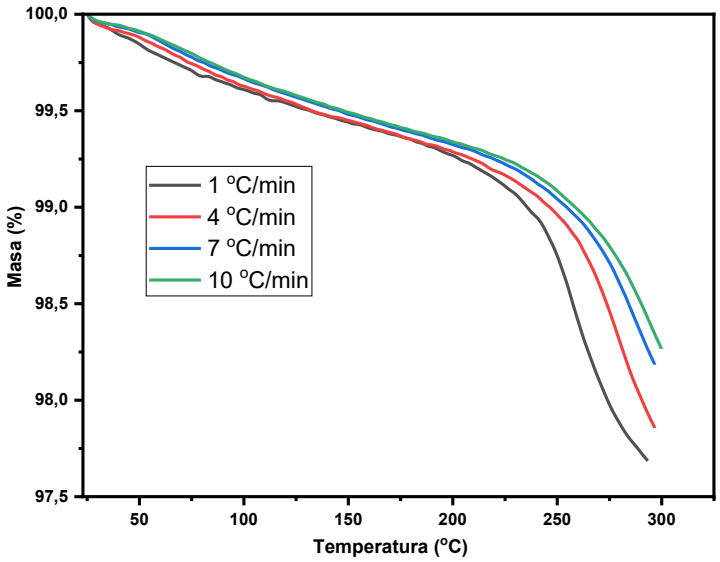


Figura 2.12. Profilul TG al probei de biosticlă la viteze de încălzire diferite

3- EVALUAREA INFLUENȚEI SISTEMULUI DE LIVRARE DERMICĂ ASUPRA STABILITĂȚII RETINOLULUI

Retinolul (vitamina A) este recunoscut pentru proprietățile sale dermatocosmetice remarcabile, fiind utilizat pe scară largă în tratamentele anti-îmbătrânire, depigmentante și antiacneice. Totuși, instabilitatea sa chimică în prezența luminii, aerului și temperaturilor ridicate, precum și potențialul iritant ridicat limitează utilizarea sa directă în formulări topice. Astfel, dezvoltarea unor sisteme eficiente de livrare dermică devine esențială pentru protejarea și eliberarea controlată a retinolului.

În acest context, formulările pe bază de hidrogeluri și emulsii (atât directe, cât și inverse) au fost investigate ca medii funcționale de încorporare și livrare a retinolului. Aceste sisteme pot influența semnificativ stabilitatea fizico-chimică a ingredientului activ, comportamentul termic, interacțiunea cu alți excipienți și, în cele din urmă, eficacitatea terapeutică a produsului final. Prin integrarea biosticlei ca adsorbant bioactiv, se urmărește nu

doar îmbunătățirea stabilității retinolului, ci și potențarea proprietăților regeneratoare și antioxidante ale formulărilor.

Capitolul de față propune o abordare complexă, ce combină metode de caracterizare termică (TG și DSC), spectroscopie (FTIR), difracție de raze X (XRD), evaluări de stabilitate fizică (Turbiscan) și teste microbiologice, pentru a determina influența compoziției sistemului de livrare asupra stabilității acestuia în condiții controlate.

3.2- Rezultate experimentale privind stabilitatea sistemului de livrare

3.2.2-Analiza calorimetriei diferențiale de baleiaj a sistemelor dermice cu retinol

Impactul caracteristicilor fizico-chimice ale cremelor cosmetice asupra tranzițiilor termice este elucidat prin intermediul termogramei de calorimetrie diferențială de baleiaj (DSC), așa cum este descrisă în Figura 3.3. Termogramele pentru hidrogel (1) și cele două tipuri de emulsie prezintă un profil comparabil. În special, segmentul inițial al tuturor celor trei curbe relevă un vârf endotermic, caracterizat printr-un maxim endotermic care apare la temperaturi ce depășesc 120 °C, atribuit evaporării apei.

