

In memoriam

Prof. dr. farm. chimist-fizician Ștefan Aurel Moiescu

Membru de Onoare al Academiei de Științe Medicale din România (1992)

Fondator al Biofarmaciei Experimentale și Chimiei Fizice a Medicamentului

1934 - 2018



ETAPELE DESĂVÂRȘIRII

- Licențiat al Facultății de Farmacie din Universitatea de Medicină și Farmacie, București cu calificativul „foarte bine” la toate examenele (1957),
- Licențiat al Facultății de Chimie, Sectia de Chimie – Fizică a Universității București , cu nota 10 la practic toate examenele (1970),
- Doctor în Științe Farmaceutice (1974),
- În învățământul universitar, la Catedra de Chimie Fizică a Facultății de Farmacie, din Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, a promovat prin concurs toate gradele universitare de la asistent la profesor universitar,
- Conducător de doctorat în specialitatea Chimia Fizică a Medicamentului și Biofarmacie, domeniul Farmacie.
- Șef al Catedrei de Chimie Fizică a Medicamentului și Biofarmacie (1987- 2004)
- În perioada 1990-1996, **Decan al Facultății de Farmacie din Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” - București.**
- **Membru de Onoare al Academiei de Științe Medicale (1992).**

În activitatea științifică, aria sa de preocupări a înscris cercetări în numeroase domenii: cinetica chimică, stabilitatea substanțelor medicamentoase, aplicarea metodelor difracției și fluorescenței de raze X în studiul unor sisteme de substanțe de interes farmaceutic, biologic precum și cercetări în domeniul proiectării biofarmaceutice a diferitelor sisteme medicamentoase.

FONDATOR AL DOMENIULUI *BIOFARMACIE EXPERIMENTALĂ* ÎN ROMÂNIA

După publicarea cărții lui John Wagner „Biopharmacy and Relevant Pharmacokinetics” în anul 1971, s-a născut practic un nou domeniu numit „Biofarmacie”, care a venit să subsumeze toate cercetările privind viteza și proporția eliberării substanțelor active din formele farmaceutice, proces necesar pentru a se putea produce ulterior absorbția acestora. Primele cercetări sistematice în România, în decada imediat următoare au fost făcute la Cluj, de echipa coordonată de profesorul Sorin Leucuța și la București, de echipa coordonată de profesorul Ștefan Moisescu.

În timp ce lucrările grupului de la Cluj erau orientate mai ales spre evaluarea teoretică și respectiv trecerea către farmacocinetică, profesorul Moisescu a fundamentat o Biofarmacie experimentală *in vitro*, concepând o serie întreagă de dispozitive experimentale și modele teoretice pentru analiza cedării din diferite forme farmaceutice.

Cedarea și biodisponibilitatea substanțelor active din unguente oftalmice. În cadrul laboratorului de biofarmacie înființat de Profesorul Moisescu la disciplina pe care o conducea s-a proiectat și s-a realizat un dispozitiv experimental pentru studiul cedării din unguente oftalmice (Moisescu 1981) și a fost propus un model de cedare *in vitro* din unguente. În ceea ce privește modelul cinetic de cedare, din punct de vedere fenomenologic acesta făcea apel la: difuziunea moleculară, difuziunea forțată, acțiunea mecanică a lichidului lacrimal ce curge la suprafața unguentului și acțiunea mecanică a mișcării de clipire. S-a stabilit că, la viteze suficient de mici ale curgerii lichidului de spălare, viteza specifică de cedare în cazul pilocarpinei nitrice, urmează o cinetică de ordin zero. Modelul farmacocinetic *in vivo* cuplat cu modelul *in vitro* a fost unul foarte complex, care a luat în calcul și parametrii anatomo-funcționali ai ochiului (Moisescu 1982a, b).

Studiul dizolvării și difuziunii substanțelor active din forme farmaceutice a reprezentat o altă arie de interes a Profesorului Moisescu. Pentru studiul dizolvării și difuziunii substanțelor active din forme farmaceutice solide a fost conceput un dispozitiv tip coloană (Georgescu C, Grasu A, Moisescu 1982), care a fost testat inițial pentru analiza cedării rifampicinei din comprimate.

