



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2017 00710

(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:
• 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;
• 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. BARBOI 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

(54) **PROCEDEU DE PREPARARE A UNOR SISTEME
DE TRANSPORT ȘI ELIBERARE MODIFICATĂ
A MEDICAMENTELOR PENTRU FORMULĂRI
FARMACEUTICE TOPICE SPECIFICE TERAPIEI
LIMFOMULUI CUTANAT CU CELULE T**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de obținere a unor sisteme de transport și eliberare modificată a medicamentelor, pentru formulări farmaceutice topice, specifice limfomului cutanat cu celule T. Procedeu conform invenției constă în sinteza silicei mezoporoase de tip MCM-41, funcționalizarea cu grupe amino, prin metoda de grefare post sinteză, urmată de încărcarea cu medicament de tip bexaroten și imobilizarea acestuia

prin adsorbție din soluție alcoolică, la pH de 4,5, timp de 2 h, sub agitare magnetică lentă, după care sistemul a fost supus testelor de caracterizare, rezultând o solubilitate și, implicit, biodisponibilitate crescute.

Revendicări: 5
Figuri: 11



32

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
Cerere de brevet de invenție
Nr. a 2017 00710
Data depozit ... 25-09-2017

PROCEDEU DE PREPARARE A UNOR SISTEME DE TRANSPORT ȘI ELIBERARE MODIFICATĂ A MEDICAMENTELOR PENTRU FORMULĂRI FARMACEUTICE TOPICE SPECIFICE TERAPIEI LIMFOMULUI CUTANAT CU CELULE T

Invenția descrie un procedeu de preparare, caracterizarea și evaluarea farmacocinetică a unor sisteme de transport și eliberare modificată a substanței active, destinate preparării de formulări farmaceutice topice, folosite în terapia locală a limfomului cutanat cu celule T (CTCL).

Procedeu conform invenției constă în prepararea unor sisteme de transport și eliberare modificată (Modified Drug Delivery Systems –MDDSs) prin imobilizarea unui agent antineoplazic activ în terapia locală a limfomului cutanat cu celule T, cum este bexarotenul (BXT), pe o gazdă anorganică nanoporoasă biocompatibilă cum este silicea mezoporoasă hexagonală de tip MCM-41. Sistemele de transport și eliberare modificată a substanței active obținute au fost caracterizate și evaluate farmacocinetic. Analiza cineticii de cedare *in vitro* a BXT din sistemele MDDSs a fost realizată folosind patru modele matematice: cinetică de ordinul zero, cinetică de ordinul întâi, modelul Higuchi și modelul Korsmeyer-Peppas [1,2]. Fitarea s-a realizat cu ajutorul programului Matlab 7.1. Criteriile folosite pentru selecția modelului cel mai de încredere ce descrie profilul de eliberare a BXT din fiecare sistem MDDS au fost Akaike Information Criterion (AIC) și coeficientul de corelare R^2 . Pentru un model de predicție demn de încredere, valoarea coeficientului de corelare R^2 trebuie să fie cât mai apropiată de 1, iar AIC să aibă cele mai mici valori posibile [3].

Bexarotenul, cu formula moleculară $C_{24}H_{28}O_2$, formula structurală indicată în figura 1 și denumirea IUPAC acid 4-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)etenil] benzoic este un agent antineoplazic aprobat în anul 2000 de Administrația pentru Alimente și Medicamente (FDA- Food and Drug Administration) din S.U.A [4] și în 29 martie 2001 (autorizație reînnoită în 29 martie 2006), de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA-European Medicines Agency) pentru tratamentul topic al limfomului cutanat cu celule T.

Bexarotenul este un compus chimic de sinteză, cristalin, de culoare albă, disponibil sub formă de granule sau pulbere, practic insolubil în apă, ușor solubil în dimetilsulfoxid (DMSO) până la 65 mg/mL, solubil în etanol până la 10 mg/mL, instabil la căldură și lumină necesitând să fie protejat de căldură și expunere excesivă la lumină.

Figura 1.

Topic, bexarotenul este utilizat, de regulă, pentru a trata leziunile pielii cauzate de limfomul cutanat CTCL după ce alte medicamente specifice au fost încercate fără succes. Bexarotenul este un retinoid de generația a treia înalt selectiv pe receptorul retinoid X (RXR). Se leagă selectiv și activează subtipurile receptorului de retinoid X (RXR α , RXR β , RXR γ). Odată activați, acești receptori funcționează ca factori de transcripție care reglează expresia genelor ce controlează diferențierea și proliferarea celulară. Bexarotenul inhibă creșterea *in vitro* a unor linii de celule tumorale de origine hematopoietică și scuamoasă. De asemenea, induce regresia tumorii *in vivo* la unele modele animale. Mecanismul exact de acțiune al bexarotenului în tratamentul limfomului CTCL nu este cunoscut.

Formularea farmaceutică convențională folosită în prezent, în aplicațiile topice este un gel cu denumirea Targretin® ce conține 1% bexaroten. Inițierea tratamentului cu Targretin® gel se realizează cu o singură administrare pe zi, recomandat seara timp de o săptămână. Ulterior,

doza este crescută prin două aplicații pe zi, fiind recomandată o durată a tratamentului de 12 până la 16 săptămâni la pacienți cu până la 15% din suprafața corpului afectată. Aplicarea topică a Targretin® induce efecte secundare ca: iritație severă a pielii (durere, arsură, înțepături, mâncărime); erupții trecătoare pe piele sau roșeață; umflarea, sângerarea sau ruperea pielii tratate. Efecte secundare mai puțin grave includ: arsuri ușoare, înțepături sau mâncărime ușoară.

Este cunoscut că o metodă de diminuare sau înlăturare a efectelor secundare a medicamentelor este folosirea sistemelor de transport și eliberare controlată care prezintă avantaje cum sunt: capacitate de a încorpora substanțe lipofile și hidrofile, eliberarea treptată și controlată a medicamentului (ceea ce asigură menținerea constantă "in vivo" a concentrației de substanță medicamentoasă la doze cuprinse în intervalul), toxicitate scăzută, administrarea în condiții de siguranță (nu produce reacție inflamatoare locală), permit utilizarea unor doze adecvate și direcționarea medicamentului la organul, țesutul sau chiar celulele țintă [5-8].

Utilizarea silicei mezoporoase MCM-41 în dezvoltarea de sisteme de transport și eliberare controlată de medicamente este cunoscută din anul 2001 când M. Vallet – Regi și colab. [9] au făcut cunoscute primele rezultate. În prezent, silicea mezoporoasă hexagonală MCM-41 are aplicații remarcabile în obținerea de MDDS (pentru diferite boli; inflamatorii, cancer, diabet, boli neurologice, chiar și în terapia genică sau biosenzori în diagnoză) dar și un înalt potențial de diversificare a acestor sisteme. Proprietățile cheie ale acestui material versatil sunt datorate structurii ordonate la scară mezosopică (pori cilindrici ordonați cu diametre în domeniul 2-10 nm) și chimiei suprafeței care permite introducerea în mod controlat de funcționalități noi și implicit noi aplicații potențiale. Avantajele acestui material sunt: suprafața specifică înaltă (>1000 m²/g), volumul mare al porilor (~ 1.0 – 2.0 cm³/g) și în consecință capacitatea înaltă de reținere/găzduire a moleculelor bioactive, sinteza relativ simplă, ieftină, ușor controlabilă, biocompatibilitate și lipsa de toxicitate.

