



**UNIVERSITATEA NAȚIONALĂ DE ȘTIINȚĂ ȘI TEHNOLOGIE  
POLITEHNICA BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ INGINERIE CHIMICĂ ȘI  
BIOTEHNOLOGII**

# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**TESTE RAPIDE DE SCREENING PENTRU EVALUAREA  
CALITĂȚII FORMELOR FARMACEUTICE SEMISOLIDE**

**Student doctorand: Bianca-Maria Țuchiu (căs. Stanca)**

**Conducător de doctorat: Prof. Dr. habil Raluca-Ioana van Staden**

**BUCUREȘTI  
2024**

Teza de doctorat intitulată “Teste rapide de screening pentru evaluarea calității formelor farmaceutice semisolide” conține 176 pagini, este alcătuită din 12 articole publicate, prezintă 56 figuri și 39 tabele și citează 78 de referințe bibliografice. Cuprinsul lucrării care include numerotarea paginilor originale din teză este:

<b>Cuprins</b>	<b>Pag. Teză</b>	<b>Pag. Rezumat</b>
<b>1. Introducere</b>	1	1
<b>2. Formulări topice</b>	3	
<b>2.1. Istoria formulărilor topice</b>	3	
<b>2.2. Tipuri și componente</b>	4	
<b>2.3. Importanța în medicină și cosmetică</b>	5	
<b>3. Controlul calității formulărilor topice</b>	7	
<b>4. Impactul ecologic al formulărilor topice</b>	8	
<b>4.1. Produsele farmaceutice și produsele de îngrijire personală ca poluanți emergenți</b>	8	
<b>4.2. Considerații de reglementare</b>	8	
<b>5. Metode analitice cantitative</b>	10	
<b>5.1. Metode analitice în analiza farmaceutică și monitorizarea apei</b>	10	
<b>5.2. Metode electrochimice</b>	10	
<b>5.3. Avantajele metodelor electrochimice față de metodele clasice</b>	12	
<b>6. Concluzii generale</b>	13	2
<b>6.1. Concluzii generale</b>	13	2
<b>6.2. Contribuții originale</b>	14	3
<b>6.3. Perspective de viitor</b>	15	3
<b>Anexa 1</b>	16	5
<b>Anexa 2</b>	17	6
<b>Bibliografie selectivă</b>	19	8

**Cuvinte cheie:** senzor, analiză farmaceutică, forme farmaceutice semisolide

## 1. Introducere

Senzorii electrochimici dezvoltați pentru analiza farmaceutică au o relevanță importantă pentru reglementare. Respectarea standardelor stricte de reglementare este esențială în industria farmaceutică [34, 35]. În calitate de autorități de reglementare, Administrația Statelor Unite pentru Alimente și Medicamente (FDA) și Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) acordă prioritate cerințelor pentru tehnici analitice precise și fiabile pentru a garanta siguranța și eficacitatea produselor farmaceutice. Senzorii electrochimici îndeplinesc aceste cerințe datorită răspunsului lor sensibil și selectiv, chiar și în matrici de probe complexe. Utilizarea acestor senzori asigură acuratețea, reproductibilitatea și alți parametri analitici esențiali, contribuind astfel la procese robuste de control al calității. Producătorii de produse farmaceutice pot implementa tehnici validate bazate pe senzori electrochimici pentru a asigura integritatea producției de medicamente și a operațiunilor de control a calității, permițându-le să îndeplinească cu succes cerințele de reglementare.

O altă preocupare emergentă este impactul asupra mediului al producției, utilizării și eliminării produselor farmaceutice. Evacuările de ape industriale, din spitale și de tip menajer pot duce la contaminarea apei, ecotoxicitate și apariția rezistenței la antibiotice, în timp ce scurgerile de pe suprafețele agricole și descărcarea necorespunzătoare agravează problema [38–40]. Sunt necesare alternative și reglementări ecologice pentru a atenua aceste riscuri de mediu. Monitorizarea continuă a medicamentelor este crucială pentru protejarea ecosistemelor acvatice și a sănătății umane. Concentrându-se pe medicamentele cu un risc important și acoperind diferite locații și perioade pentru a evalua variațiile, aceasta își propune să identifice sursele de poluare, să evalueze riscurile ecologice, să asigure conformitatea cu reglementările și să ofere autorităților informații pentru a sprijini managementul adaptiv [50–52].

