

MICRO – SI NANOPARTICULE UTILIZATE IN SCOPURI BIOMEDICALE

Ionel Marcel Popa


Universitatea Tehnica *Gheorghe Asachi* Iasi

Facultatea de Inginerie Chimica si Protectia Mediului

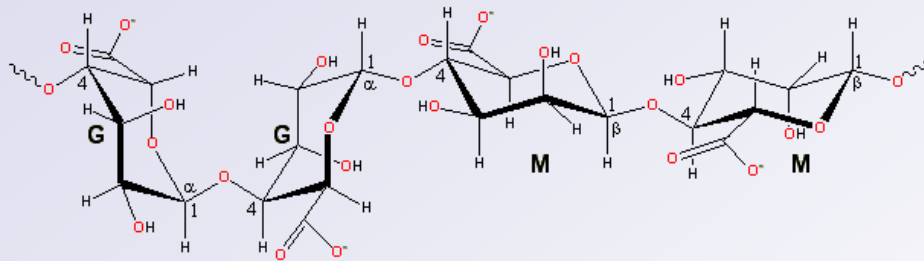
Bd. D. Mangeron 71A

mipopa@ch.tuiasi.ro



- 
- Matrice anorganică pe bază de hidrotalciți
(ZnAl-LDH, MgAl-LDH)
 - Matrice organică pe bază de polimeri naturali
(chitosan, alginat, CMC, xanthan)

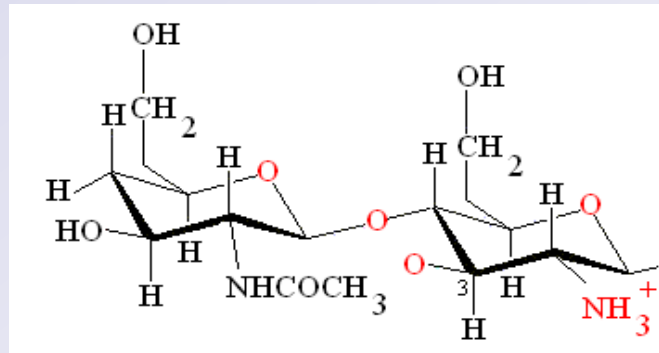
Alginatul



- Polizaharidă naturală, solubilă în apă, conținând în structura sa diferite rapoarte de acid D-manuronic (unități M) și de acid α -L-glucuronic (unități G).

- Capacitatea de a forma geluri în prezența ionilor divalenți de Ca^{2+} - procesul are loc în condiții blânde, fără reactivi toxici.

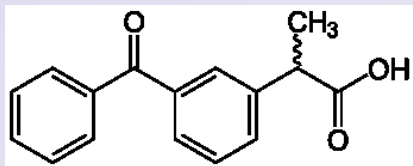
Chitosanul



- Polimer natural obținut prin deacetilarea parțială a chitinei;
- Proprietăți caracteristice suporturilor polimerice pentru micro- și nanoparticule cu aplicații biomedicale:
 - biocompatibil
 - biodegradabil
 - netoxic;
- Conține grupări amino și hidroxil capabile să interacționeze cu polianioni.

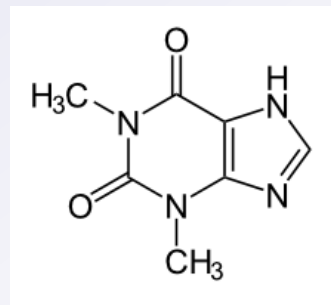
Medicamente utilizate în studiu experimental