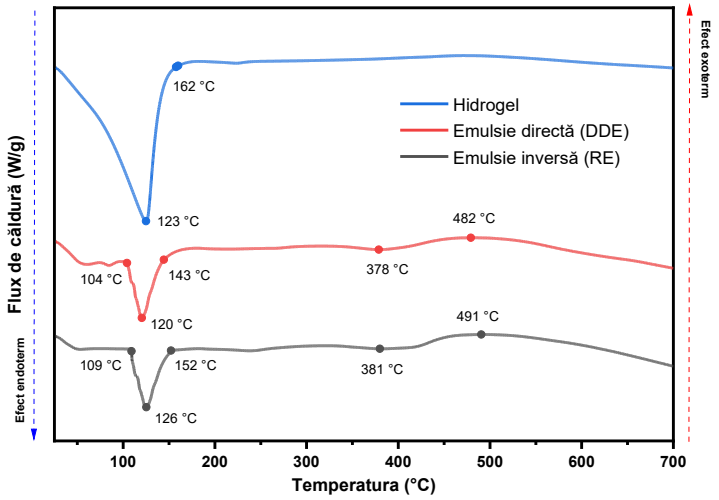


Figura 3.3. Termograma DSC a hidrogelului (1) și a celor două emulsii

Temperatura la care se observă acest vârf endotermic este influențată de natura interacțiunilor dintre moleculele de apă și alți constituenți prezenți în formularea respectivă [1,2]. Astfel, stabilitatea termică a emulsiilor este condiționată atât de tipul emulsiei, cât și de compoziția sa [3]. Mai exact, în cazul emulsiei directe, interacțiunile dintre moleculele de apă (care acționează ca fază continuă) și alte componente sunt diminuate, rezultând o temperatură maximă pentru evaporarea apei care este înregistrată la un punct cu 3 °C mai mic decât cea a hidrogelului (1) [4,5]. Pe de altă parte, polimerul hidrofil folosit în formularea hidrogelului (1) facilitează retenția moleculelor de apă prin legături de hidrogen și interacțiuni electrostatice. În schimb, emulsiile inverse prezintă o stabilitate potențial mai mare datorită caracteristicilor lor hidrofobe. Pentru aceste emulsii indirecte, interacțiunile moleculelor de apă (în faza discontinuă) cu alte componente sunt intensificate, necesitând un aport de energie mai mare pentru migrarea moleculelor de apă din picături în mediul înconjurător. În consecință,

temperatura maximă a vârfului de evaporare a apei este observată la o temperatură cu 3 °C mai mare decât cea a hidrogelului (1).

În plus, prezența unor vârfuri endotermice minore identificate atât în emulsiile directe, cât și în cele inverse la temperaturi ridicate (aproximativ 380 °C) poate indica degradarea termică a constituenților organici, cum ar fi surfactanții sau uleiurile vegetale încorporate în emulsii. Discrepanța observată între DDE și RE poate fi atribuită variațiilor în compoziția fazelor continue și dispersate, influențând astfel stabilitatea termică a compușilor organici prezenți în fiecare formulare.

4 - OBȚINEREA BIOSTICLEI DE TIP 58S PRIN CONDIȚIONARE CU PEG 4000

În acest capitol se analizează influența tratamentului cu PEG 4000 asupra biosticlei de tip 58S, cu aplicații potențiale în industria cosmetică. Obiectivul principal a fost obținerea unei structuri necristaline stabile și evaluarea caracteristicilor microstructurale, morfologice și termice, relevante pentru utilizarea biosticlei ca vector de eliberare a principiilor active. Selectarea compoziției 58S se datorează interesului deosebit manifestat pentru acest tip de biosticlă în aplicațiile medicale și cosmetice, datorită biocompatibilității ridicate și conținutului crescut de SiO_2 comparativ cu 45S5, precum și absenței Na_2O. Prin metoda sol-gel s-a urmărit obținerea unei biosticle cu omogenitate superioară și structură vitroasă, iar tratamentul cu PEG 4000 a fost investigat în special pentru efectele sale asupra stabilității termice și dispersiei în medii apoase, urmând ca aspecte precum optimizarea distribuției porilor și a dimensiunii particulelor să fie detaliate în cercetări viitoare.

4. 2 - Rezultate obtinute

4.4 - Concluzii privind caracterizarea a biosticlei și influența tratamentului cu PEG 4000

Tratarea biosticlei cu PEG 4000 înainte de calcinare permite obținerea unui material cu o structură complet necristalină.

Analiza SEM arată că după calcinarea biosticlei în prezența PEG 4000, apar numeroase aglomerări de particule foarte mici, care sunt formate ca urmare a accelerării reacțiilor de condensare care însoțesc procesul de calcinare.

Analiza EDX a probei BST evidențiază o distribuția uniformă a tuturor elementelor identificate în masa probei. Analiza porozității a arătat că izotermele de adsorbție a azotului din proba BS corespund tipului V, indicând o structură mezoporoasă. În plus, tratarea cu PEG 4000 nu modifică în mod semnificativ structura porilor biosticlei originale.

După tratamentul cu PEG 4000, distribuția dimensiunii particulelor se schimbă. Astfel, distribuția dimensiunii particulelor pentru proba tratata cu PEG 4000 este mai largă.

Tratarea biosticlei cu PEG 4000 face ca utilizarea sa în industria cosmetică să fie mai sigură, prin îmbunătățirea dispersiei în medii apoase, fără modificări semnificative ale celorlalte caracteristici.