Factorul cheie pentru obținerea MDDSs este funcționalizarea controlată a suprafeței porilor (suprafața internă) silicei MCM-41 care are ca rezultat ajustarea precisă a interacțiunii gazdă-oaspete.

Sunt cunoscute aplicații ale silicei mezoporoase MCM-41 pură sau modificată prin funcționalizare ca purtător/gază pentru substanțe medicamentoase incluse în diverse clase terapeutice dintre care menționăm: ibuprofen [10], aspirină [11] naproxen [12] doxorubicin [13], captopril [14] eritromicina [15], celecoxib [16], econazole-nitrat [17], famotidina [18], tetraciclina [19], alendronat [20].

Nu se cunosc preparări și aplicații locale topice ale unor sisteme de transport și eliberare modificată a bexarotenului folosind ca gazdă purtătoare silica mezoporoasă MCM-41 sau vreun alt oxid anorganic mezoporos sau amestecuri ale acestora.

Se cunosc procedee moderne doar pentru prepararea de targretin capsule moi destinate administrării orale, caracterizate prin îmbunătățirea biodisponibilității orale bexarotenului.

Invenția de față rezolvă problema diminuării efectelor secundare și îmbunătățirea biodisponibilității topice prin imobilizarea bexarotenului în mezoporii silicei mezoporoase MCM-41, sistemul astfel obținut eliberează prelungit moleculele active de bexaroten.

Invenția de față înlătură dezavantajele formelor farmaceutice convenționale induse de fenomenele de supradozare locală întâlnite curent în practica terapeutică.

Scopul invenției de față este obținerea de sisteme de transport și eliberare modificată (optimizată) a BXT care să permită, pe de o parte eliberarea prelungită și susținută timp de 12 ore a BXT la o concentrație eficientă din punct de vedere terapeutic și pe de altă parte, o biodisponibilitate mult mai mare a BXT comparativ cu formularea convențională.

Descrierea invenției

Procedeele de preparare a sistemelor de transport și eliberare modificată a substanței active conform invenției de față este descris de fluxul tehnologic prezentat în figura 2.

Figura 2.

Descrierea fazelor procesului

1. Sinteza silicei mezoporoase de tip MCM-41.

Sinteza silicei mezoporoase s-a realizat conform procedurii descrise de Ursachi și colab. [21-22] care se prezintă succint în continuare.

Reactivi folosiți:

Sursa de siliciu: tetraetil ortosilicat (TEOS, 98%, Merck);

Agent structurant: bromură de cetiltrimetilammoniu (CTAB, 99%, Merck);

Agent de funcționalizare: 3-aminopropiltriethoxisilan (APTES, 99%, Sigma-Aldrich);

Solvent: etanol absolut (99.3% Chemical Company, RO); toluen (98%, P.A. Chemical Company, RO); dimetilsulfoxid (DMSO,)

Mediu de reacție: amoniac (NH_3 min.25% Chemical Company, RO), apă purificată obținută cu ajutorul sistemului de purificare Elga PureLab.

Agent antineoplazic: bexaroten (BXT, 98% Zhejiang Sanmen Hengkang China Pharmaceutical Co. Ltd.).

Toluenul a fost anhidrizat cu sită moleculară activată termic.

Sinteza s-a realizat în câmp de ultrasunete cu ajutorul unui generator de ultrasunete SONICS VIBRA Cell™ Model CV 33 funcționând în mod pulsant (puls on 3s, off 1s), timp de 2h, temperatura constantă $t = 25^\circ\text{C}$.

Amestecul de reacție folosit are următoarea compoziție molară:

TEOS:0.3CTAB:95EtOH:15NH₃:246H₂O

Produsul obținut, spălat și uscat a fost calcinat la 550°C timp de 6h (viteza de încălzire $1^\circ\text{C}/\text{min.}$) și apoi analizat structural și textural.

2. *Funcționalizarea silicei mezoporoase MCM-41 cu grupe amino s-a realizat prin reacția grupelor silanol de pe suprafață cu 3-aminopropil-triethoxisilan folosind metoda grefării post sinteză. Experimentul tipic de grefare s-a efectuat prin contactarea unei anumite cantități de MCM-41 cu toluen urmată de agitare magnetică (timp de 30 min, temperatura camerei) adăugarea în picătură a cantității necesare de APTES urmată de refluxare ($t = 120^\circ\text{C}$), timp de 8 h. Solidul s-a separat prin centrifugare, s-a spălat cu alcool etilic și s-a uscat la temperatura camerei peste noapte, apoi s-a stocat în recipient de sticlă brună.*

3. Imobilizare bexaroten.

Sistemele de transport și eliberare controlată/modificată conform invenției au fost obținute aplicând imobilizarea bexarotenului prin adsorbție din soluție alcoolică. Imobilizarea prin adsorbție s-a realizat folosind soluție de concentrație 1mg BXT/mL soluție, la pH nativ (pH= 4,5) timp de 2h sub agitare magnetică lentă, protejat de lumină. Parametrii de lucru au fost stabiliți prin studii cinetice și de influență a concentrației, respectiv a pH-ului. Probele obținute au fost separate prin centrifugare, spălate cu alcool, uscate la temperatura camerei protejate de lumină și apoi stocate în recipiente de sticlă brună.

Cantitatea de bexaroten reținută de gazda silicioasă s-a determinat analizând soluția înainte și după imobilizare folosind cromatografia de lichide de înaltă performanță folosind un aparat HPLCDionex Ultimate™ 3000 (Thermo Fisher Scientific Inc., USA).

4. *Testele de dizolvare in vitro* au fost realizate folosind ca mediu de dizolvare un amestec EtOH:PBS (phosphate buffer system) = 3:1. Testul a fost realizat pe un aparat SR8 Plus Series (AB & L JASCO, Chatsworth, CA, USA) cu palete, echipat cu autosampler Dissoette (Hanson Research Corporation, Chatsworth, CA, USA) conform următorului protocol: o cantitate specifică de MDDS cu un conținut de 50 mg BXT a fost introdusă în recipiente conținând 100 mL mediu de dizolvare, temperatura băii 37 ± 0.5 °C, viteza de rotație 50 rpm; intervalul de colectare a fost stabilit la 30 minute în timpul primei ore a testului, și la 60 minute pentru următoarele 12 ore. La fiecare interval de timp prestabilit au fost colectate probe de 3 mL și supuse analizei HPLC pentru a determina cantitatea de BXT eliberată.

După fiecare colectare, s-a adăugat un volum de 3 mL mediu de dizolvare la 37°C, astfel încât volumul s-a menținut constant.