Pentru a răspunde nevoii tot mai mari de metode analitice precise, această teză propune utilizarea senzorilor electrochimici pentru a determina medicamentele topice, atât în probele farmaceutice, cât și în cele de apă. Datorită rentabilității, selectivității ridicate și sensibilității lor, senzorii electrochimici pot detecta și măsura cu precizie medicamentele topice chiar și la concentrații la nivel de urme, garantând astfel siguranța și eficacitatea produselor farmaceutice și păstrând calitatea apei [76–78]. Lucrările prezentate în această teză nu numai că abordează provocările analitice existente, ci și deschid calea pentru progrese semnificative în domeniul detectării electrochimice, contribuind astfel la o asistență medicală de calitate superioară și la un mediu durabil.

Această teză cuprinde studii de literatură care urmăresc identificarea tendințelor actuale în determinarea medicamentelor utilizate în formulările topice, precum și o serie de senzori electrochimici propuși pentru cuantificarea concentrațiilor acestor medicamente.

În consecință, lucrările I-IV sunt articole de tip review axate pe performanțele analitice ale celor mai recente senzori electrochimici propuși pentru determinarea diferitelor medicamente utilizate în mod obișnuit în tratamentele topice.

Lucrările V-XII descriu lucrările originale după cum urmează: lucrarea V descrie senzori de unică folosință bazați pe nanostructuri de cupru, carbon și cupru-carbon depuse pe substraturi de hârtie utilizați pentru a determina simultan trei medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; lucrarea VI prezintă un senzor multimod pe bază de N-metilfuleropirolidină propus pentru determinarea unui azol antifungic, butoconazol; lucrarea VII descrie, de asemenea, un senzor multimod integrat într-o platformă de detectare utilizată pentru cuantificarea metilprednisolonului, un glucocorticoid; lucrarea VIII descrie un electrod voltametric de pastă de carbon pe bază de ZnO dezvoltat pentru determinarea betametazonei în probe reale; lucrarea IX explorează utilizarea unui electrod de pastă de carbon modificat cu o calixarenă și TiO<sub>2</sub> pentru determinarea nonivamidei, un derivat al capsaicinei, iar lucrările X-XII se concentrează pe o serie de senzori serigrafiați modificați chimic,

utilizați pentru investigarea simultană a betametazonei, un glucocorticoid și alte medicamente, cum ar fi derivatul vitaminei D, calcipotriolul (lucrarea X) și antibioticele acid fusidic (lucrarea XI) și gentamicină (lucrarea XII).

Senzorii și platformele nou dezvoltate sunt foarte fiabili și pot fi utilizați pentru teste de puritate, teste pentru uniformitatea conținutului și pentru determinarea compușilor activi în apele de suprafață, dat fiind faptul că aceștia pot deveni poluanți cu risc ridicat pentru populație.

## **6. General conclusions**

### **6.1. General conclusions**

Această teză își propune să dezvolte și să exploreze mai mulți senzori electrochimici care pot fi utilizați pentru a determina unele molecule de medicamente care se găsesc frecvent în forme farmaceutice topice. Mai mult, senzorii au fost aplicați pe probe farmaceutice reale și pe probe de apă pentru a studia efectul moleculelor interferente și influența matricei probei. Pe lângă necesitatea unor metode de analiză robuste, fiabile, selective și sensibile în controlul calității farmaceutice, literatura de specialitate subliniază și efectele nocive cauzate de majoritatea moleculelor examinate asupra ecosistemului acvatic. Prin urmare, aplicabilitatea senzorilor propuși a fost evaluată folosind și probe reale de apă colectate din râurile din apropierea spitalelor, unde utilizarea de medicamente este mai intensă în comparație cu alte zone.