Studiile realizate până în prezent au evidențiat că biosticla de tip 58S are proprietăți eficiente de biocompatibilitate cu țesutul uman, însă nu există date concludente care să ateste proprietățile antibacteriene, antioxidante și mecanice [6]. Din cauza timpului limitat disponibil pentru desfășurarea experimentelor, biosticla sintetizată în cadrul cercetărilor proprii nu a putut fi testată în detaliu, ceea ce face ca aceste aspecte să rămână insuficient explorate. În consecință, cercetările viitoare se vor orienta către evaluarea proprietăților antibacteriene și antioxidante și, eventual, către corectarea acestor caracteristici, atât prin îmbunătățirea porozității, cât și prin aditivarea cu uleiuri esențiale și/sau cu compuși cu caracteristici antioxidante, precum tocoferolii. Totodată, va fi evaluată influența conținutului de PEG 4000 asupra distribuției mărimii porilor, în vederea optimizării acesteia. Pe baza rezultatelor obținute, se va putea demara procedura de agrementare a biosticlei de tip 58S cu caracteristici îmbunătățite, pentru a iniția studii experimentale de testare pe piele a formulărilor de tip hidrogel preparate cu această biosticlă optimizată.

5 - DISPERSIA RETINOLULUI SUB FORMĂ DE HIDROGEL PENTRU LIVRARE CUTANATĂ

Pe baza rezultatelor obținute în urma caracterizării celor trei tipuri de formulări (DDE, RE si hidrogel (1)) a fost selectată pentru continuarea cercetărilor formularea de tip hidrogel deoarece asigură o concentrație mai scăzută de particule și implicit o eliberare mai lentă a retinolului. Se evaluează eficacitatea unei noi formulări dermocosmetice de tip hidrogel, care combină retinolul cu alte principii active, în prezența biosticlei, în scopul îmbunătățirii performanțelor retinolului în tratarea unor afecțiuni ale pielii. Această formulă își propune să valorifice efectele sinergice ale proprietăților de renovare celulară pe care le posedă retinolul, alături de capacitățile regenerative ale biosticlei, oferind o soluție promițătoare pentru cei care caută tratamente eficiente și tolerabile de întinerire a pielii. Elementele de noutate sunt date de utilizarea a două mecanisme concurente pentru eliberarea întârziată a retinolului pe suprafața epidermei, și anume reducerea difuziei în faza fluidă prin creșterea vâscozității produsului respectiv și adsorbția retinolului în porii unui adsorbant sub formă de pulbere. Astfel, creșterea vâscozității a fost realizată prin transformarea soluției de retinol într-un hidrogel bazat pe acid hialuronic și un copolimer de tip Carbopol Aqua SF-1 OS. Adsorbantul utilizat pentru eliberarea controlată este biosticla sub formă de pulbere, un solid vitros, cu diverse utilizări în domeniul cosmetic și medical.

5.2.1 - Procedură experimentala pentru studiul de stabilitate accelerată

Condiții de testare: Studiul este efectuat în etuvă, la 35°C, pentru o perioadă de 30 de zile consecutive. După prepararea probei, sunt notați parametrii fizico-chimici la timpul inițial, înainte de introducerea în etuvă.

Se setează etuva la 35°C și ventilație 100% până la atingerea temperaturii de 35°C, iar apoi ventilația este mutată pe 0%, timp de 30 zile. După ce au fost atinși parametrii stabiliți, se introduce proba în etuvă și se închide etanș. La finalul celor 30 de zile, proba este scoasă din etuvă, păstrată la temperatura camerei timp de 24h, iar apoi sunt notați parametrii fizico-chimici ai produsului, respectiv temperatura în interiorul etuvei, parametrii organoleptici (culoare, aspect, miros), pH-ul și volumul probei.

Produsul este considerat stabil în condițiile efectuate, și implicit pe o perioadă echivalentă de aproximativ 6 luni, dacă modificările apărute variază cu mai puțin de +/-5% față de rezultatele obținute înainte de inițierea protocolului.

5.3 - Rezultate experimentale privind caracterizarea hidrogelului cu retinol

5.3.1 - Analiza termogravimetrică a stabilității hidrogelului cu retinol

Hidrogelul (2) a demonstrat o pierdere de masă pronunțată în zona porțiunii inițiale a curbei TG (Figura 5.3), în special în intervalul de temperatură de la 40 °C la 130 °C, cu o pierdere de masă maximă observată pe curba termogravimetrică diferențială (DTG) în jurul valorii de 125 °C. Această pierdere semnificativă de masă este atribuită în primul rând evaporării apei.