Ketoprofen



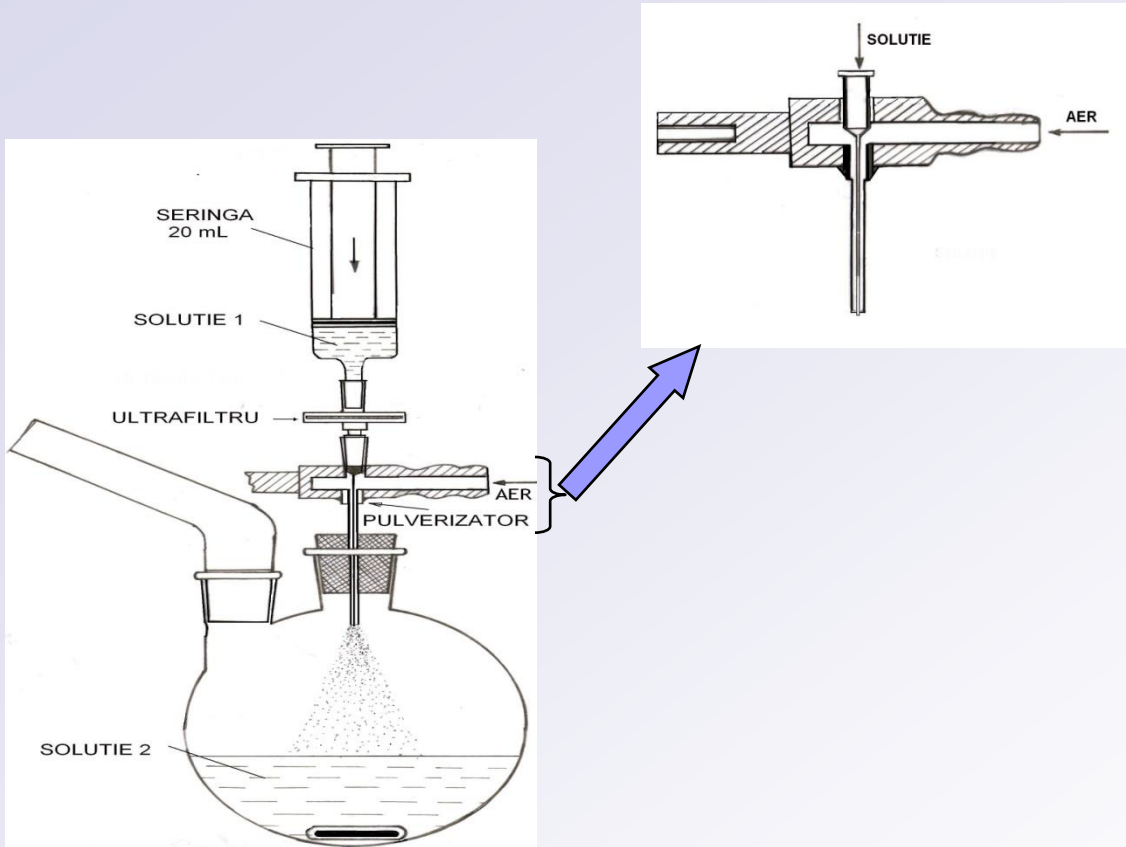
Antiinflamator nesteroidian

Teofilina

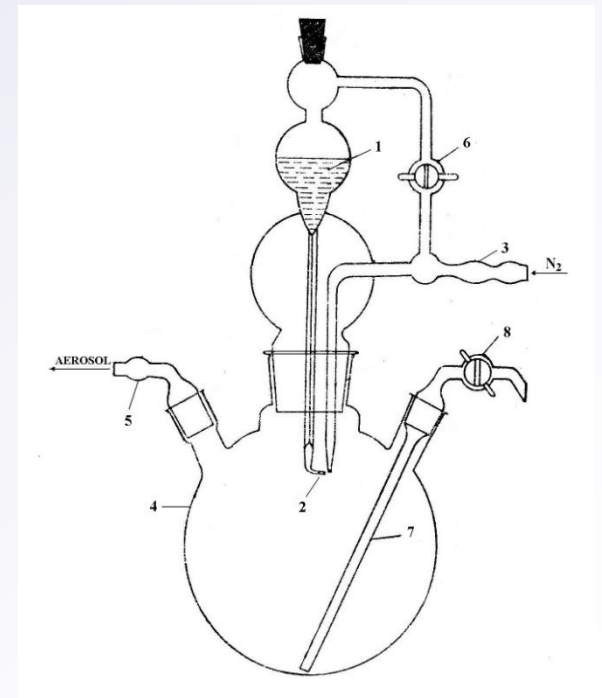


Bronhodilatator

Instalații utilizate pentru obținerea de particule



Aparat pentru obținerea de micro- și nanoparticule prin spray-ere



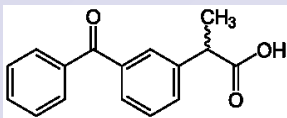
Instalație pentru producerea aerosolilor nanometrici

