



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2017 00709**

(22) Data de depozit: **25/09/2017**

(41) Data publicării cererii:  
**29/03/2019** BOPI nr. **3/2019**

(71) Solicitant:  
• **UNIVERSITATEA "ALEXANDRU IOAN  
CUZA" DIN IAȘI, BD. CAROL I, NR. 11,  
IAȘI, IS, RO;**  
• **UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE "GRIGORE T. POPA" DIN IAȘI,  
STR.UNIVERSITĂȚII NR.16, IAȘI, IS, RO**

(72) Inventatori:  
• **OCHIUZ LĂCRĂMIOARA, STR.DOCHIA  
NR.20, IAȘI, IS, RO;**

• **GHICIUC CRISTINA MIHAELA,  
STR.COSTACHE NEGRI NR.60, BL.C1,  
SC.B, ET.1, AP.3, IAȘI, IS, RO;**  
• **LUPUȘORU ELENA CĂTĂLINA,  
STR. BĂRBOI 5, BL.C1, ET.3, AP.10, IAȘI,  
IS, RO;**  
• **TIMOFTE DANIEL VASILE,  
ȘOS.ȘTEFAN CEL MARE ȘI SFÂNT NR.4,  
BL.A8, ET.5, AP.25, IAȘI, IS, RO;**  
• **VASILE AURELIA, STR.CLOȘCA 6,  
BL.C1, ET.6, AP.22, IAȘI, IS, RO;**  
• **IGNAT MARIA, STR.CANTA NR.18,  
BL.535, SC.B, ET.2, AP.10, IAȘI, IS, RO**

(54) **PROCEDEU DE PREPARARE PENTRU FORMULĂRI  
FARMACEUTICE SEMISOLIDE TOPICE, CU PROPRIETĂȚI  
DE ELIBERARE MODIFICATĂ A SUBSTANȚEI ACTIVE**

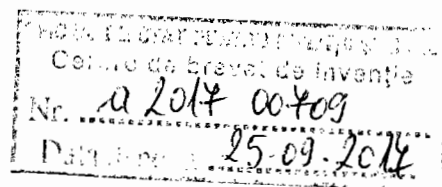
(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor formulări farmaceutice cu proprietăți de eliberare modificată a substanței active, pentru terapia locală a limfomului cutanat cu celule T. Procedeu conform invenției constă în prepararea a trei baze semisolide, de tip gel hidrofil, cremă tip emulsie și emulgel, dispersarea unui sistem de transport și eliberare modificată, controlată și prelungită a moleculelor active de substanță activă bexaroten, absorbite fizic pe centrii

activi ai matricei de silice mezoporoasă, în stare non-cristalină, până la o concentrație finală de 1% substanță activă, rezultând o formulare care eliberează 95...95,6% din bexarotenul conținut după 11...12 h, având caracteristici de permeabilitate optime.

Revendicări: 3  
Figuri: 2





## PROCEDEU DE PREPARARE PENTRU FORMULĂRI FARMACEUTICE SEMISOLIDE TOPICE CU PROPRIETĂȚI DE ELIBERARE MODIFICATĂ A SUBSTANȚEI ACTIVE

**Invenția se referă** la un procedeu de preparare pentru formulări farmaceutice topice cu proprietăți de eliberare modificată/optimizată a substanței active, destinate terapiei locale a limfomului cutanat cu celule T (CTCL).

Procedeul conform invenției constă în prepararea unor formulări farmaceutice de tip gel, cremă, emulgel ce conțin un sistem de transport și eliberare modificată (Modified Drug Delivery System - MDDS) obținut prin imobilizarea unui agent antineoplazic activ în terapia locală a limfomului cutanat cu celule T, cum este bexarotenul, pe o gazdă anorganică nanoporoasă biocompatibilă cum este silicea mezoporoasă hexagonală de tip MCM-41. Procedeul de preparare, caracterizarea și evaluarea farmacocinetică a unor astfel de sisteme este descris în invenția ” *Procedeul de preparare a unor sisteme de transport și eliberare modificată a substanței active pentru formulări farmaceutice topice specifice terapiei limfomului cutanat cu celule T* ” cu care prezenta cerere de brevet este complementară. Sistemul de transport și eliberare modificată MDDS conform invenției numite mai sus, folosit în prezenta invenție este notat BXT@M1f.