În faza de încălzire ulterioară, care se întinde de la 130 °C la 230 °C, viteza de pierdere de masă s-a diminuat, cu pierderea maximă înregistrată pe curba DTG la aproximativ 225 °C. Acest fenomen se datorează evaporării diferiților compuși organici volatili, inclusiv trietanolamină (TEA). La temperaturi mai mari de 230 °C, s-au observat pierderi de masă suplimentare, dar mai reduse, fără a fi detectate maxime suplimentare în acest interval de temperatură. Aceste pierderi pot fi atribuite atât evaporării compușilor organici antrenați de gazul inert, cât și degradării termice a constituenților organici nevolatili, cum ar fi acidul hialuronic, retinolul și polimerul Carbopol Aqua SF-1, așa cum a sugerat Altaleb [7-9].

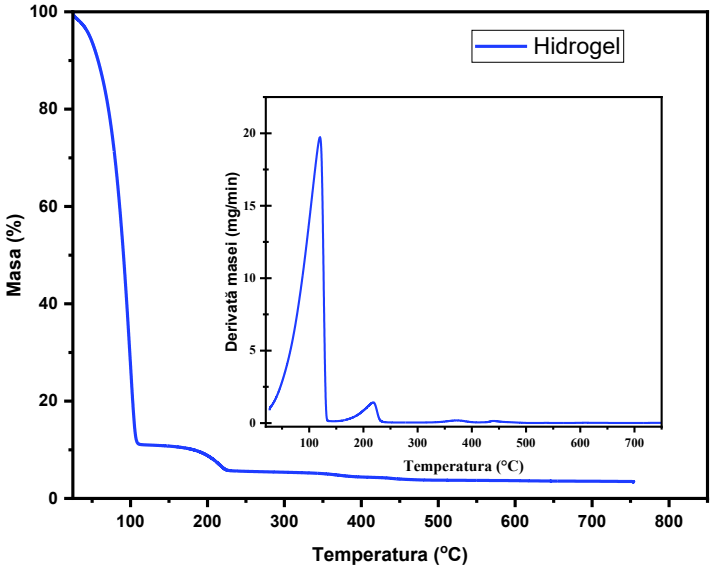


Figura 5.3. Analiza termogravimetrică a hidrogelului (2)

5.3.7 - Rezultatele stabilității în condiții accelerate

Valorile parametrilor probei de hidrogel (2) la începutul testului și după finalizarea testului:

1. Temperatura în interiorul etuvei s-a menținut la valoarea de 35°C pe toată durata testului;
2. Parametrii organoleptici (culoare, aspect, miros): Suspensia s-a menținut albă și inodoră după finalizarea testului;
3. pH-ul a crescut după finalizarea testului de la valoarea inițială de 12,4 la 12,5;
4. Volum inițial a fost de 100 mL iar după finalizarea testului de 99,8 mL.

În concluzie, produsul este conform limitelor de admisibilitate (+/-5%) și este considerat stabil. Această evaluare s-a efectuat în conformitate cu Regulamentului (CE) Nr. 1223/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 30 noiembrie 2009 privind produsele cosmetice. Evaluarea stabilității produsului cosmetic este o componentă obligatorie a raportului de siguranță a produsului cosmetic (CPSR), fiind inclusă în dosarul de produs. Testele de stabilitate combină astfel atât condiții accelerate, cât și în timp real, analizând parametri precum aspectul, pH-ul, vâscozitatea, și calitatea microbiologică a produsului finit. Respectarea limitei de variație de ± 5 % este considerată o practică consolidată în industria cosmeticelor, validând stabilitatea produsului și conformitatea sa cu cerințele normative în vigoare.

Astfel, la sfârșitul perioadei de studiu de 30 zile toți parametrii organoleptici și fizico-chimici îndeplinesc specificatiile și criteriile de acceptabilitate.

Rezultatele obținute în prezentul studiu confirmă faptul că produsul cosmetic de tip hidrogel (2) a prezentat caracteristici senzoriale și fizico-chimice stabile pentru o perioadă de 30 de zile de păstrare în condiții de îmbătrânire accelerată.

5.3.8 - Analiza microscopică a dimensiunii picăturilor de hidrogel

Evaluarea calitativă a stabilității hidrogelului (2) a fost făcută prin vizualizare microscopică la o mărire de 160x, a conținutului de particule cu dimensiuni de până la 0,5 µm, la diferite perioade de timp după preparare (Figura 5.8). Analizele microscopice au indicat că particulele din hidrogel (2) aveau dimensiuni de până la 1,5 µm. Cele mai abundente picături au fost cele mai mici de 0,5 µm, care au fost distribuite relativ uniform. Eficacitatea dispersiei fazei discontinue în formularea preparată a fost evaluată prin compararea numărului de particule mai mici de 0,5 µm cu numărul total de particule prezente într-o probă de 1 µL (Figura 5.8).