Studiul cedării din comprimate cu acțiune prelungită a tosilatului de buformin a demonstrat o cedare de tip radical, pe care autorul nu o numește legea lui Higuchi, deși, la acel moment, pe aceasta din urmă o prezenta deja studenților. Modelul matematic superior privind o clasă mai largă de legi de tip radical ce vine să confirme aceste rezultate a apărut mult mai târziu (Mircioiu 2012, Preda 2012, Mircioiu 2013).

Studiul cinetic al unor sisteme multiparticulate de tip microcapsule/microsfere a constituit o altă preocupare a grupului de cercetare condus de Profesorul Ștefan Moisescu. Aparatul dedicat analizei cinetice a acestor forme farmaceutice multiparticulate a fost proiectat de Profesorul Moisescu. În timpul unui experiment cinetic, microcapsulele aveau o poziție fixă, fiind încastrate pe un strat subțire de parafină, iar lichidul receptor curgea la suprafața probei, fiind împins de jos în sus de o pompă peristaltică cu debit determinat. Experimentele cinetice derulate pe diferite sisteme multiparticulate conținând diferiți derivați xantiniici au permis atât identificarea influenței diverșilor parametri de formulare asupra celor cinetici, cât și imaginarea mecanismelor de cedare a substanței active din aceste sisteme (Pirvu 1999, Pirvu 2004).

Preocupările pentru proiectarea, optimizarea și analiza fizico-chimică a diferitelor formulări/sisteme farmaceutice s-au concretizat și într-o serie de colaborări cu diferite universități sau institute de cercetare de referință. Astfel, în anul 1992, pe baza unei colaborări cu ICSMCF, Profesorul Moisescu a imaginat un aparat și a pus la punct o metodă de evaluare a cedării din sisteme de tip plasturi transdermici (Nicotinell), ceea ce a reprezentat un pas important în evoluția metodelor experimentale de screening cinetic. De asemenea, între anii 1993-1998 a coordonat în calitate de director de proiect câteva Contracte de cercetare-dezvoltare cu Academia de Științe Medicale:

- Orizont 2000 – “Microcapsule gelatinoase tari, ca forme farmaceutice cu cedare modificată a substanței medicamentoase”, 1996-1998;
- Orizont 2000 – “Studii de preformulare farmaceutică a unor noi forme farmaceutice din terapia cardiovasculară”, 1996-1998;
- Dispozitiv și metodă pentru studiul cineticii de cedare/dizolvare din forme farmaceutice solide și semisolide”, Contract de cercetare-dezvoltare cu Academia de Științe Medicale nr.137/383, 1993 – 1995.

Model experimental pentru studiul cedării din supozitoare are o semnificație deosebită în condițiile în care nu avem nici în ziua de azi un aparat care să evalueze cantitativ acest proces. Modelele în uz se bazează pe cedarea într-un mediu lichid și apoi transferul prin membrana unui săculeț. Opinia gastroenterologilor care efectuează rectoscopia este

aceea că, după topirea supozitoarelor, baza se etalează direct pe epiteliul rectal și nu există un strat apos intermediar. De altfel cedarea măsurată în dispozitivele compendiale este redusă și nu se corelează cu datele *in vivo*. Dispozitivul construit și experimentat a fost unul de tip coloană, fără membrană, folosind un săculeț de mătase de la o trusă de perfuzie, cu o curgere standardizată a mediului lichid acceptor în contact cu supozitorul (Dracopulos 1992). În cazul supozitoarelor cu fenilbutazona, experimentele cinetice s-au extins pe o perioadă de 3 ore. Cinetica a evidențiat două faze liniare, fiind considerată ca un proces esențial de cedare din cristalele de la suprafața supozitorului.

Brevete, aparate și metode biofarmaceutice *in vitro*.