Au fost preparate serii a câte trei probe MCM-41 aminofuncționalizat (M1f-M3f) care apoi au fost încărcate cu BXT prin metoda adsorbției fizice din soluție și apoi au fost supuse testelor de dizolvare *in vitro*.

Exemplul 1.

Compoziția amestecului de reacție folosit la sinteza silicei mezoporoase MCM-41 conform fluxului tehnologic prezentat în figura 1 este descrisă în tabelul 1.

Tabelul 1. Compoziția amestecului de sinteză MCM-41

Denumire reactant	Cantitate
CTAB	2,37 g
TEOS	4,8 mL
EtOH	74 mL
NH ₃	12 mL
H ₂ O	56 mL

Au fost preparate mai multe șarje care prin amestecare, omogenizare și calcinare au condus la obținerea unei cantități de aproximativ 5 g produs, notat cu M, din care s-au cântărit și stocat în recipiente de sticlă brună probe a câte 1 g fiecare notate cu M1-M5, folosite în continuare la funcționalizare și încărcare cu BXT.

Silicea mezoporoasă MCM-41 calcinată, proba M1, s-a funcționalizat conform descrierii fazei din fluxul tehnologic, folosind 1 g de probă, 30 mL toluen anhidrizat și 0,54 mL APTES proba obținută fiind notată M1f. Imobilizarea BXT pe proba M1f s-a realizat în condițiile descrise, contactând o cantitate de 0,5 g probă cu 250 mL soluție alcoolică de bexaroten de concentrație 1mg/mL. Sistemul astfel obținut notat BXT@M1f, a fost analizat și stocat în recipient de sticlă brună.

Sistemul BXT@M1f s-a supus testelor de dizolvare *in vitro* conform protocolului descrierii fazei din fluxul tehnologic.

Exemplul 2.

Silicea mezoporoasă MCM-41 calcinată sintetizată conform exemplului 1, proba M2, s-a funcționalizat conform descrierii fazei din fluxul tehnologic, folosind 1 g de probă, 30 mL toluen anhidrizat și 0,96 mL APTES. Proba obținută a fost notată M2f. Imobilizarea BXT pe proba M2f s-a realizat în condițiile descrise, contactând o cantitate de 0,5 g probă cu 250 mL soluție alcoolică de concentrație 1mg/mL. Sistemul obținut, notat BXT@M2f, a fost analizat și stocat în recipient de sticlă brună.

Sistemul BXT@M2f s-a supus testelor de dizolvare *in vitro* conform descrierii fazei din fluxul tehnologic.

Exemplul 3.

Silicea mezoporoasă MCM-41 calcinată sintetizată conform exemplului 1, proba M3, s-a funcționalizat conform descrierii fazei din fluxul tehnologic, folosind 1 g de probă, 30 mL toluen anhidrizat și 1,04 mL APTES proba obținută fiind notată M3f. Imobilizarea BXT pe proba M3f s-a realizat în condițiile descrise, contactând o cantitate de 0,5 g probă cu 250 mL soluție alcoolică de concentrație 1mg/mL. Sistemul obținut, notat BXT@M3f, a fost analizat și stocat în recipient de sticlă brună.

Sistemul BXT@M3f s-a supus testelor de dizolvare *in vitro* conform descrierii fazei din fluxul tehnologic.

Caracterizarea gazdei silicioase MCM-41 și a silicei aminofuncționalizată

Caracterizarea structurală (difracție de raze X pe pulberi, DRX), morfologică (microscopie electronică de baleiaj, SEM) și texturală (adsorbție azot la temperatura -196°C) a arătat că sinteza realizată conform prezentei invenții a condus la obținerea unui produs cu structură tip MCM-41 și caracteristici concordante cu datele cunoscute din literatură.

Difractograma silicei mezoporoase MCM-41 sintetizate conform exemplului 1 (figura 3 stânga) prezintă un maxim de difracție foarte intens la $2\theta = 2,52^{\circ}$ (reflexia (100)) și alte două maxime de difracție cu intensitate mică la valori ale $2\theta = 4,35^{\circ}$ (reflexia (110)) și $2\theta = 5,05^{\circ}$ (reflexia (200)). Aceste maxime de difracție sunt caracteristice pentru aranjarea hexagonală a canalelor cilindrice tipice silicei mezoporoase de tip MCM-41 (grup spațial $p6m$). Prezența acestor trei maxime de difracție indică un grad înalt de ordonare a mezoporilor hexagonali.

Figura 3.

Imaginea SEM (figura 3 dreapta) arată că proba este alcătuită din particule sferice cu dimensiune în jur de 400 nm.

Aria suprafeței specifice, S_{BET} , s-a calculat din porțiunea liniară a izotermei de adsorbție a azotului cu ajutorul ecuației BET (Brunauer, Emmett, Teller). Așa cum rezultă din figura 4, silicea mezoporoasă sintetizată conform exemplului 1 prezintă izotermă de adsorbție de tip IV din clasificarea IUPAC (caracteristică materialelor mezoporoase) și o distribuție îngustă a porilor [23]. Caracteristicile texturale sunt redate în tabelul 2.

Figura 4.

După funcționalizare cu APTES, forma izotermelor de adsorbție se modifică devenind de tip I caracteristic materialelor microporoase [23], rezultat datorat diminuării dimensiunii porilor prin prezența grupelor amino grefate pe suprafața porilor și este ilustrat prin izotermele de adsorbție prezentate în figura 5. Se constată diminuarea suprafeței specifice și a dimensiunii porilor în concordanță cu gradul de funcționalizare exprimat prin conținutul procentual de azot (tabelul 2).

Tabelul 2. Caracteristici texturale și conținutul de azot

Proba	S_{BET} , m ² /g	V_p , cm ³ /g	D_p , nm	N^* , % At
M	1060	0.790	2.32	-
M1f	608	0.256	1.69	4.48
M2f	303	0.148	1.77	6.01
M3f	288	0.147	1.76	6.85

*N- conținutul de azot determinat prin analiza EDX și este exprimat în procente atomice

Figura 5.

Prezența grupelor amino s-a evidențiat cu ajutorul spectroscopiei IR cu transformată Fourier (FTIR). În figura 6 sunt prezentate spectrele FTIR caracteristice seriei M1f-M3f comparativ cu proba inițială calcinată (M).

Figura 6.

Faptul că funcționalizarea a avut loc este evidențiată prin : (i) prezența benzilor de absorbție situate la 2925 și 2854 cm⁻¹ atribuite vibrațiilor de întindere a legăturii (C-H); (ii) banda de absorbție situată la 1551 cm⁻¹ datorată vibrațiilor de îndoire simetrică ale grupei NH₂ sau NH₃⁺ ; benzi slabe datorate vibrațiilor de întindere a (N-H) situate în domeniul 3500 - 3300 cm⁻¹ (cu maxime la 3381 și 3317 cm⁻¹ pentru M1f, la 3379 și 3315 cm⁻¹ pentru M2f și la 3379 și 3317 cm⁻¹ pentru M3f) asociate cu prezența grupelor aminopropil ancorate pe suprafața gazdei mesoporoase [24].