Procedeul conform invenției descrie prepararea a trei baze semisolide diferite: gel, cremă și emulgel (caracterizate fizico-chimic și senzorial), includerea în bazele semisolide prin dispersare a cantității de (BXT@M1f) necesare pentru a asigura concentrația de 1% bexaroten cu obținere de formulări farmaceutice topice, caracterizarea formulărilor obținute sub aspectul eliberării agentului antineoplazic prin efectuarea testului de dizolvare *in vitro* și evaluarea cineticii de cedare prin fitare pe patru modele matematice.

Bexarotenul, retinoid de generația a treia înalt selectiv pe receptorul retinoid X, este utilizat topic pentru a trata leziunile pielii cauzate de limfomul cutanat cu celule T (CTCL). Acest agent antineoplazic, de regulă se administrează după ce alte medicamente specifice tratamentului limfomului CTCL au fost încercate fără succes (stadiul IA-IIA).

Formularea farmaceutică convențională folosită în aplicațiile topice este un gel cu denumirea Targretin® ce conține 1% bexaroten. Aplicarea topică a gelului Targretin® induce efecte secundare ca: iritație severă a pielii (durere, arsură, înțepături, raș cutanat); erupții eritematoase cu diverse grade de intensitate; leziuni inflamatorii de suprafață la nivelul epidermului sau de profunzime în derm cu sângerări locale. Efecte secundare mai puțin grave pot include: arsuri ușoare, înțepături sau mâncărime ușoară. Calea modernă/inovativă de minimalizare a efectelor secundare este folosirea sistemelor de transport și eliberare controlată a substanței active incluse în bazele convenționale cu obținere de formulări farmaceutice care eliberează controlat și prelungit substanța activă asigurând astfel concentrații constante de substanță medicamentoasă incluse în intervalul terapeutic al medicamentului respectiv.

**Invenția de față rezolvă problema diminuării efectelor secundare** prin includerea/dispersarea în bazele semisolide convenționale a unui sistem de transport și eliberare modificată/controlată și prelungită a moleculelor active de bexaroten adsorbite fizic pe centrii

activi ai silicei mezoporoase MCM-41 în stare non-cristalină, cu obținere de formulări farmaceutice topice.

**Invenția de față înlătură dezavantajele** formelor farmaceutice convenționale induse de fenomenele de supradozare locală întâlnite în practica terapeutică, datorate prezenței bexarotenului sub formă cristalină.

**Scopul invenției de față** este obținerea de formulări farmaceutice topice cu proprietăți de cedare modificată (optimizată) a bexarotenului, care să permită eliberarea prelungită și susținută timp de 12 ore a BXT la o concentrație constantă inclusă în intervalul terapeutic, contribuind astfel la optimizarea tratamentului și creșterea complianței pacienților la terapia locală cu acest agent antineoplazic.

### **Descrierea invenției**

Procedeul de preparare pentru formulări farmaceutice topice cu proprietăți de eliberare modificată/controlată și optimizată a substanței active conform invenției de față constă în:

- selectarea bazelor semisolide potrivite pentru prepararea formulărilor farmaceutice topice cu aplicabilitate în tratamentul limfomului cutanat cu celule T;
- prepararea unor cantități suficiente din fiecare bază semisolidă selectată;
- caracterizarea fizico-chimică și senzorială a bazelor semisolide preparate;
- prepararea formulărilor farmaceutice folosind fiecare dintre bazele semisolide preparate și caracterizate;
- evaluarea disponibilității *in vitro* și a profilului cinetic de cedare a bexarotenului din formulările farmaceutice topice preparate.

*Selectarea bazei semisolide* destinate preparării formulărilor farmaceutice utilizate în terapia topică antineoplazică folosește drept criteriu principal tipul leziunii cutanată (acute sau cronice). În tratamentul *leziunilor acute* sunt indicate preparate cu efect calmant, răcoritor și siccativ ca: soluții, suspensii, hidrogeluri, emulsii de tipul L/H, unguente L/H, geluri. În tratamentul *leziunilor cronice*, se indică utilizarea de unguente grase, anhidre sau emulsii de tipul H/L. În simptomatologia neoplasmului cutanat se identifică atât leziuni cu caracter cronic cât și cu caracter acut, fiind indicate ambele categorii de preparate. S-au selectat, preparat și caracterizat senzorial trei baze semisolide utilizate apoi pentru preparare formulări topice cu aplicabilitate în tratamentul limfomului cutanat cu celule T.

