



**ULBS**

Universitatea "Lucian Blaga" din Sibiu



Școala doctorală interdisciplinară

Domeniul de doctorat: **Medicină**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**O NOUĂ ABORDARE TERAPEUTICĂ  
ÎN SINDROMUL DE OCHI USCAT**

doctorand:

**ANDREI – CĂTĂLIN MUNTEAN**

conducător științific:

**PROF. DR. ADRIANA STĂNILĂ**

La nivel global, sindromul de ochi uscat este una dintre cele mai răspândite afecțiuni ale suprafeței oculare. Ochiul uscat este definit ca o afecțiune multifactorială caracterizată de un dezechilibru al homeostaziei filmului lacrimal, însoțită de simptome la nivel ocular, dintre care, instabilitatea filmului lacrimal, hiperosmolaritatea, afectarea și inflamația suprafeței oculare au un rol etiologic. Ca simptomatologie generală, sindromul de ochi uscat poate fi însoțit de senzația de arsură, mâncărime, hipersecreție lacrimală sau afectare vizuală; aceste simptome putând fi manifestate fie la un ochi, fie la ambii.

Obiectivele tratamentului în sindromul de ochi uscat sunt acelea de a crește calitatea vieții pacientului prin ameliorarea simptomelor, corectarea disfuncțiilor meibomiene, refacerea cantitativă sau calitativă a filmului lacrimal, reglarea homeostaziei filmului lacrimal.

Lucrarea de față cuprinde o parte generală **“Stadiul actual al cunoașterii”** în care sunt prezentate elemente esențiale privind structura filmului lacrimal, definiția, clasificarea, metodele de diagnostic și tratament ale sindromului de ochi uscat. În ultimul capitol, din **“Stadiul actual al cunoașterii”** sunt prezentate aspecte generale ale dezvoltării farmaceutice utilizând un concept modern, de Quality by Design, aplicat ulterior în al treilea capitol din partea specială.

Partea experimentală a lucrării **“Contribuția personală”** cuprinde sinteza activității de cercetare din cadrul studiilor universitare de doctorat. O primă etapă a fost de a efectua analiza managementului sindromului de ochi uscat în farmaciile comunitare din județul Sibiu. Al doilea studiu tratează formularea și evaluarea caracteristicilor unui supliment alimentar destinat pacienților cu sindrom de ochi uscat, aplicând conceptul de Quality by Design. Ultimul studiu a avut ca obiectiv formularea și evaluarea stabilității unui ser cu acid hialuronic aplicat în zona periorbitală.

Pentru o mai bună sistematizare a informațiilor prezentate, lucrarea conține un număr de 28 de figuri și 18 tabele, iar la final, ultimul capitol prezintă elementele de originalitate și contribuțiile inovatoare ale tezei.

Rezultatele obținute pe parcursul cercetării doctorale au fost diseminate prin publicarea a trei articole, dar și prin participarea la congrese de specialitate, anexate tezei.

Contribuțiile inovatoare ale tezei sunt prezentate în capitolele 6 și 7 prin dezvoltarea unor produse farmaceutice noi, cu o compoziție care nu a mai fost descrisă în literatura de specialitate, cu scopul de a veni în întâmpinarea nevoilor pacienților cu sindrom de ochi uscat.

Comprimatele orodispersabile obținute prin comprimare directă au un avantaj pentru industria farmaceutică, acestea fiind ușor de obținut. Profilul de calitate a suplimentului dezvoltat se suprapune cu rezultatele înregistrate din analiza farmacotehnică a celor cinci formulări dezvoltate. Coroborând rezultatele cu specificațiile tehnice ale formei farmaceutice din literatura de specialitate - un timp de dezagregare scurt, de maxim 3 minute, cele mai bune rezultate au fost înregistrate în formularea B, care conține doar croscarmeloză sodică folosită pentru proprietățile acesteia de superdezagregant.

În această lucrare s-a formulat pentru prima dată un supliment alimentar care să aducă completări în dieta pacienților cu sindrom de ochi uscat, cu o compoziție bazată pe extracte naturale, condiționate sub forma unor comprimate orodispersabile, o formă farmaceutică modernă care aduce multiple avantaje pacienților, fiind ușor de administrat.