Prima secțiune a acestei teze constă într-un studiu cuprinzător al literaturii, structurat ca articole de tip review. Aceste lucrări explorează și discută diferite categorii de senzori electrochimici. Evaluarea acestor metode are în vedere performanța lor analitică, aplicabilitatea lor pe probele reale, precum și costurile asociate construcției lor și alți factori relevanți. Studiul de literatură sprijină secțiunea experimentală oferind perspective extinse în domeniul senzorilor electrochimici pentru substanțele farmaceutice.

Trei noi senzori stocastici de unică folosință au fost obținuți prin modificarea cu maltodextrină a nanostructurilor de cupru, carbon și compozit carbon-cupru depuse pe substrat de hârtie pentru copiator. Senzorii au fost folosiți pentru a determina trei medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (ibuprofen, ketoprofen și flurbiprofen) și au demonstrat cu succes că sunt adecvați pentru evaluarea purității și testarea uniformității conținutului.

Un senzor bazat pe un electrod de pastă de carbon modificat cu o fuleropirolidină care poate fi utilizat în două metode electrochimice (senzor multimod) a fost dezvoltat și aplicat pentru determinarea butoconazolului. Mai mult, a fost propus pentru prima dată mecanismul de electrooxidare a butoconazolului și a fost studiat comportamentul acestuia la electrodul de lucru. Senzorul a prezentat limite foarte scăzute de determinare și sensibilități ridicate în ambele moduri, demonstrând în același timp o fiabilitate semnificativă atunci când a fost folosit pe probe farmaceutice. Caracteristicile senzorului includ utilizarea sa în industria farmaceutică pentru controlul calității și analiza uniformității conținutului formulărilor topice.

Un electrod de pastă de carbon modificat cu valinomicină integrat într-o platformă multimod a fost dezvoltat și explorat pentru a identifica și cuantifica metilprednisolonul. Aplicabilitatea platformei a fost testată pe probe farmaceutice reale și pe probe de apă, prezentând rezultate precise care o fac potrivită pentru controlul calității metilprednisolonului vrac, analiza uniformității conținutului formelor farmaceutice și monitorizarea calității apei. Mai mult, platforma propusă poate fi utilizată pentru analiza la fața locului și colectarea datelor în timp real datorită portabilității și compatibilității cu smartphone-uri.

Un nou senzor stocastic integrat într-o platformă de detecție a fost proiectat pentru analiza cantitativă și calitativă a nonivamidei. Senzorul a fost construit prin modificarea unui electrod de pastă de carbon cu calix[6]arenă și  $\text{TiO}_2$ . Principala caracteristică a platformei propuse este aplicația sa extinsă la fața locului în industria farmaceutică (controlul calității nonivamidei și asigurarea uniformității conținutului formelor farmaceutice topice care conțin nonivamidă) și monitorizarea apei.

Un electrod serigrafiat cu nanotuburi de carbon cu pereți multipli și nanoparticule de aur a fost modificat cu calix[6]arenă pentru a dezvolta o platformă de detecție stocastică de unică folosință pentru determinarea simultană a calcipotriolului și betametazonei. Platforma propusă a atins limite scăzute de cuantificare, domenii liniare largi și sensibilități ridicate. În consecință, această platformă este un instrument sensibil, selectiv, robust și de încredere, care poate fi util pentru analiza farmaceutică și a apei la fața locului.

Un alt senzor de unică folosință dezvoltat în cadrul acestei teze se bazează pe un electrod de carbon serigrafiat cu polianilină modificat cu calix[4]arenă. Senzorul a fost integrat într-o platformă și testat pentru identificarea și determinarea simultană a acidului fusidic și a betametazonei. În urma evaluării caracteristicilor de răspuns și a aplicării platformei pe probe de cremă și apă, s-a demonstrat că platforma este avantajoasă pentru a efectua analize rapide, la fața locului, potrivite pentru diferite tipuri de industrii sau agenții.

În cele din urmă, un substrat de electrod de diamant dopat cu bor a fost modificat cu un tip de calix[4]arenă pentru a proiecta o platformă de detecție stocastică pentru determinarea simultană a betametazonei și gentamicinei. Platforma permite controlul calității la fața locului a produselor farmaceutice și testarea nivelurilor de betametazonă și gentamicină în probele de apă cu procesare minimă a probei. Datorită rentabilității și performanței sale analitice, are potențialul de a fi preferat pentru o analiză rapidă.