Caracterizarea sistemelor BXT@M1f-BXT@M3f

Identificarea prezenței BXT în sistemele BXT@M1f-M3f obținute, s-a realizat cu ajutorul spectroscopiei FTIR. Acest demers este foarte dificil deoarece datele din literatură referitoare la spectrele FTIR sunt foarte puține, incomplete și diferite de la un producător la altul, pentru a realiza o comparare corectă cu datele obținute pe proba utilizată în prezentul studiu. În plus, cantitatea de BXT prezentă în porii fiecărui sistem **BXT@M1f-BXT@M3f** este mică prin comparație cu silicea mezoporoasă gazdă, vibrațiile componentelor se suprapun iar benzile de absorbție rezultate sunt dificil de atribuit cu exactitate. S-au folosit informațiile oferite de *International Agency for Research on Cancer (World Health Organization* în [25], care indică următoarele benzi de absorbție caracteristice a BXT: 2959 cm⁻¹ ;1677 cm⁻¹;1278 cm⁻¹. Pentru exemplificare rezultatele obținute pentru sistemul BXT@M1f sunt prezentate în figura 7 comparativ cu M1f și BXT.

Figura 7.

Absorbțiile care apar în spectrele FTIR la numerele de undă 3859 și 3653 cm^{-1} , respectiv 1635 și 1378 cm^{-1} (figura 7) se datorează prezenței moleculelor de bexaroten.

Testele de dizolvare *in vitro* au evidențiat cedarea prelungită a BXT, din sistemele MDDS preparate conform invenției, pe parcursul primelor 12 ore ale studiului. Sistemele BXT@M1f și BXT@M2f au eliberat 65- 55% din cantitatea de BXT încapsulată, comparativ cu sistemul BXT@M3f care a eliberat doar aproximativ 23 % din BXT încărcat (figura 8).

Figura 8.

Rezultatele obținute la modelarea matematică au arătat că sistemele BXT@M1f și BXT@M2f prezintă o fitare bună pe modelul cinetic de ordinul I care descrie o eliberare a substanței active dependentă de concentrație (mecanism bazat pe difuzie Fikiană): pentru BXT@M1f s-au găsit valorile $R^2=0,9905$ și $AIC=25,7963$; pentru BXT@M2f s-au găsit valorile $R^2=0,9828$ și $AIC=29,6212$ (tabelul 3).

Sistemul BXT@M3f a prezentat o fitare pe modelul Korsmeyer-Peppas, cu valoarea indicelui de cedare (factorul exponențial) $n = 0,7$ situat în domeniul $0.45 < n < 0.89$ ceea ce indică eliberarea BXT prin transport anormal prin procese de difuzie, viteza de eliberare fiind funcție de timp[26].

Curbele celei mai bune fitări ale profilului cinetic pentru sistemele BXT@M1f – BXT@M3f sunt prezentate în figurile 9 – 11.

Tabelul 3. Rezultatele fitării matematice a profilului cinetic al eliberării bexarotenului din sistemele BXT@M1f – BXT@M3f

Model cinetic	Coeficienți	Sistem		
		BXT@M1f	BXT@M2f	BXT@M3f
Ordin zero	K_0 ($\mu\text{g}/\text{h}$)	5.2135	4,5236	2,0870
	R^2	0,8931	0,8805	0,7814
	AIC	62,0915	58,7383	45,7196
Ordin I	K_1 (h^{-1})	0,0797	0,0635	0,0237
	R^2	0,9905	0,9828	0,8558
	AIC	25,7963	29,6212	39,4785
Higuchi	K_H ($\text{h}^{-0.5}$)	16,6514	14,4987	6,7538
	R^2	0,9300	0,9439	0,9065
	AIC	55,7423	47,4011	32,9734
Korsmeyer-Peppas	K_P (h^{-n})	10,7112	9,3094	5,4298
	n	0,7	0,7	0,7
	R^2	0,9731	0,9771	0,9249
	AIC	43,3817	31,6937	35,9318

Figura 9.

Figura 10.

Figura 11.

Acest rezultat evidențiază faptul că gradul de amino-funcționalizare a silicei mezoporoase MCM-41 joacă un rol foarte important în încărcarea și eliberarea moleculelor oaspete de medicament. Prin urmare, diferențele între proprietățile fizico-chimice cum sunt suprafața specifică, porozitatea și natura suprafeței determină mecanismul de cedare influențând accesibilitatea și mobilitatea moleculelor de medicament în interiorul porilor materialului mezoporos și apoi comportarea la eliberare. Moleculele de bexaroten se găsesc adsorbite pe centrii activi ai silicei mezoporoase MCM-41 fapt care împiedică cristalizarea și astfel crește solubilitatea și implicit biodisponibilitatea.

Bibliografie

- [1]. N. Ahuja, P. K. Om, B. Singh, Studies on dissolution enhancement and mathematical modelling of drug release of a poorly water soluble drug using water-soluble carriers. *Eur. J. Pharm. and biopharm.*, 65(2007) 26-38.
- [2]. L. Ochiuz, C. Grigoraș, M. Popa, Alendronate-loaded modified drug delivery lipid particles intended for improved oral and topical administration. *Molecules*, 21 (2016) 858 – 874.
- [3]. M. C. Gohel, K. G. Sarvaiya, A. R. Shah, B. K. Brahmabhatt, Mathematical approach for the assessment of similarity factor using a new scheme for calculating weight. *Indian J. Pharm. Sci.* 71 (2009) 142–144.
- [4]. C. Zhang, M. Duvic, Retinoids: Therapeutic applications and mechanisms of action in cutaneous T-cell lymphoma, *Dermatologic Therapy*, 16(4) (2003) 322–330.
- [5]. Z. Lin, W. Gao, H. Hu, K. Ma, B. He, W. Dai, X. Wang, J. Wang, X. Zhang, Q. Zhang, Novel thermo-sensitive hydrogel system with paclitaxel nanocrystals: High drug-loading, sustained drug release and extended local retention guaranteeing better efficacy and lower toxicity. *J. Control Release* 174 (2014) 161–170.
- [6]. C. Loira-Pastoriza, J. Todoroff, R. Vanbever, Delivery strategies for sustained drug release in the lungs. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 75 (2014) 81–91.
- [7]. M.D. Chavanpatil, P. Jain, S. Chaudhari, R. Shear, P.R. Vavia, Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin. *Int. J. Pharm.* 316 (2006) 86–92.
- [8]. C.W. Vendruscolo, I.F. Andrezza, J.L.M.S. Ganter, C. Ferrero, T.M.B. Bresolin, Xanthan and galactomannan (from *M. scabrella*) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline. *Int. J. Pharm.* 296 (2005) 1–11.
- [9]. M. Vallet-Regi, A. Rámila, R.P. del Real, J. Pérez-Pariente, A new property of MCM-41: Drug delivery system. *Chem. Mater.* 13 (2001) 308–311.
- [10]. J. Andersson, J. Rosenholm, S. Areva, M. Linde, Influences of Material Characteristics on Ibuprofen Drug Loading and Release Profiles from Ordered Micro- and Mesoporous Silica Matrices, *Chem. Mater.* 16 (2004) 4160-4167.
- [11]. A. Datt, I. El-Maazawi, S. C. Larsen, Aspirin Loading and Release from MCM-41 Functionalized with Aminopropyl Groups via Co-condensation or Post synthesis Modification Methods, *The Journal of Physical Chemistry C*, 116(34) (2012) 18358–18366.