Caracterizarea micro- și nanoparticulelor

- Determinarea dimensiunii particulelor
- Spectroscopie FTIR
- Analiza termica diferentia (TG, DTG, DSC)
- Microscopie electronică
- Cinetica eliberării



Particule polizaharide - ketoprofen



- acțiune analgezică și antiinflamatorie;
- prescris pentru :
 - tratamentul durerilor artritice;
 - nevralgii dentare;
 - radiculopatii;
- administrat sub formă de cremă, unguent, soluție, spray sau gel.

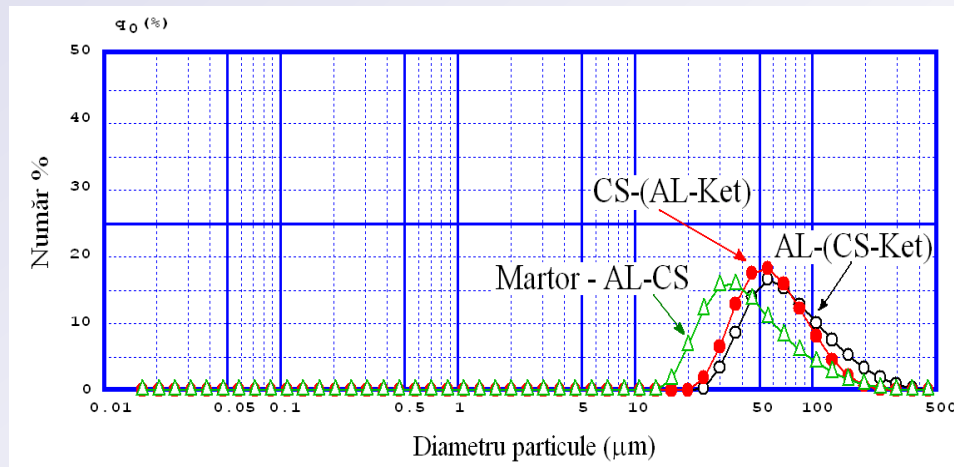
- Prepararea microparticule pe bază de CS și AL cu ketoprofen (Ket) încorporat;

▪ Au fost obținute două tipuri de sisteme care au la bază microsferă de chitosan-alginat:

- AL-(CS-Ket)
- CS-(AL-Ket)

Caracterizarea fizico-chimică a microparticulelor

Distribuția numerică pentru particulele încărcate cu Ket



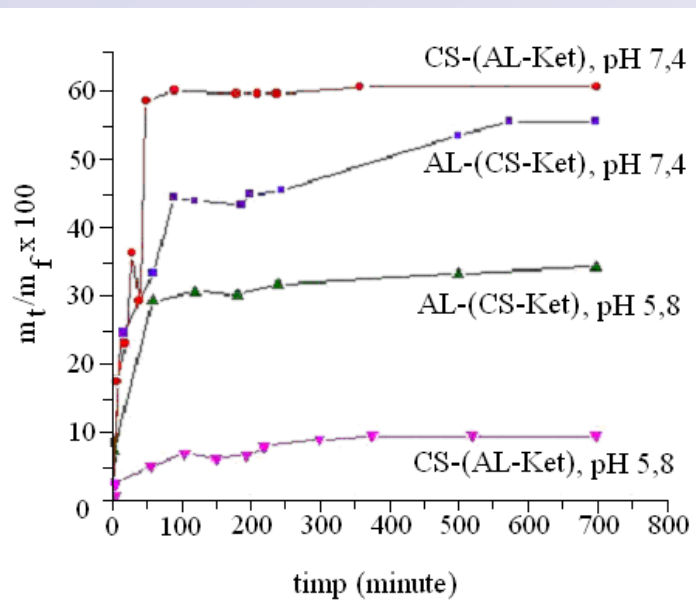
AL-(CS-Ket) – $D_m = 45 \mu\text{m}$;

CS-(AL-Ket) – $D_m = 45 \mu\text{m}$;