Stabilitatea formulării a fost monitorizată pe o perioadă de 6 ore după prepararea lor, cu o măsurare intermediară efectuată la 3 ore după aceea. S-a observat o ușoară tendință de creștere a agregării particulelor în timp, evidențiată printr-o scădere pronunțată a conținutului de particule mai mici de 0,5 µm. Eroarea maximă de determinare a fost de 2,3%.

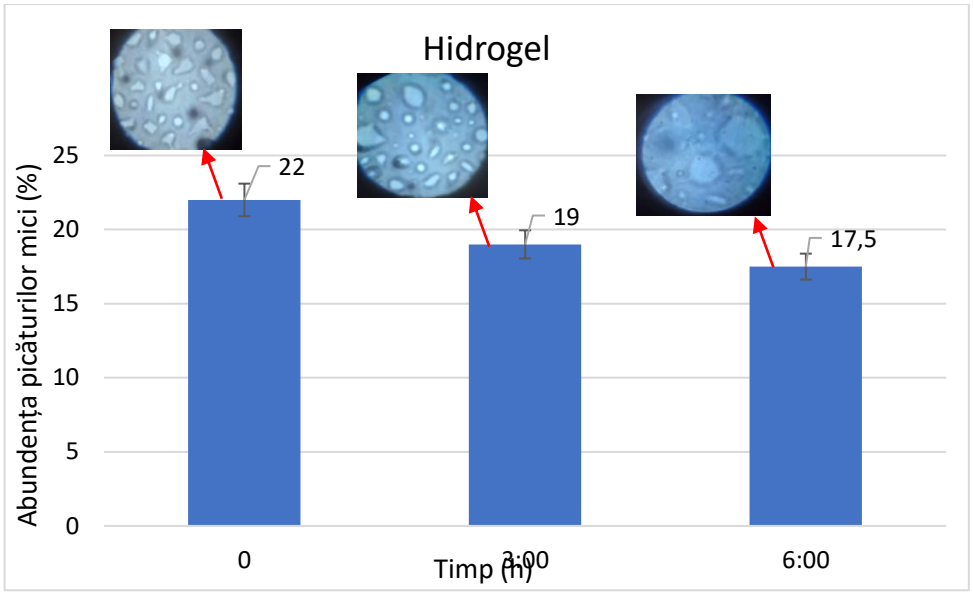


Figura 5.8. Evoluția abundenței picăturilor mici în formula hidrogelului (2) pe o perioadă de 6 ore, măsurată la 0, 3 și 6 ore după preparare și aspectul lor microscopic la mărirea de 160x.

5.4.2 - Studii de analiză a pielii cu sistemul VISIA

Figura 5.11 prezintă o scanare 3D cu privire la evoluția pielii pentru unul dintre voluntari în două săptămâni. Este o evoluție comparativă la nivelul: petelor UV, petelor pigmentare, zonelor roșii și porfirine între data de început și data de sfârșit a testărilor.



Figura 5.11. Evoluția pielii prin scanare 3D

Scanarea 3D capturată în sistemul VISIA arată un scor bun în îmbunătățirea zonelor roșii ale pielii. Acesta este un rezultat foarte bun și un instrument adecvat pentru a evalua răspunsul pielii la tratamentul cu hidrogel (2) deoarece voluntarul însuși are pielea sensibilă. Astfel, din imaginea 3 D a pielii (Figura 5.12) se observă că zonele roșii și inflamația au fost reduse după 2 săptămâni de aplicare topică.