- [12]. D. Halamova, V. Zelenak, NSAID naproxen in mesoporous matrix MCM-41: drug uptake and release properties, *J Incl Phenom Macrocycl Chem* 72 (2012)15–23.
- [13]. G. Q. Silveira, R. S. da Silva, L. P. Franco, M. D. Vargas, C. M. Ronconi, Redox-responsive nano-reservoirs: The effect of different types of mesoporous silica on the controlled release of **doxorubicin** solution and *in vitro*, *Microporous and Mesoporous Materials*, 206 (2015) 226-233.
- [14]. F. Qu , G. Zhu , S. Huang , S . Li , S . Qiu , Effective controlled release of captopril by silylation of mesoporous MCM-41, *Chemphyschem.* 13 ,7(2) (2006) 400-406.
- [15]. S. Wang Ordered mesoporous materials for drug delivery, *Microporous Mesoporous Mater* 117 (2009) 1-9.
- [16]. Ş. Gunaydin, A. Yilmaz, Improvement of solubility of **celecoxib** by inclusion in MCM-41 mesoporous silica: drug loading and release, *Turk J Chem* 39 (2015):317-333.
- [17] V. Ambrogi, L. Perioli, C. Pagano, F. Marmottini, M. Moretti, F. Mizzi, C. Rossi, Econazole Nitrate-Loaded MCM-41 for an Antifungal Topical Powder Formulation, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99 (2010) 4738–4745.
- [18] Q. Tanga, Y. Xu, D. Wu, Y. Sun, A study of carboxylic-modified mesoporous silica in controlled delivery for drug **famotidine**, *Journal of Solid State Chemistry*, 179 (2006) 1513–1520.
- [19] Y. Shi , Y-C. Wang, S. H. Chavala , M. L. Miller , B. Holbert, M. Conson, A. Ni, A. J. Di Pasqua, Tetracycline-Containing MCM-41 Mesoporous Silica Nanoparticles for the Treatment of Escherichia coli Bhuvanewari Koneru 1, *Molecules* 20 (2015)19690–19698.
- [20]. L. Ochiuz, M. C. Luca, I. Stoleriu, M. Moscalu, D. Timofte, G. Tantar, A. Stefanache, Assessment of the *in vitro* release of alendronate sodium from mesoporous silica particles, *FARMACIA*, 64(1) (2016) 131-134.
- [21]. I. Ursachi, A. Vasile, A. Ianculescu, E. Vasile, A. Stancu, Ultrasonic-assisted synthesis and magnetic studies of iron oxide/MCM-41 nanocomposite, *Mater. Chem. Phys.* 130 (2011) 12511259.
- [22]. I. Ursachi, A. Stancu, A. Vasile, Magnetic α -Fe₂O₃/MCM-41 nanocomposites: Preparation, characterization, and catalytic activity for methylene blue degradation, *Journal of Colloid and Interface Science*, 377 (2012) 184–190.
- [23]. F. Rouquerol, J. Rouquerol, K. Sing, Adsorption by Powders and Porous Solids, Principles, Methodology and Applications. Acad. Press, San Diego (1999).
- [24]. M. R. Mello, D. Phanon, G. Q. Silveira, P. L. Llewellyn, C. M. Ronconi, Amine-modified MCM-41 mesoporous silica for carbon dioxide capture, *Microporous and Mesoporous Materials* 143 (2011) 174–179.
- [25]. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Retinoids, volume 4, handbook 8, p 317 – 324.
- [26]. N. A. Peppas, Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers, *Pharm Acta Helv.* 60 (1985)110-111.

Revendicări

Prezenta invenție constă în prepararea de sisteme de transport cu eliberare modificată/îmbunătățită a bexarotenului cu scopul diminuării efectelor secundare caracteristice formei farmaceutice convenționale (gel) folosite în tratamentul topic al limfomului cutanat cu celule T.

Soluția tehnică conform invenției revendică:

1. Sisteme de transport și eliberare modificată/controlată a agentului antineoplazic bexaroten specific în tratamentul topic al limfomului cutanat cu celule T (CTCL).
2. Sisteme de transport și eliberare conform revendicării 1 caracterizat prin aceea că folosesc ca purtător/gază silice mezoporoasă biocompatibilă de tip MCM-41.
3. Sisteme de transport și eliberare conform revendicării 1 și 2 caracterizat prin aceea că poate fi folosit încorporat în formulări farmaceutice topice convenționale de tip gel, cremă, emulgel.
4. Sisteme de transport și eliberare conform revendicării 1, 2 și 3 caracterizat prin aceea că pe parcursul a 12 ore în cadrul testelor de dizolvare *in vitro* au eliberat 65% (BXT@M1f), 55% (BXT@M2f), respectiv 23% (BXT@M3f) din cantitatea de BXT încapsulată.
4. Procedeu de preparare a sistemelor de transport și eliberare modificată/controlată conform revendicării 1, 2, 3 și 4 descris de fluxul tehnologic ce cuprinde fazele: sinteza silicei mezoporoase MCM-41; aminofuncționalizarea silicei mezoporoase MCM-41; imobilizarea bexarotenului; teste de dizolvare *in vitro*.