Analiza de risc efectuată pentru dezvoltarea acestui supliment este un element de noutate, prin aplicarea cunoștințelor de tehnologie farmaceutică, stabilind profilul de calitate a comprimatelor, apoi studiind influența factorilor care pot afecta calitatea acestui supliment.

Un alt element de noutate este reprezentat de serul dezvoltat în cadrul capitolului 7, care este unic prin compoziția sa. Molecula de acid hialuronic și extractul lichid de afine utilizate ca principii active aduc beneficii directe categoriei de pacienți cărora le este destinat acest produs.



CUPRINS .....	4
LISTA DE ABREVIERI .....	7
LISTA FIGURILOR DIN TEZĂ .....	8
LISTA TABELELOR DIN TEZĂ .....	10
1. INTRODUCERE.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. FILMUL LACRIMAL .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.1. GENERALITĂȚI.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2. COMPOZIȚIA FILMULUI LACRIMAL .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.1. Stratul lipidic .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.2. Stratul apos .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2.3. Stratul mucos.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3. AFECȚIUNI ALE FILMULUI LACRIMAL .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.1. Hipersecreția lacrimală.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3.2. Hiposecreția lacrimală.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3. SINDROMUL DE OCHI USCAT .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.1. GENERALITĂȚI.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.2. DEFINIȚIE.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.3. CLASIFICARE .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.4. CAUZE.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.5. DIAGNOSTIC.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6. TRATAMENT .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

3.6.1. TRATAMENTUL INSUFICIENȚEI FILMULUI LACRIMAL	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.1.1. Substituenți lacrimali	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.1.2. Substituenți lacrimali biologici	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.1.3. Stimularea secreției lacrimale	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.2. TERAPIA ANTIINFLAMATOARE	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3.6.3. TRATAMENTUL SISTEMIC AL SINDROMULUI DE OCHI USCAT	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4. DEZVOLTAREA FARMACEUTICĂ UTILIZÂND CONCEPTUL DE CALITATE PRIN DESIGN (QbD)	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.1. DEZVOLTAREA FARMACEUTICĂ	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2. PREZENTAREA CONCEPTULUI DE CALITATE PRIN DESIGN	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5. MANAGEMENTUL SINDROMULUI DE OCHI USCAT ÎN FARMACIILE COMUNITARE DIN SIBIU	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.2. INTRODUCERE	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.2. MATERIALE ȘI METODE	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.3. REZULTATE ȘI DISCUȚII	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5.4. CONCLUZII	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6. FORMULAREA ȘI EVALUAREA UNUI SUPLIMENT ALIMENTAR DESTINAT PACIENȚILOR CU SINDROM DE OCHI USCAT UTILIZÂND CONCEPTUL DE QUALITY BY DESIGN	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6.1. INTRODUCERE	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6.2. MATERIALE ȘI METODE	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6.3. REZULTATE ȘI DISCUȚII	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6.4. CONCLUZII	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

7. FORMULAREA ȘI EVALUAREA STABILITĂȚII ÎN AMBALAJUL PRIMAR A UNUI SER UTILIZAT ÎN ÎNGRIJIREA ZONEI PERIORBITALE A PACIENȚILOR CU SINDROM DE OCHI USCAT .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
7.1. INTRODUCERE.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
7.2. MATERIALE ȘI METODE.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
7.3. REZULTATE ȘI DISCUȚII .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
7.4. CONCLUZII .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
8. CONCLUZII GENERALE .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
9. ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATOARE ALE TEZEI .....	<b>Error!</b>
	<b>Bookmark not defined.</b>
BIBLIOGRAFIE .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
ANEXE .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Articole publicate <i>in extenso</i> ca rezultat al cercetării doctorale	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Participări la congrese și conferințe .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## LISTA DE ABREVIERI