Moiescu S, Pascu E, Aparat pentru determinarea solubilității substanțelor solide, Bv 83281, 1982

Moiescu M, Moiescu S, Aparat pentru determinarea cineticii dizolvării substanțelor solide, Bv. 81815/1982

Moiescu S, Riga S, Aparat și metoda de analiză a medicamentelor retardate la nivel de granulă 1990

Ghica M, Popa L, Negreș S, Chiriță C, Moiescu Șt, Cristea A, Hidrogel conținând indometacin și procedeu de preparare a acestuia, OSIM, brevet nr. RO 122393 B1 2009, publicat în BOPI nr. 5/2009, Secțiunea Invenții.

Cadru didactic universitar de referință, Profesorul Ștefan Moiescu a avut abilitatea de a îmbina cu tenacitate activitatea didactică cu cea de cercetare științifică. Rezultatele obținute de Domnia Sa, atât în plan didactic, cât și în activitatea de cercetare au avut un caracter inovator, cu un accent deosebit pe performanță, adaptabilitate, dezvoltare-inovare, transparență și, nu în ultimul rând, pe progres.

Referințe

Moiescu S, Sacuiu A C, Un dispozitiv pentru studiul cedării substanțelor active mucoadezive (nazala, bucala si rectala . Comunicare USSM Bucuresti, 1991

Georgescu C, Grasu A, Moiescu S, Gatlan F, Studiu privind disponibilitatea *in vitro* a unor derivati de rifampicina, Practica Farmaceutica – volum consacrat sesiunii științifice jubiliare – 25 de ani de activitate a ICSMCF, p. 65-72, 1982.

Mircioiu I, Anuta V, Purcaru, S-O, et al. *In vitro* dissolution of poorly soluble drugs in the presence of surface active agents - *in vivo* pharmacokinetics correlations. II. Nimesulide, Farmacia 61(1), 88-102, 2013

Mircioiu I., Anuta V., Ibrahim, Nagwa; et al., Dissolution of tamoxifen in biorelevant media. A two phase release model, Farmacia , 60 (3), 315-324, 2012

Preda, I., Mircioiu I., Mircioiu C., et al. Research concerning the development of a biorelevant dissolution test for formulations containing norfloxacin. I. Modelling of *in vitro* release kinetics, Farmacia, 60(5),675-687 , 2012

Moiescu M, Moiescu S, Motocescu R, Evanghelatos B, Evaluarea cedării *in vitro* a unei substanțe medicamentoase dintr-un unguent oftalmic, Consfătuirea „Optimizarea formulării în realizarea medicamentelor”, Bucuresti, 1981.

Moiescu S, Moiescu M, Model cinetic (preliminar) pentru cedarea substanțelor medicamentoase din unguente oftalmice, Primul Simpozion National de Biofarmacie si Farmacocinetica, Cluj-Napoca, 1982a.

Moiescu S, Mircioiu C, Model farmacocinetic al absorbției și distribuției principiului activ dintr-un unguent oftalmic, Primul Simpozion National de Biofarmacie si Farmacocinetica, Cluj-Napoca, 1982b.

Dracopulos A A, Moiescu S, Sacuiu A C, Cedarea fenilbutazonei din supozitoarele rectale. Cinetica cedării *in vitro* în condiții sink, folosind un dispozitiv de tip coloana, fara membrana.

Wagner JI, "Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics," Drug Intelligence Publications, Illinois, 1971

Pîrvu C, Șt. Moiescu, I. Predescu – „Pentoxifylline release kinetic from gelatin microspheres prepared by emulsifying method”, Ovidius University Annals of Medical Science – Pharmacy, vol. II, nr. 2, 2004, p. 188 – 191;

Pîrvu C, Șt. Moiescu – „Influența gradului de reticulare și a dimensiunii particulelor asupra cineticii de cedare a xantinolului nicotinat din microsfere de gelatină”, 6th Romanian Symposium of Biopharmacy and Pharmacokinetics, București, noiembrie 1999).

Acad.Prof.Dr.Constantin Mircioiu