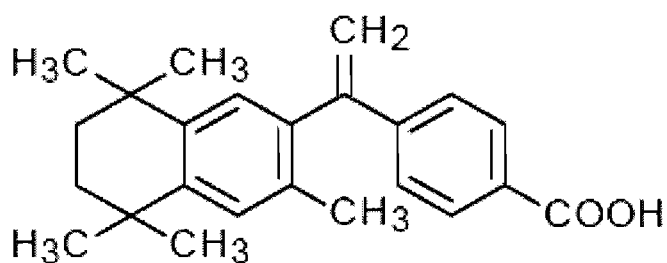


Figura 1. Formula structurală a bexarotenuului

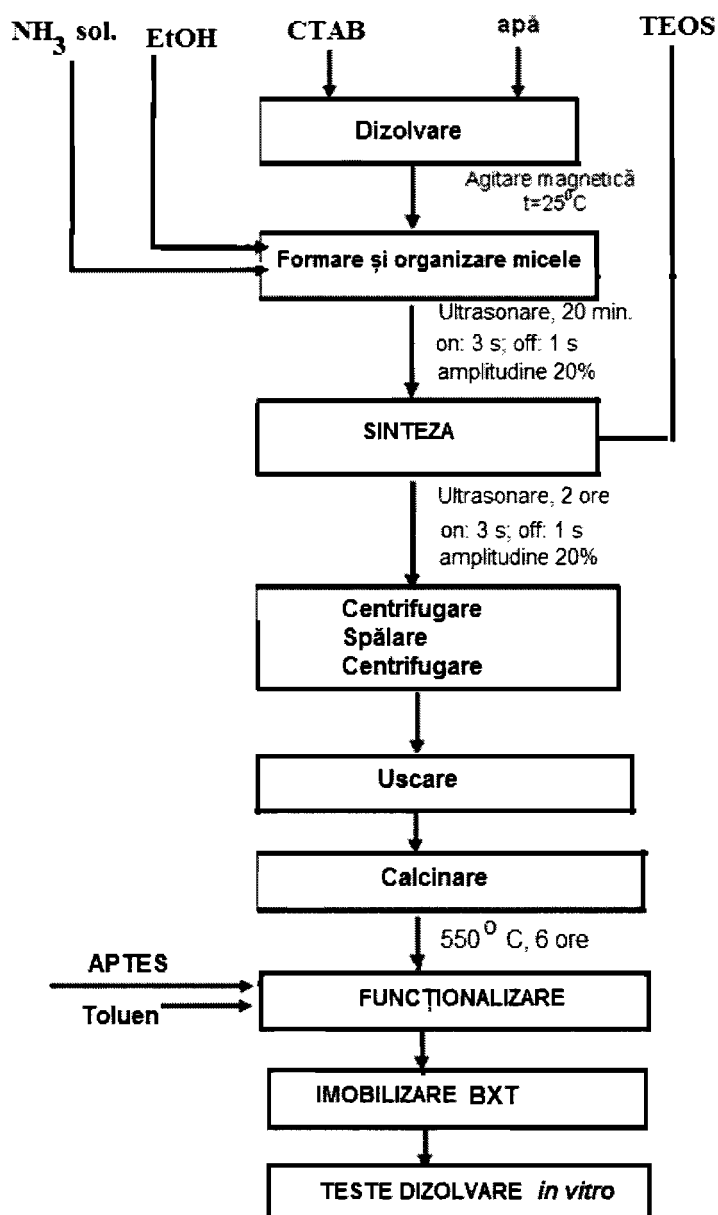


Figura 2. Schema fluxului tehnologic de realizare a procedurii conform invenției

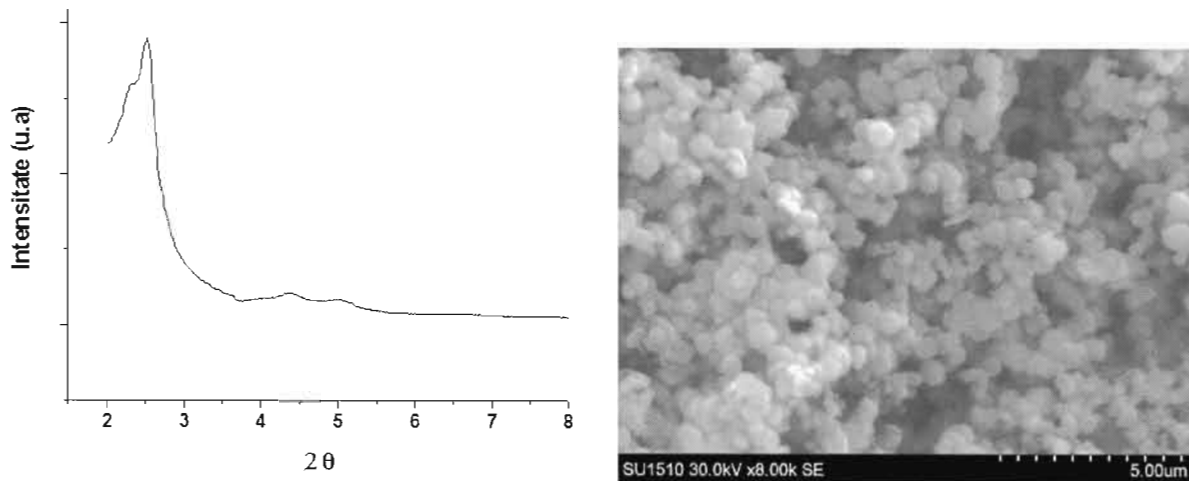


Figura 3. Difractograma de raze X (stânga) și imaginea SEM (dreapta) a silicei mezoporoase MCM-41 obținute conform exemplului 1.

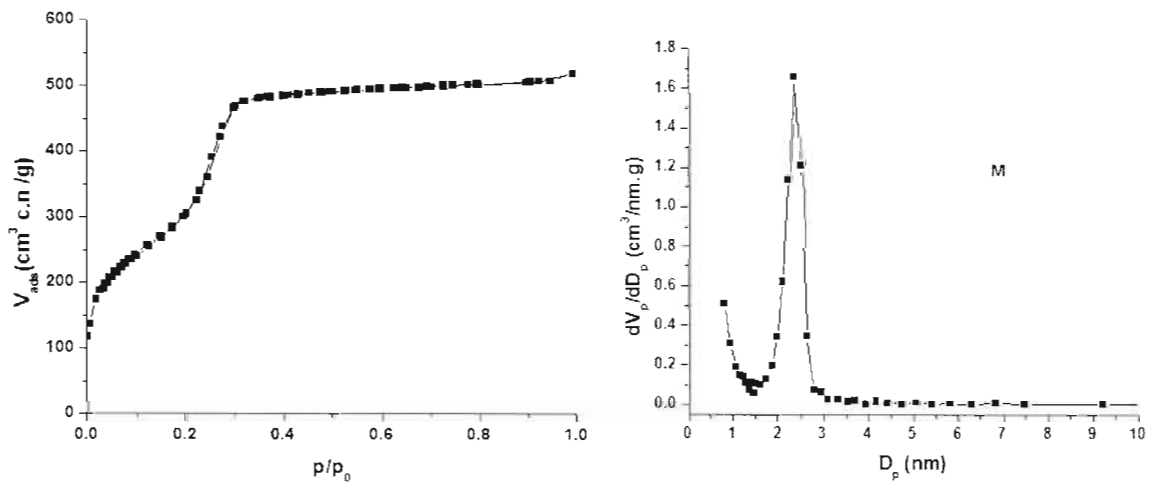
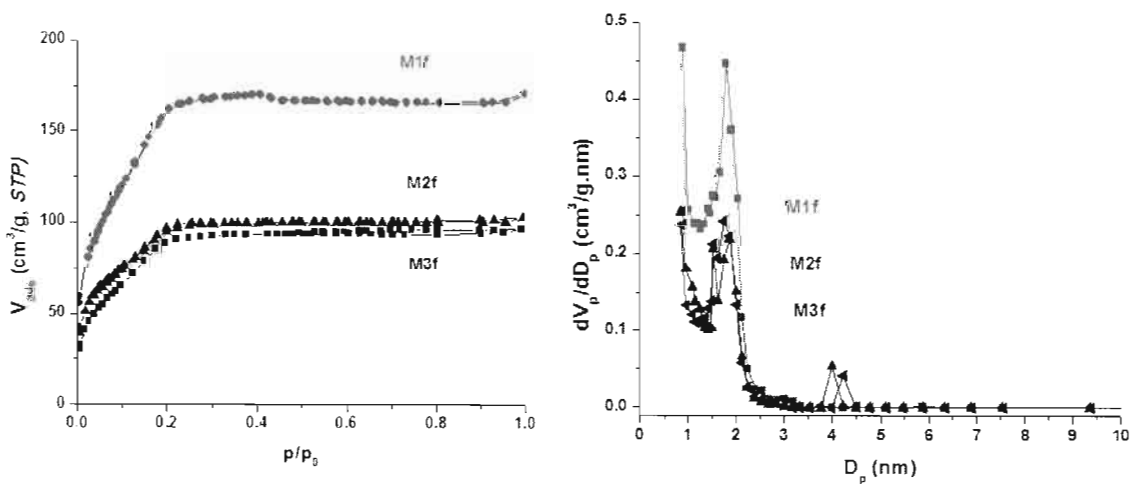