În plus, toți senzorii de unică folosință prezentați anterior au avantajul de a preveni contaminarea încrucișată a probelor de la una la cealaltă.

Prin urmare, toți senzorii electrochimici propuși în această teză prezintă numeroase avantaje în comparație cu metodele standard de analiză, precum și cu alți senzori electrochimici. Prin urmare, aceștia servesc în general ca o opțiune mai eficientă pentru analiza moleculelor de medicamente selectate.

## 6.2. Contribuții originale

Această teză se concentrează pe dezvoltarea senzorilor stocastici, voltametrici și multimod de diferite tipuri pentru analiza calitativă și cantitativă a medicamentelor întâlnite frecvent în formele farmaceutice topice. Designul fiecărui senzor a fost personalizat pentru a îmbunătăți caracteristicile specifice, cum ar fi conductivitatea, selectivitatea și sensibilitatea. Ulterior, au fost studiate pentru a evalua parametrii analitici precum domeniul linear de concentrație, limita de detecție sau cuantificare, sensibilitatea, stabilitatea, acuratețea și alți factori relevanți. Mai mult, în anumite cazuri au fost efectuate studii de interferență. Aplicabilitatea senzorilor a fost determinată folosind probe reale de produse farmaceutice și apă.

Pentru a oferi o înțelegere clară a rezultatelor obținute cu ajutorul senzorilor propuși, parametrii curbei de calibrare au fost comparați cu cei ai altor senzori electrochimici sau alte metode analitice identificate în literatură, dacă sunt disponibile.

Pe parcursul acestei teze, multiple experimente au dus la dezvoltarea unor abordări analitice noi. De exemplu, pentru butoconazol s-a studiat pentru prima dată determinarea electrochimică și a fost propus și mecanismul său de electrooxidare. Mai mult, determinările electrochimice simultane

ale betametazonei cu calcipotriol, acid fusidic și gentamicina au fost prezentate pentru prima dată. Toate aceste lucrări contribuie la progresul cunoașterii și oferă noi oportunități de explorare viitoare.

### **6.3. Perspective de viitor**

Validarea suplimentară extinsă va fi efectuată pentru senzorii propuși pentru a obține recunoașterea națională sau internațională și pentru a permite producția la scară largă. Mai mult, determinarea simultană a mai multor molecule de medicamente va fi investigată amănunțit, prin adăugarea de noi analiți. Astfel, este posibilă în continuare scăderea costurilor și duratei analizei.

Pe baza constatărilor din studiile din literatură, s-a dezvăluit că substanțele selectate sunt prezente nu numai în probele farmaceutice și de apă, ci și în alte tipuri de probe, cum ar fi alimente (legume și produse de origine animală), sol și viața acvatică. Aceste tipuri de probe vor fi incluse în studiile viitoare.

## Anexa 1

### LISTĂ LUCRĂRI PREZENTATE LA CONFERINȚE NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE

1. **Bianca-Maria Tuchiu**, Raluca-Ioana Stefan-van Staden, Jacobus Frederick van Staden, PS3-52. Calix[6]arene and TiO<sub>2</sub> modified reduced graphene oxide electrode-based portable stochastic platform for the determination of nonivamide from topical pharmaceutical dosage forms and water samples, Euroanalysis XXI, p. 327, Geneva, Elveția, 27-31 August, 2023. (POSTER)
2. **Bianca-Maria Tuchiu**, Raluca-Ioana Stefan-van Staden, Jacobus Frederick van Staden, PS2-44. On-site simultaneous determination of calcipotriol and betamethasone in topical pharmaceutical formulations and surface water samples using an intelligent mini platform based on carbon nanotubes-gold nanoparticles screen-printed electrode modified with calix[6]arene, Euroanalysis XXI, p. 271-272, Geneva, Elveția, 27-31 August, 2023. (POSTER)
3. Ruxandra-Maria Ilie-Mihai, Raluca-Ioana Stefan-van Staden, Alexandru Adrian Bratei, Damaris-Cristina Gheorghe, **Bianca-Maria Tuchiu**, OP9-5-3. DNA Mismatch Repair Assessment in Gastric and Colon Cancers Using Stochastic Microdisks, Euroanalysis XXI, Geneva, Elveția, 27-31 August, 2023. (PREZENTARE ORALĂ)