Bazele semisolide selectate și apoi preparate sunt: **gel hidrofil** pe bază de hidroxipropilceluloză, HPC (notat G), **cremă tip emulsie L/H** (notată C) și **emulgel** (notat E).

*Prepararea bazelor semisolide* s-a realizat folosind următoarele substanțe:

- hidroxipropilceluloza (HPC), 150 – 4000 cP (mostră de la Nisso Chemical Europe GmbH, Germania);
- propilenglicol, trietanolamina (TEA), alcool cetilic, vaselina, glicerol-monostearat și izopropilmiristat de puritate farmaceutică achiziționate de la firma MedChim, București;
- lecitina din soia și Lutrol F 127 (L 127) (BASF Germania).
- apă pură și apă bidistilată (Millipore de conductivitate – 0,01 Ms/cm).

*Caracterizarea bazelor semisolide* – a constat în evaluarea caracteristicilor fizico-chimice, macroscopice și senzoriale conform practicii farmaceutice convenționale. Astfel, aspectul, omogenitatea și mirosul au fost evaluate prin metodologia prescrisă în monografia *Unguenta*, din Farmacopeea Română, ediția a X-a [1]. Determinarea pH-ului s-a efectuat potențiomtric, utilizând pH-metrul Thermo Orion (Thermo Fisher, Florida, USA).

*Proprietățile senzoriale* ale oricărui produs dermatologic reprezintă un criteriu critic de calitate. Există numeroase metode și echipamente de măsurare și monitorizare a proprietăților senzoriale pe parcursul folosirii produsului de către pacient, însă s-a optat pentru aplicarea conceptului *SensiMap*, care folosește metoda descrisă de Boo et al 2010 [2].

*Prepararea formulărilor topice ce conțin un sistem de transport și eliberare modificată a bexarotenului*

Formulările topice au fost preparate prin dispersarea sistemului de transport și eliberare modificată a bexarotenului în cele trei baze semisolide preparate și caracterizate. Cantitatea de MDDS (BXT@M1f) a fost calculată, în funcție de gradul de încărcare a matricei, astfel încât concentrația finală în formulare să fie 1% BXT.

*Evaluarea disponibilității in vitro și a profilului cinetic al eliberării bexarotenului* Testul de dizolvare *in vitro* s-a efectuat cu aparatul SR8 Plus Series (AB & Ljasco) cu celulă Enhancer (diametru 2,5cm) prevăzută cu membrana StratM<sup>®</sup> (membrană sintetică pe bază de componente fiziologice, colagen, elastină și fosfolipide) (Milipore, Merck Germania). Mediul de dizolvare folosit a fost un amestec alcool etilic : tampon fosfat = 3:1.

Viteza de permeație s-a determinat din panta drepte și respectiv intersecția cu abscisa a porțiunii liniare a curbelor cantității cumulative de bexaroten care a permeat în funcție de timp.

Coeficientul de permeabilitate s-a calculat cu ecuația:

$$K_p = J/C \cdot A$$

în care:

$K_p$  – coeficientul de permeabilitate (cm/min);

$J$  – viteza de permeație a bexarotenului sau fluxul în fază staționară (μg/min);

$C$  – concentrația în compartimentul donor (μg/mL);

$A$  – aria suprafeței de contact (cm<sup>2</sup>).

*Evaluarea cineticii de cedare a bexarotenului* - Datele experimentale obținute la studiile cineticii de cedare au fost analizate prin fitare pe modelele matematice: cinetica de ordin zero; cinetica de ordinul I; modelul Higuchi ; modelul Korsmeyer-Peppas folosind programul Matlab7.1.