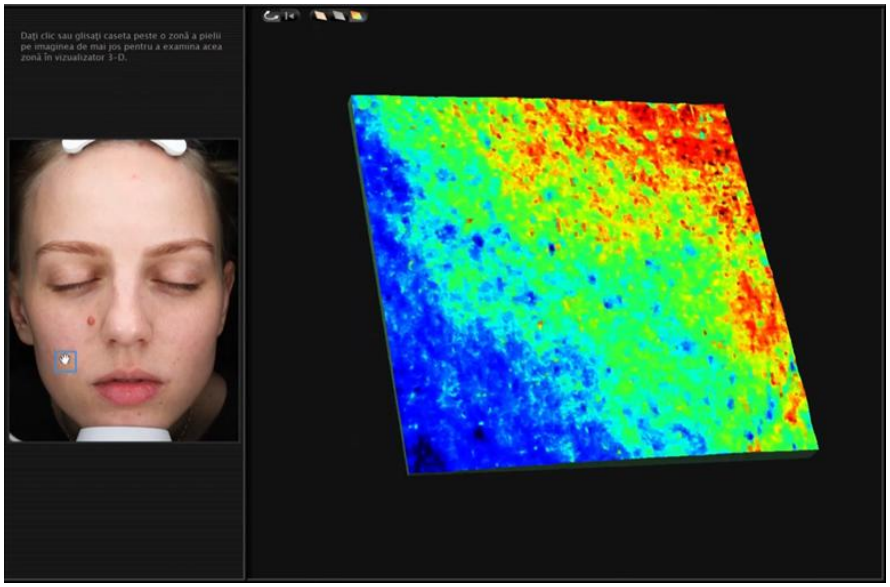


Figura 5.12. Scanarea 3D capturată în sistemul VISIA

Evoluția comparativă la nivelul petelor pigmentare între data de început și data de sfârșit este prezentată în Figura 5.13.

Se observă că sistemul VISIA a înregistrat o diferență în ceea ce privește prezența petelor pigmentare. Astfel, după aplicarea hidrogelului (2), scorul pentru petele pigmentare a fost mai bun.

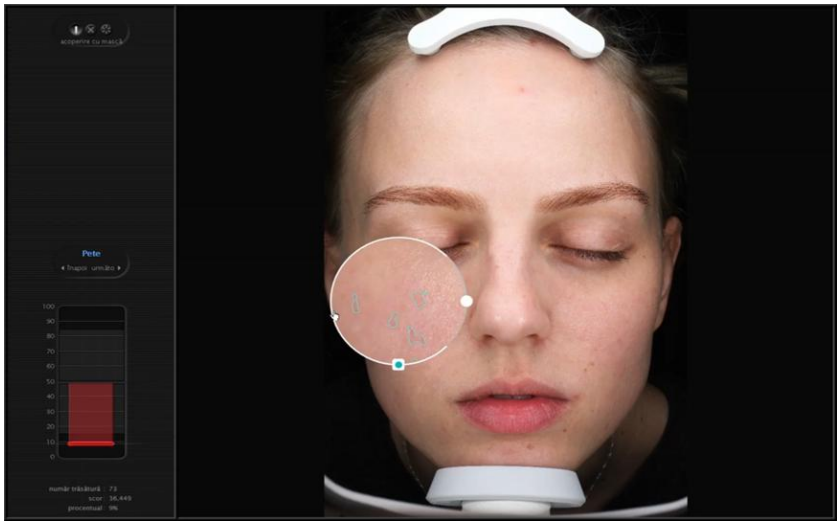


Figura 5.13. Evoluția comparativă la nivelul petelor pigmentare între data de început și data de sfârșit

C- CONCLUZII GENERALE

Eliberarea controlată a unor principii active reprezintă varianta modernă care eficientizează livrarea acestor principii, cu aplicații în diverse domenii precum domeniul medical, domeniul fertilizantilor, al ambalării alimentelor dar și al industriei cosmetice. Lucrarea de doctorat intitulată „Bioimpregnări cu retinoizi pe microsfere vitroase pentru aplicații dermatologice” explorează dezvoltarea unei soluții inovatoare pentru eliberarea

controlată a retinoizilor, utilizând microsfere vitroase bioactive ca sistem suport. Tema se înscrie în sfera cercetării aplicate, situându-se la confluența dintre chimia materialelor, dermatologia aplicată și tehnologiile farmaceutice moderne, și răspunde unei cerințe stringente a pieței: formulări dermato-cosmetice cu eficiență crescută, stabilitate ridicată și tolerabilitate optimă. Scopul acestei teze a fost de a demonstra superioritatea tehnicilor moderne de livrare controlată a retinoizilor cu aplicații în domeniul cosmetic. Un element definitoriu al lucrării este formula originală propusă, constând în încărcarea retinoizilor (retinol) în microsfere de biosticlă. Acest sistem permite atât protejarea ingredientului activ, cât și o eliberare treptată și controlată în timp, contribuind la eficiența aplicării cutanate.