**SOU** – sindrom de ochi uscat

**TFOS** – engl. Tear Film and Ocular Surface Society

**DEWS** – engl. International Dry Eye Workshop

**AR** – acid retinoic

**OTC** – medicamente care se eliberează fără prescripție medicală

**FDA** – engl. Food and Drug Administration

**OSDI** – engl. Ocular Surface Disease Index

**DEQ5** – engl. Dry Eye Questionnaire 5

**CMC** – carboximetil celuloză

**HPMC** – hidroxipropilmetil celuloză

**HA** – acid hialuronic

**FI** – faza internă

**QbD** – engl. Quality by Design

**EMA** – Agenția Europeană a Medicamentului

**QTPP** – profil de calitate a produsului

**CQAs** – atribute critice de calitate

**CCS** – croscarmeloză sodică

**CRP** – crospovidonă

**PP** - polipropilenă

## LISTA FIGURILOR DIN TEZĂ

<b>Figura 1</b> – Filmul lacrimal – acoperirea epiteliului cornean	12
<b>Figura 2</b> – Filmul lacrimal	13
<b>Figura 3</b> – Stratul lipidic – structură	13
<b>Figura 4</b> – Testul Jones I	17
<b>Figura 5</b> – Testul Jones II	18
<b>Figura 6</b> – Testul Schirmer	19
<b>Figura 7</b> – Evoluția numărului de lucrări publicate între cele trei publicații oficiale ale comisiilor de lucru	21
<b>Figura 8</b> – Clasificarea ochiului uscat – după raportul din 1995	23
<b>Figura 9</b> – Clasificarea SOU – TFOS DEWS, 2007	24
<b>Figura 10</b> – Clasificarea SOU – TFOS DEWS II, 2017	25
<b>Figura 11</b> – Prezentarea schematică a QbD	40
<b>Figura 12</b> – Tipul de farmacii de la nivelul județului Sibiu	43
<b>Figura 13</b> – Numărul de farmacii la nivelul județului Sibiu	48
<b>Figura 14</b> – Timpul petrecut în farmacii de către investigatori	50
<b>Figura 15</b> – Informații cerute de personalul de specialitate din farmacie	51
<b>Figura 16</b> – Activități specifice asistenței farmaceutice	52
<b>Figura 17</b> – Recomandările personalului de specialitate din farmacii pentru tratamentul sindromului de ochi uscat	53
<b>Figura 18.A</b> – Diagrama Ishikawa pentru dezagregarea comprimatelor orodispersabile	59
<b>Figura 18.B</b> – Diagrama Ishikawa a proprietăților mecanice ale comprimatelor	



orodispersabile	60
<b>Figura 19</b> – Determinarea unghiului de repaus	63
<b>Figura 20</b> – Indicele Carr (I) și Raportul Hausner (II)	69
<b>Figura 21</b> – Rezultatele analizei farmacotehnice	73-74
<b>Figura 22</b> – Structura acidului hialuronic	77
<b>Figura 23</b> – Aplicații ale utilizării acidului hialuronic în scop medical	78
<b>Figura 24</b> – Clasificarea dispozitivelor medicale, a medicamentelor și a produselor cosmetice	79
<b>Figura 25</b> – Produse cosmetice ambalate în flacoane	80
<b>Figura 26</b> – Schema tehnică a flaconului cosmetic	84
<b>Figura 27</b> – Schema unei pompe din polipropilenă	85
<b>Figura 28</b> – Ansamblul flacon – pompă	86

## LISTA TABELELOR DIN TEZĂ

<b>Tabelul 1</b> – Diagnosticul diferențial al SOU	30
<b>Tabelul 2</b> – Scenariul investigatorilor	44
<b>Tabelul 3</b> – Chestionarul completat de investigatori	45
<b>Tabelul 4</b> – Centralizarea chestionarelor	49
<b>Tabelul 5</b> – Profilul de calitate a suplimentului dezvoltat	57
<b>Tabelul 6</b> – Analiza factorilor de risc	61
<b>Tabelul 7</b> – Formulările propuse	62
<b>Tabelul 8</b> – Indicele Carr – interpretare	64
<b>Tabelul 9</b> – Rezultate analiză reologie amestec de pulberi	68
<b>Tabelul 10</b> – Uniformitatea masei: rezultate	70
<b>Tabelul 11</b> – Rezistența mecanică: rezultate	71
<b>Tabelul 12</b> – Friabilitate: rezultate	71
<b>Tabelul 13</b> – Dezagregarea comprimatelor: rezultate	72
<b>Tabelul 14</b> – Timpul de umectare a comprimatelor orodispersabile analizate	72
<b>Tabelul 15</b> – Compoziția serului dezvoltat	82
<b>Tabelul 16</b> – Specificații tehnice ale ambalajului primar	84
<b>Tabelul 17</b> – Specificații tehnice ale pompei din polipropilenă	85
<b>Tabelul 18</b> – Caracteristici fizico-chimice ale serului dezvoltat	88