### Exemplul 1.

*Gelul hidrofîl (G)* pe bază de hidroxipropilceluloză s-a preparat astfel: polimerul celulozic HPC (3,5 g) s-a dispersat în amestecul format din 60 g apă și 10 g propilenglicol, apoi s-a încălzit la temperatura de 80-90 °C sub agitare cu 500 rpm, timp de 15 min. Separat s-a dizolvat trietanolamina (1 g) în restul de apă și s-a adăugat treptat și sub agitare peste dispersia de polimer. Gelul astfel preparat prezintă compoziția indicată în tabelul 1. Produsul obținut s-a păstrat la rece (5 °C) timp de 12 ore după care a fost testat.

*Caracterizarea gelului* a arătat caracteristici specifice în concordanță cu normativele de calitate atât sub aspect fizico-chimic cât și macroscopic (tabelul 1 și figura 1).

Tabelul 1. Compoziția, caracteristicile macroscopice și valoarea pH-ului pentru gelul (G) preparat conform exemplului 1

Compoziție	Caracteristici macroscopice	pH
------------	-----------------------------	----

Substanța	Cantitate, g		
HPC	3,5 g	Semisolid, slab opalescent, omogen, lipsit de aglomerări de particule	5,20 ± 0,78
Propilenglicol	10 g		
Trietanolamină	1 g		
Apă purificată ... la 100 g			

Analiza proprietăților senzoriale (figura 1) a arătat că gelul hidrofil preparat este caracterizat de un scor mai mare de 50 pentru fiecare parametru, îndeplinind caracteristici de calitate conforme pentru utilizare la prepararea formulărilor farmaceutice [3-4].

### Figura 1

Formularea farmaceutică topică preparată folosind ca bază semisolidă gelul hidrofil (G) a fost evaluată *in vitro*, rezultatele sunt prezentate în tabelul 2 (parametrii permeației) și 3 (parametrii fitării cineticii de cedare), figura 2 (profilul cumulativ de cedare a bexarotenului).

Tabelul 2. Parametrii specifici permeației bexarotenului din formularea farmaceutică G\_BXT@M1f preparată conform exemplului 1.

Formulare topică			Parametrii permeației	
Cod formulare	MDDS folosit	Masa MDDS dispersată(% m/m)	$J$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	$K \times 10^{-6}$ (cm/h)
G_BXT@M1f	BXT@M1f	4,265	52.5213±5.6526	990.5209

În figura 2 este prezentată cinetica de cedare a bexarotenului din formularea G\_BXT@M1f comparativ cu formulările obținute folosind ca baze semisolide crema și emulgelul preparate și caracterizate conform exemplelor 2, respectiv 3 din prezenta cerere de brevet de invenție.

Se constată că formularea G\_BXT@M1f eliberează 95% din bexarotenul conținut după 12 ore, având în același timp și caracteristici de permeabilitate optime. Rezultatul indică buna calitate a formulării, fapt ce justifică testarea *in vivo* în tratamentul limfomului cutanat cu celule T.

### Figura 2

Din datele prezentate în tabelul 3 rezultă faptul că eliberarea bexarotenului are loc după o cinetică de ordinul zero întrunind astfel caracteristicile unui sistem de eliberare prelungită [5-6]. Analiza cineticii de cedare prin fitare (tabelul 3) pe modelele matematice selectate a arătat faptul că baza semisolidă folosită nu are o influență relevantă asupra caracteristicilor de eliberare a substanței active din formularea G\_BXT@M1f.

Tabel 3. Rezultatele analizei cinetice de cedare a bexarotenului din formularea G\_BXT@M1f

Cod formula	Ordin zero		Ordin I		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	$K_0$ ( $\frac{\mu\text{g}}{\text{min}}$ )	$R^2$	$K_1$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$R^2$	$K_H$ ( $\text{min}^{-0.5}$ )	$R^2$	$K_P$ ( $\text{min}^{-n}$ )	$n$	$R^2$
G_BXT@M1f	8.5450	0.9893	0.5008	0.1011	23.9725	0.8389	9.5256	0.95	0.9858

**Exemplul 2**

Crema tip emulsie L/H (C) preparată prezintă compoziția indicată în tabelul 4. Modul de lucru a constat în: topire pe baia de apă a componentelor fazei lipofile (glicerol monostearat, 12 g; vaselină, 12 g, propilenglicol, 10 g); prepararea și încălzirea fazei apoase (alcool cetilic 3 g; apă purificată până la 100 g, adică 63 g) la aproximativ 50°C; amestecarea celor două faze urmată de emulsionare la agitatorul mecanic IKA Eurostar 60 la 2000 rpm timp de 15 min.