1. Evaluarea calitativă a eficienței eliberării controlate a retinolului impregnat pe biosticlă s-a realizat prin compararea curbei termogravimetrice a biosticlei impregnate cu retinol cu curba termogravimetrică a unui biocărbune care prezintă caracteristici microstructurale diferite de ale biosticlei.
    a. Cei doi adsorbanți au fost caracterizați prin determinarea caracteristicilor microstructurale, determinarea distribuției dimensiunii particulelor, a structurii suprafeței prin microscopie electronică de baleiaj și a comportamentului de cristalizare prin difracție cu raze X. Biocărbunele a prezentat o distribuție relativ uniformă a porilor cu un conținut mare de mezopori, iar izoterma de adsorbție a azotului lichid a evidențiat că formarea porilor este completă. Analiza porozității biosticlei utilizate a evidențiat o structură predominant macroporoasă, care diminuează parțial capacitatea de adsorbție a principiilor active în porii adsorbanți, dar favorizează o eliberare totală a acestora.
2. Influența formulei de livrare dermică a retinolului asupra stabilității acestor formulări a fost studiată pentru trei variante de formulări dermato-cosmetice inovatoare care combină sinergic biosticla cu retinolul: emulsia directă, emulsia inversă și hidrogelul. Obiectivul acestui studiu a fost de a reduce potențialul iritant al retinoizilor și extinderea eficacității terapeutice pe o perioadă de timp mai mare.
    a. Caracterizarea celor trei formulări preparate în acest studiu s-a realizat prin următoarele analize: analiza termogravimetrică, calorimetria diferentiala de baleiaj, spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier, difracția de raze X, conductivitatea electrică, pH-ul, analizele de stabilitate, analizele microbiologice. Astfel, conductivitatea electrică a formulărilor este influențată atât de conținutul de apă, cât și de polaritatea fazei continue, hidrogelul prezentând o conductivitate electrică semnificativ mai mare în comparație cu cele două emulsii.
    b. Analizele TG și DSC au sugerat o schimbare semnificativă a temperaturii la care a avut loc pierderea maximă de apă, indicând interacțiuni mai puternice între moleculele de apă și compușii organici prezenți, în special în emulsii, spre deosebire de hidrogel. Analiza XRD sugerează o structură complet vitroasă a biosticlei utilizate dar și absența unor altor suprastructuri organice în formă cristalină care ar putea împiedica eliberarea controlată a retinolului.

3. Preocupările în direcția obținerii biosticlei prin metoda sol-gel, au fost îndreptate în direcția diminuării gradului de cristalinitate. Astfel, prezența unei faze cristaline în produsul final nu este dorită, deoarece poate avea efecte negative asupra sănătății persoanelor care îl folosesc precum și a vitezei de eliberare. Varianta de condiționare a biosticlei de tip 58S, obținută prin metoda sol-gel, în vederea eliminării microstructurilor cristaline este o metodă originală și constă în aplicarea unui post-tratament termic în prezența unui oligomer oxigenat, precum PEG 4000. Efectul exoterm moderat al descompunerii acestei clase de oligomeri oxigenați corelat cu polaritatea ridicată a acestor polimeri, favorizează o disipare eficientă a căldurii degajate în timpul calcinării biosticlei, evitând astfel așezarea ordonată a clusterilor de biosticlă cu formarea unei structuri vitroase.
    a. Biosticla obținută a fost caracterizată complex prin tehnici precum TG/DTA, FTIR și SEM, evidențiind potențialul său pentru integrarea în produse dermatocosmetice de nouă generație. Astfel, evaluarea gradului de cristalinitate a materialelor preparate s-a realizat prin analiza XRD. De asemenea, această metodă verifică eficacitatea soluției tehnice propuse pentru a diminua cristalizarea probei de biosticlă în urma tratamentului termic. Absența fazei cristaline în biosticla tratată în prezența de PEG 4000 conduce la ideea că prezența PEG în structura gelului inhibă formarea cristalitelor în timpul calcinării, până la limita de detecție a metodei XRD.
    b. Analiza SEM a evidențiat microstructura suprafetei probelor calcinate cu și în absența PEG 4000 și a evidențiat că proba de biosticlă calcinată fără PEG prezintă suprafețe uniforme. În schimb, proba calcinată cu PEG 4000 prezintă numeroase grupări de diferite dimensiuni, formate datorită reacțiilor de condensare accelerată în timpul calcinării. De asemenea, analiza EDX a probei calcinate în prezența PEG 4000 a evidențiat o distribuție uniformă a tuturor elementelor chimice identificate în probă.
    c. Variația diametrului mediu al porilor probei de biosticlă după tratarea cu PEG a fost pusă în evidența prin analiza BET. Se observă că diametrul mediu al porilor probei de biosticlă rămâne la limita inferioară a mezoporilor, ceea ce înseamnă că adăugarea de PEG nu schimbă în mod semnificativ structura poroasă inițială a biosticlei. Diametrul mai mare al macromoleculelor de PEG 4000 a schimbat ușor distribuția dimensiunii porilor la valori mai mari. De asemenea, analiza porozității a arătat că izotermele de adsorbție a azotului din proba de biosticlă corespund tipului V, indicând o structură mezoporoasă. Această mezoporozitate este benefică pentru eliberarea treptată a speciilor adsorbite în porii biosticlei.
4. Pe baza rezultatelor obținute a fost selectată varianta de formulare tip hidrogel pentru studiul privind livrarea cutanată a retinolului. Studiul acesta a evaluat eficacitatea unei noi formulări dermocosmetice pe baza de hidrogel care combină retinolul și alte principii active, infuzate în biosticlă, pentru a spori beneficiile asupra pielii. Această formulă își propune să valorifice efectele sinergice ale proprietăților de renovare celulară pe care le posedă retinolul, alături de capacitățile regenerative ale altor principii active și a biosticlei,