Figura 4. Izoterma de adsorbție a azotului (stânga) și distribuția porilor (dreapta) pentru silicea mezoporoasă MCM-41 obținute conform exemplului 1.



Handwritten signature

Figura 5. Izoterme de adsorbția azotului (stânga) și distribuția porilor (dreapta) pentru silica mezoporoasă MCM-41 funcționalizată (probele M1f-M3f).

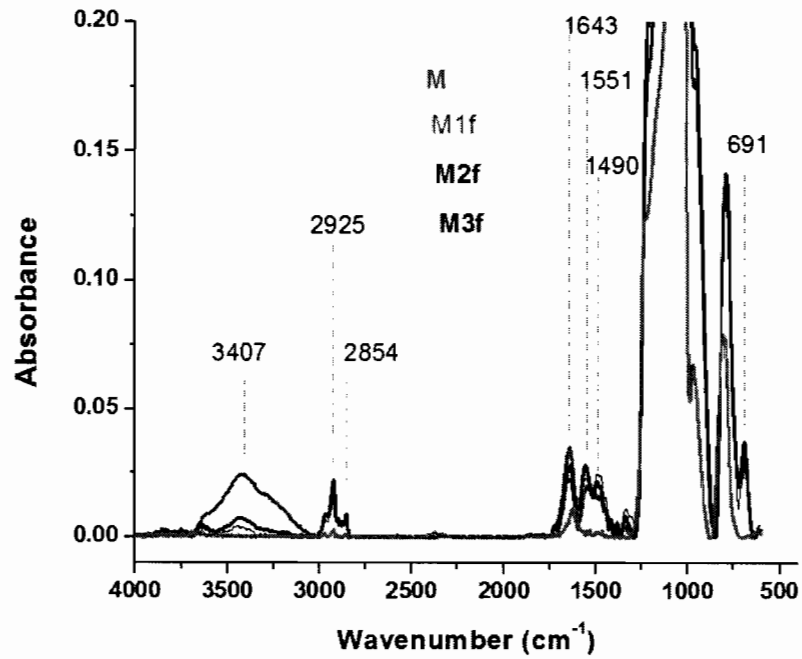


Figura 6. Spectre FTIR caracteristice probelor din seria M1f - M3f comparativ cu proba inițială calcinată M.

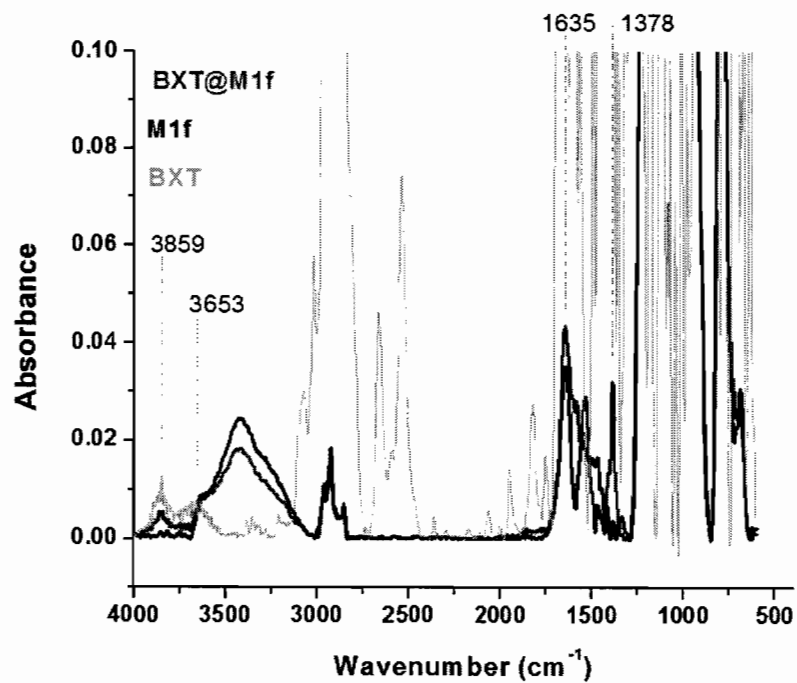


Figura 7. Spectre FTIR pentru sistemul BXT@M1f comparativ cu silica amino funcționalizată corespunzătoare (M1f) și BXT.

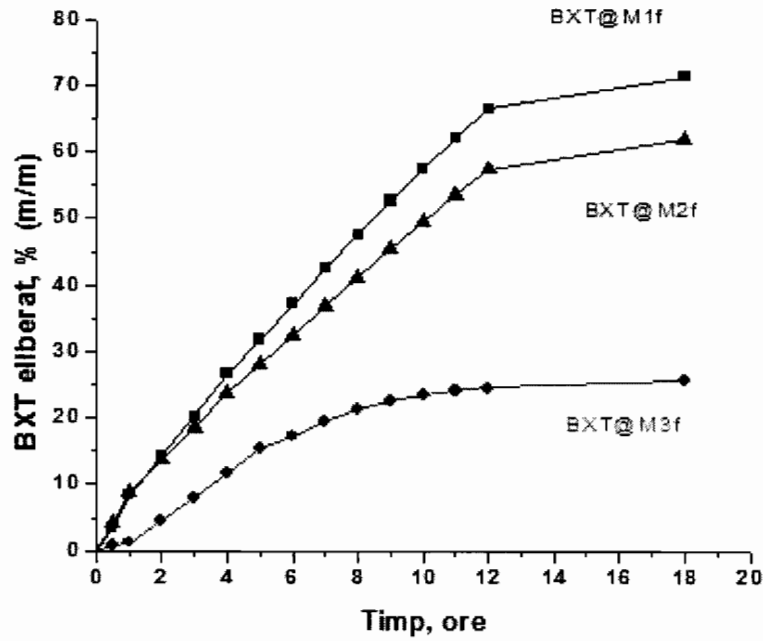


Figura 8. Profilul de dizolvare și eliberare *in vitro* a bexarotenui din sistemele BXT@M1f–BXT@M3f.