Caracterizarea cremei astfel obținute a condus la caracteristici specifice în concordanță cu normativele de calitate atât sub aspect fizico-chimic cât și macroscopic (tabelul 4 și figura 1).

Tabelul 4. Compoziția, caracteristicile macroscopice și valoarea pH-ului cremei tip emulsie L/H (C) preparate conform exemplului 2

Compoziție		Caracteristici macroscopice	pH
Substanța	Cantitate, g		
Glicerol monostearat	12	Masă semisolidă, albă, omogenă, evanescentă	5,31 ± 0,63
Vaselină	12		
Propilenglicol	10		
Alcool cetilic	3		
Apă purificată ... la 100 g			

Așa cum reiese din figura 1, crema prezintă un scor mai mare de 50 pentru fiecare parametru și scor maxim pentru parametrii consistență la prelevare și întindere ceea ce susține utilizarea ei pentru încorporarea MDDS încărcate cu bexaroten [3-4].

Formularea farmaceutică topică preparată folosind ca bază semisolidă crema tip emulsie L/H (C) a fost evaluată *in vitro*, rezultatele sunt prezentate în tabelul 5 (parametrii permeației) și 6 (parametrii fitării cineticii de cedare), figura 2 (profilul cumulativ de cedare a bexarotenului).

Tabelul 5. Parametrii specifici permeației bexarotenului din formularea farmaceutică C\_BXT@M1f preparată conform exemplului 2.

Formulare topică	Parametrii permeației
------------------	-----------------------

Cod formulare	MDDS folosit	Masa MDDS dispersată(% m/m)	$J$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	$K \times 10^{-6}$ (cm/h)
C_BXT@M1f	BXT@M1f	4,265	48.3826 $\pm$ 5.6053	744.2227

Formulara semisolidă C\_BXT@M1f a generat cea mai prelungită cedare 95,60 % după 12 ore (figura 2) însă caracteristicile de permeabilitate nu sunt optime (tabelul 5). Această formulare eliberează totuși bexarotenu după o cinetică de ordinul zero (tabelul 6) întrunind astfel caracteristicile unui sistem de eliberare prelungită [1,2].

Tabel 6. Rezultatele analizei cinetice de cedare a bexarotenuului din formulara C\_BXT@M1f

Cod formula	Ordin zero		Ordin I		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	$K_0$ ( $\frac{\mu\text{g}}{\text{min}}$ )	$R^2$	$K_1$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$R^2$	$K_H$ ( $\text{min}^{-0.5}$ )	$R^2$	$K_P$ ( $\text{min}^{-n}$ )	$n$	$R^2$
C_BXT@M1f	7.0855	<b>0.9643</b>	0.1478	0.7282	19.5248	0.7572	7.8868	0.95	0.9540

### Exemplul 3

Prepararea emulgelului (E) s-a efectuat în două etape. Lecitina (10g) a fost dizolvată în izopropilmiristat (10g) și lăsată la rece 12 ore. Separat s-a dizolvat L 127 (12g) în apă. După 12 ore s-au amestecat cele 2 faze și s-a completat la masa prevăzută cu apă conform compoziției indicată în tabelul 7.

Rezultatele evaluării bazei semisolide emulgel preparate au arătat caracteristici specifice în concordanță cu normativele de calitate atât sub aspect fizico-chimic cât și macroscopic (tabelul 7 și figura 1).

Tabelul 7. Compoziția, caracteristicile macroscopice și valoarea pH-ului emulgelului (E) preparat conform exemplului 3

Compoziție		Caracteristici macroscopice	pH
Substanța	Cantitate, g	Masă semisolidă, alb-gălbui, onctuoasă, omogenă	5,62 $\pm$ 0,39
L 127	12		
Isopropilmiristat	10		
Lecitina	10		
Apă purificată ... la 100 g			

Analiza proprietăților senzoriale a arătat că emulgelul prezintă scor maxim pentru parametrii consistență la prelevare și întindere, însă așa cum era de așteptat, a prezentat cel mai

mic scor sub aspectul efectului lipicios rezidual, caracteristic de altfel, acestei forme farmaceutice (figura 1).