oferind o soluție promițătoare pentru cei care caută tratamente eficiente de întinerire a pielii.

a. Elementele de noutate sunt date de utilizarea a două mecanisme concurente pentru eliberarea întârziată a retinolului pe suprafața epidermei, și anume reducerea difuziei în faza fluidă prin creșterea vâscozității produsului dermatologic și respectiv adsorbția retinolului în porii unui adsorbant sub formă de hidrogel. Astfel, creșterea vâscozității a fost realizată prin utilizarea retinolului încorporat într-un hidrogel bazat pe un copolimer de tip acrilat gonflabil în mediu alcalin. Adsorbantul utilizat pentru eliberarea controlată este biosticla sub formă de pulbere, un solid vitros, cu diverse utilizări în domeniul cosmetic și medical.

b. Caracterizarea hidrogelului obținut în studiu s-a realizat prin următoarele analize: analiza termogravimetrică, calorimetria diferențială de baleiaj, spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier, difracția de raze X, conductivitatea electrică, pH-ul, analizele de stabilitate și teste de administrare cutanată.

E - BIBLIOGRAFIE

1. Gadea, J.L.; Cesteros, L.C.; Katime, I. Chemical–physical behavior of hydrogels of poly(vinyl alcohol) and poly(ethylene glycol). *European Polymer Journal* **2013**, *49*, 3582-3589, doi:https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2013.07.027.
2. Tananuwong, K.; Reid, D.S. DSC and NMR relaxation studies of starch–water interactions during gelatinization. *Carbohydrate Polymers* **2004**, *58*, 345-358, doi:https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2004.08.003.
3. Akbari, S.; Nour, A.H. Emulsion types, stability mechanisms and rheology: A review. *International Journal of Innovative Research and Scientific Studies* **2018**, *1*, 11-17, doi:10.53894/ijirss.v1i1.4.
4. Bulgarelli, N.A.V.; Bizarre, L.; Monte Verde, W.; Pulido, A.F.C.; Castro, M.S.d. Rheological behavior of the stable water-in-oil emulsion associated to water droplets arrangement. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2025**, *707*, 135512, doi:https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2024.135512.
5. Luo, B.; Wen, J.; Wang, H.; Zheng, S.; Liao, R.; Chen, W.; Mahian, O.; Li, X. A Biomass-Based Hydrogel Evaporator Modified Through Dynamic Regulation of Water Molecules: Highly Efficient and Cost-Effective. *ENERGY & ENVIRONMENTAL MATERIALS* **2023**, *6*, e12353, doi:https://doi.org/10.1002/eem2.12353.
6. Singh, I.; Shakya, K.; Gupta, P.; Rani, P.; Kong, I.; Verma, V.; Balani, K. Multifunctional 58S Bioactive Glass/Silver/Cerium Oxide-Based Biocomposites with Effective Antibacterial, Cytocompatibility, and Mechanical Properties. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2024**, *16*, 18327-18343, doi:10.1021/acsami.3c17400.
7. Khaleghi, M.; Ahmadi, E.; Khodabandeh Shahraki, M.; Aliakbari, F.; Morshedi, D. Temperature-dependent formulation of a hydrogel based on Hyaluronic acid-polydimethylsiloxane for biomedical applications. *Heliyon* **2020**, *6*, e03494, doi:https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03494.

8. Larrañeta, E.; Henry, M.; Irwin, N.J.; Trotter, J.; Perminova, A.A.; Donnelly, R.F. Synthesis and characterization of hyaluronic acid hydrogels crosslinked using a solvent-free process for potential biomedical applications. *Carbohydrate Polymers* **2018**, *181*, 1194-1205, doi:https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.12.015.
9. Ndiaye, M.; Myler, P.; Kandola, B.K. Thermoplastic Composites: Modelling Melting, Decomposition and Combustion of Matrix Polymers. *Journal of Composites Science* **2022**, *6*, doi:10.3390/jcs6010027.