## Anexa 2

### LISTĂ ARTICOLE PUBLICATE ÎN REVISTE ISI

FI total = 40.2

#### ARTICOLE TIP REVIEW

FI = 10.9

Secțiunea de studiu a literaturii a acestei teze se bazează pe următoarele articole de tip review:

- I. **Țuchiu, B.-M.**; Stefan-van Staden, R.-I.; van Staden, J.F. Recent Trends in Ibuprofen and Ketoprofen Electrochemical Quantification – A Review. *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2024**, 54(1), 61–72. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408347.2022.2050348>. **FI=5.0**
- II. **Țuchiu, B.-M.**; Stefan-van Staden, R.-I.; van Staden, J.F. Review—Electrochemical Sensors Used for the Determination of Some Antifungal Azoles. *ECS Sens. Plus* **2022**, 1(3), 030601. DOI: <https://doi.org/10.1149/2754-2726/ac88e3>.
- III. **Țuchiu, B.-M.**; Stefan-van Staden, R.-I.; van Staden, J.F. Mini-Review: Recent Innovations in Corticosteroid Determination Using Electrochemical Sensors. *Anal. Lett.* **2024**, 57(4), 665–680. DOI: <https://doi.org/10.1080/00032719.2023.2220847>. **FI=2.0**
- IV. **Țuchiu, B.-M.**; Stefan-van Staden, R.-I.; van Staden, J.F. Review—Novel Trends in the Determination of Pharmaceutical Compounds Commonly Found in Topical Treatments using Electrochemical Sensing Approaches. *J. Electrochem. Soc.* **2024**, 171, 047502. DOI: <https://doi.org/10.1149/1945-7111/ad3a1e>. **FI=3.9**

#### ARTICOLE ORIGINALE

IF = 29.3

Secțiunea experimentală a acestei teze se bazează pe următoarele articole originale:

- V. **Țuchiu, B.-M.**; Stefan-van Staden, R.-I.; Bădulescu, M.; van Staden, J.F. Disposable stochastic sensors for fast analysis of ibuprofen, ketoprofen, and flurbiprofen in their topical pharmaceutical formulations. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2022**, 215, 114758. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114758>. **FI=3.4**
- VI. **Țuchiu, B.-M.**; Stefan-van Staden, R.-I.; van Staden, J.F.; Aboul-Enein, H.Y. N-Methylfulleropyrrolidine-Based Multimode Sensor for Determination of Butoconazole Nitrate. *ACS Omega* **2022**, 7(46), 42537–42544. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05904>. **FI=4.1**
- VII. Stefan-van Staden, R.-I.; **Țuchiu, B.-M.**; van Staden, J.F.; Sfirloaga, P. Multimode Detection Platform Based on 3D Integrated Sensor for Fast On-Site Assay of Methylprednisolone in Its Pharmaceutical Formulation and Surface Water Samples. *J. Electrochem. Soc.* **2023**, 170, 037516. DOI: <https://doi.org/10.1149/1945-7111/acc42d>. **FI=3.9**