Formularea tip emulgel (E\_BXT@ M1f) întrunește proprietăți corespunzătoare pentru a asigura o cedare prelungită deoarece au generat eliberare totală după 11 ore de studiu, având în același timp cele mai bune caracteristici de permeabilitate: coeficientul de permeație de 986 cm/h și o viteză de permeație de 61,27  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  ( tabelul 8).

Tabelul 8. Parametrii specifici permeației bexarotenuului din formularea farmaceutică E\_BXT@ M1f preparată conform exemplului 3.

Formulare topică			Parametrii permeației	
Cod formulare	MDDS folosit	Masa MDDS dispersată (% m/m)	$J$ ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ )	$K \times 10^{-6}$ (cm/h)
E_BXT@M1f	BXT@M1f	4,265	61.2787 $\pm$ 7.6962	986.0365

În ceea ce privește cinetica de cedare a bexarotenuului din formularea E\_BXT@M1f, se constată că, similar cu celelalte două tipuri de formulări preparate, are loc după o cinetică de ordinul zero (tabelul 9) caracteristic unui sistem ideal de eliberare prelungită [5-6].

Tabel 9. Rezultatele analizei cinetice de cedare a bexarotenuului din formularea E\_BXT@M1f

Cod formula	Ordin zero		Ordin I		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
	$K_0$ ( $\frac{\mu\text{g}}{\text{min}}$ )	$R^2$	$K_1$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$R^2$	$K_H$ ( $\text{min}^{-0.5}$ )	$R^2$	$K_P$ ( $\text{min}^{-n}$ )	$n$	$R^2$
E_BXT@M1f	7.9959	0.9473	0.4885	0.0361	21.8741	0.7276	8.8958	0.95	0.9356

Rezultatele obținute conform exemplurilor de realizare a prezentei invenții arată pe de o parte că toate cele trei baze semisolidale preparate (gel, cremă, emulgel) sunt corespunzătoare sub aspectul caracteristicilor fizico-chimice, macroscopice și senzoriale cu specificațiile normativelor de calitate în vigoare, iar pe de altă parte toate formulările semisolidale sunt compatibile cu sistemul BXT@M1f încorporat și asigură o cedare prelungită pe intervale de timp de peste 8 ore.

## Bibliografie

1. *Farmacopeea Română*, ediția a X-a. București, Editura Medicală, 1993, 951.
2. Boo F.E., Siu K., Carey J., Creating the right sensory characteristics. *Personal Care* 2010; 3: 36-40.
3. \*\*\* *Colipa guidelines*, Efficacy Evaluation of Cosmetic Products, May 2008.
4. \*\*\* *Colipa guidelines*. Test Guidelines for the Assessment of Human Skin Tolerance of Potentially Irritant Cosmetic Ingredients, 1997.



5. Wiechers J.W, Kelly C.L, Blease T.G, Dederen J.C, Formulating for efficacy. *Int J Cosmet Sci* 2004; 26: 173-175.
6. Walters K.A., Drug Delivery: Topical and Transdermal Routes, in Swarbrick J (ed.). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd Edition, vol. 2. New York: Informa Healthcare, 2007; 1311-1325.

Handwritten signature or initials, possibly 'J. W. Wiechers', written in black ink.

## Revendicări

Prin prezenta cerere de brevet de invenție sunt revendicate următoarele:

1. Procedeu de preparare a unor formulări farmaceutice topice ce conțin substanța activă sub formă de sistem de transport și eliberare modificată, destinate terapiei locale a limfomului cutanat cu celule T (CTCL).

2. Procedeu de preparare conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că sistemul de transport și eliberare modificată conține ca substanță activă, un agent antineoplazic, bexarotenu, iar drept gazdă/purtător un oxid anorganic nanoporos biocompatibil cum este slicea mezoporoasă MCM-41.

3. Procedeu de preparare conform revendicării 1 și 2, caracterizat prin aceea că se obțin formulări farmaceutice care prezintă proprietăți de cedare prelungită a bexarotenu.