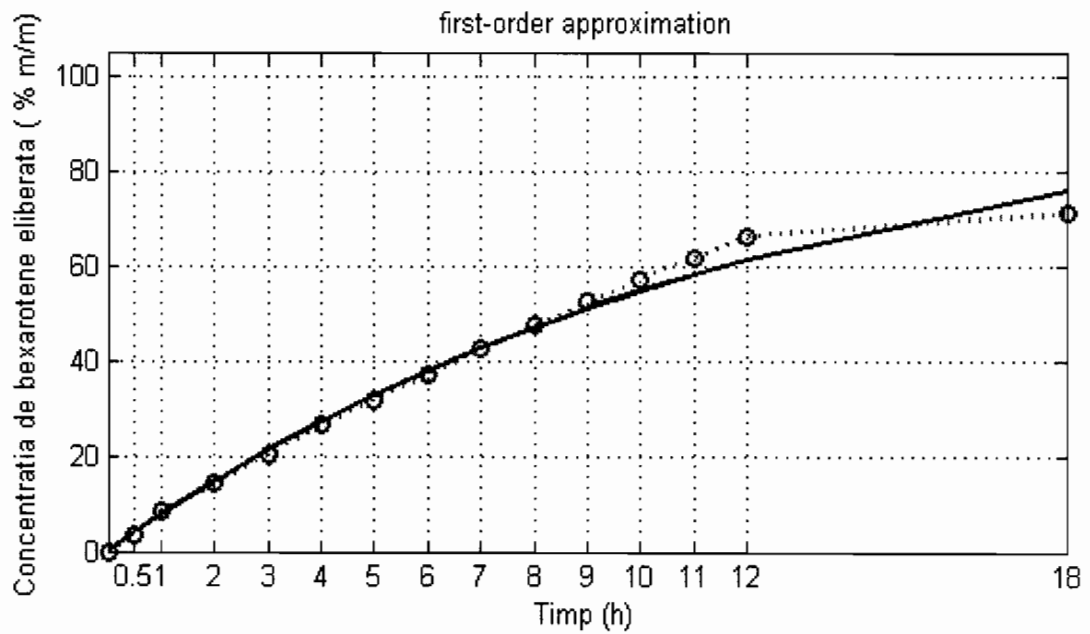


Figura 9. Curba de fitare a profilului cinetic de eliberare a bexarotenui din sistemul BXT@M1f

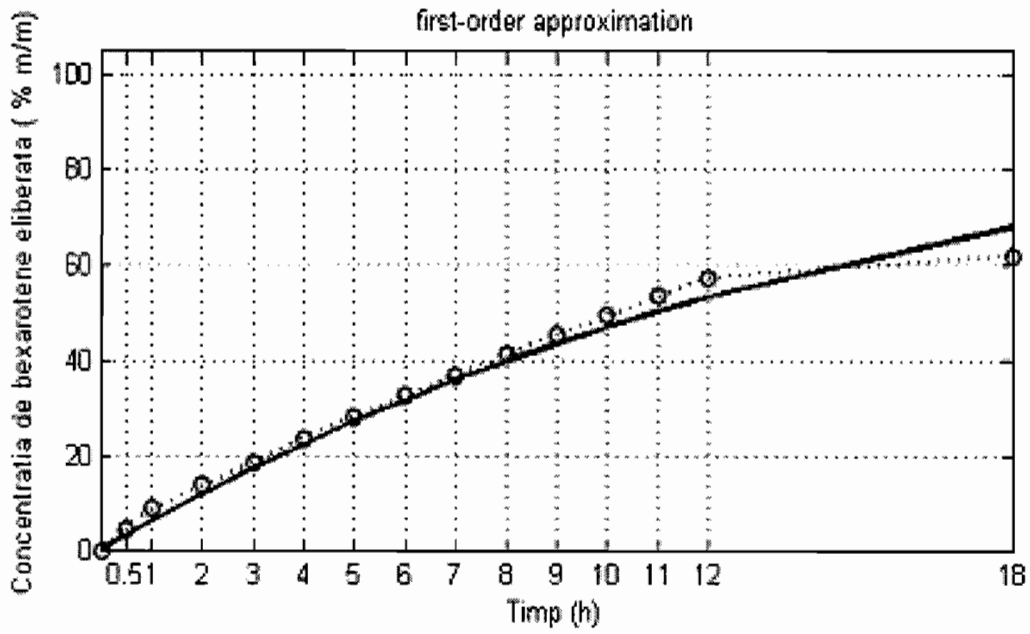


Figura 10. Curba de fitare a profilului cinetic de eliberare a bexarotenui din sistemul BXT@M2f

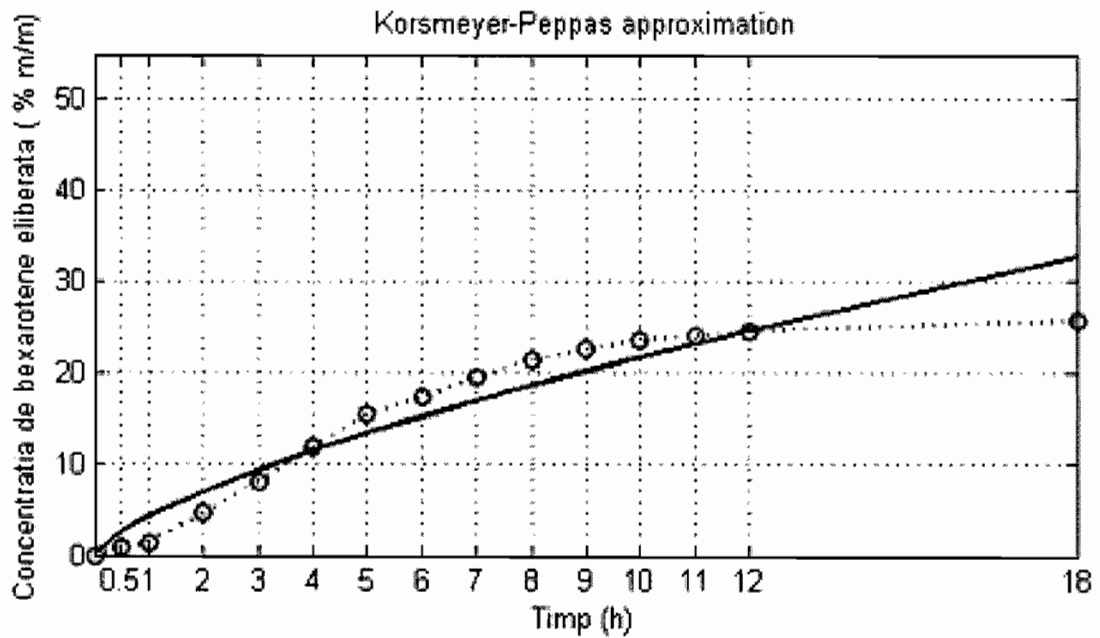


Figura 11. Curba de fitare a profilului cinetic de eliberare a bexarotenui din sistemul BXT@M3f.

12/10/17