- VIII. **Tuchiu, B.-M.**; Stefan-van Staden, R.-I.; van Staden, J.F. Sensitive Electrochemical Determination of Betamethasone in Daivobet and in Water Samples. *U.P.B. Sci. Bull Series B.* **2023**, 85(4), 169–176. **FI=0.5**
- IX. **Tuchiu, B.-M.**; Stefan-van Staden, R.-I.; van Staden, J.F. Stochastic platform based on calix[6]arene and TiO<sub>2</sub>-modified reduced graphene oxide electrode for on-site determination of nonivamide in pharmaceutical and water samples. *RSC Adv.* **2023**, 13(26), 17628–17632. DOI: <https://doi.org/10.1039/D3RA02363J>. **FI=3.9**
- X. **Tuchiu, B.-M.**; Stefan-van Staden, R.-I.; van Staden, J.F.; Aboul-Enein, H.Y. Disposable Stochastic Platform for the Simultaneous Determination of Calcipotriol and Betamethasone in Pharmaceutical and Surface Water Samples. *Chemosensors* **2023**, 11(8), 446. DOI: <https://doi.org/10.3390/chemosensors11080446>. **FI=4.2**
- XI. **Tuchiu, B.-M.**; Stefan-van Staden, R.-I.; van Staden, J.F. Fast on-site simultaneous electroanalysis of fusidic acid and betamethasone in pharmaceuticals and water samples using novel stochastic platform. *Electrochem. Commun.* **2023**, 157, 107625. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2023.107625>. **FI=5.4**
- XII. **Tuchiu, B.-M.**; Stefan-van Staden, R.-I.; van Staden, J.F. Intelligent miniplatform for on-site monitoring of water samples and pharmaceutical production of ointments based on betamethasone and gentamicin as active pharmaceutical ingredients. *J. Electrochem. Soc.* **2024**, 171(6), 067503. DOI: <https://doi.org/10.1149/1945-7111/ad537e>. **FI=3.9**

## Bibliografie selectivă

34. *Guidance for Industry Q8(R2) Pharmaceutical Development*; 2009;
35. Sivaraman, A.; Banga, A. Quality by Design Approaches for Topical Dermatological Dosage Forms. *Res Rep Transdermal Drug Deliv* **2015**, *4*, 9–21.
38. Taheran, M.; Naghdi, M.; Brar, S.K.; Verma, M.; Surampalli, R.Y. Emerging Contaminants: Here Today, There Tomorrow! *Environ Nanotechnol Monit Manag* **2018**, *10*, 122–126.
39. Wilkinson, J.; Hooda, P.S.; Barker, J.; Barton, S.; Swinden, J. Occurrence, Fate and Transformation of Emerging Contaminants in Water: An Overarching Review of the Field. *Environ Pollut* **2017**, *231*, 954–970.
40. Gogoi, A.; Mazumder, P.; Tyagi, V.K.; Tushara Chaminda, G.G.; An, A.K.; Kumar, M. Occurrence and Fate of Emerging Contaminants in Water Environment: A Review. *Groundw Sustain Dev* **2018**, *6*, 169–180.
50. European Commission; Joint Research Centre; Gomez Cortes, L.; Marinov, D.; Sanseverino, I.; Navarro Cuenca, A.; Niegowska Conforti, M.; Porcel Rodriguez, E.; Stefanelli, F.; Lettieri, T. *Selection of Substances for the 4th Watch List under the Water Framework Directive*; Luxembourg (Luxembourg), 2022;
51. Miettinen, M.; Khan, S.A. Pharmaceutical Pollution: A Weakly Regulated Global Environmental Risk. *Rev Eur Comp Int Environ Law* **2022**, *31*, 75–88.
52. Helwig, K.; Niemi, L.; Stenuick, J.Y.; Alejandre, J.C.; Pflieger, S.; Roberts, J.; Harrower, J.; Nafo, I.; Pahl, O. Broadening the Perspective on Reducing Pharmaceutical Residues in the Environment. *Environ Toxicol Chem* **2024**, *43*, 653–663.
76. Umapathi, R.; Ghoreishian, S.M.; Sonwal, S.; Rani, G.M.; Huh, Y.S. Portable Electrochemical Sensing Methodologies for On-Site Detection of Pesticide Residues in Fruits and Vegetables. *Coord Chem Rev* **2022**, *453*, 214305.
77. Qian, L.; Durairaj, S.; Prins, S.; Chen, A. Nanomaterial-Based Electrochemical Sensors and Biosensors for the Detection of Pharmaceutical Compounds. *Biosens Bioelectron* **2021**, *175*, 112836.
78. Power, A.; Morrin, A. Electroanalytical Sensor Technology. In *Electrochemistry*; Khalid, M.A.A., Ed.; IntechOpen: London, 2013.