Parametrii termogravimetrice

| Proba | Etapa | T _{onset} | T _{pic} | T _{endset} | W% | Reziduu (%) |
|-------------|-------|--------------------|------------------|---------------------|-------|-------------|
| CS | I | 50 | 88 | 118 | 5,12 | 32,34 |
| | II | 272 | 283 | 472 | 62,54 | |
| AL | I | 50 | 91 | 205 | 7,81 | 39,84 |
| | II | 205 | 226 | 268 | 40,00 | |
| | III | 268 | 440 | 488 | 12,35 | |
| AL-(CS-Ket) | I | 50 | 65 | 89 | 8,98 | 22,41 |
| | II | 199 | 280 | 389 | 56,77 | |
| | III | 389 | 456 | 487 | 11,84 | |
| CS-(AL-Ket) | I | 50 | 78 | 115 | 6,22 | 62,75 |
| | II | 116 | 151 | 175 | 5,14 | |
| | III | 175 | 187 | 205 | 16,48 | |
| | IV | 205 | 221 | 321 | | |
| | V | 355 | 423 | 535 | 9,41 | |
| Ket | I | 265 | 372 | 427 | 92,53 | 7,47 |

Cinetica de eliberare *in vitro* a ketoprofenului



- testele de eliberare *in vitro* au fost efectuate în mediu slab acid (pH 5,8) și în mediu alcalin (pH 7,4);
- cantitatea de Ket eliberat – mai mică în condiții acide (pH-ul nu este suficient de scăzut pentru dizolvarea CS);
- eliberarea Ket are loc lent, datorită difuziei Ket din suport.

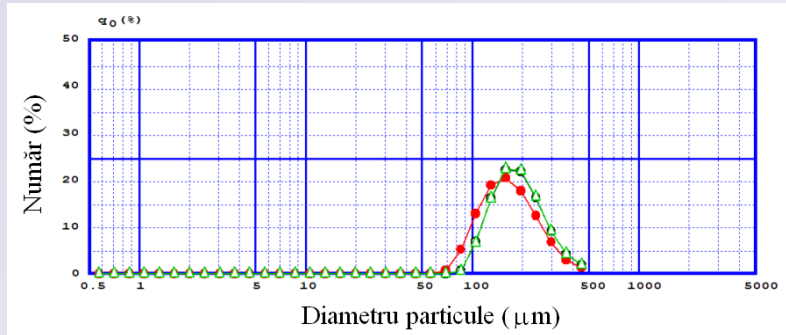
Concluzii

- Au fost obținute două sisteme pe bază de CS și AL cu Ket încorporat;
- În miezul particulelor AL-(CS-Ket) medicamentul este legat electrostatic de polimer;
- În miezul particulelor CS-(AL-Ket) medicamentul este dispersat fizic;
- Eliberarea Ket depinde de metoda de obținere a sistemelor și de pH-ul mediului de eliberare.

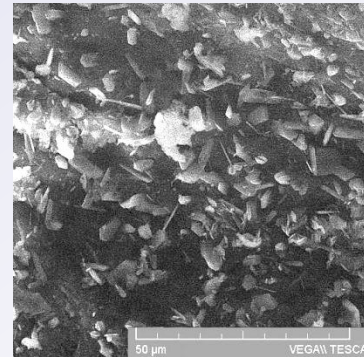
Microparticulelor chitosan-teofilină

- Teofilina (THP) a fost înglobată în CS sub formă de microparticule prin metoda gelifierii ionice
- Pentru precipitarea CS s-a utilizat o soluție tampon fosfat (pH = 8,0).

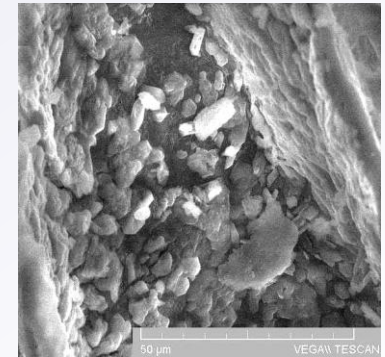
Caracterizarea fizico-chimică a microparticulelor



CS-THP – $D_m = 182 \mu\text{m}$;

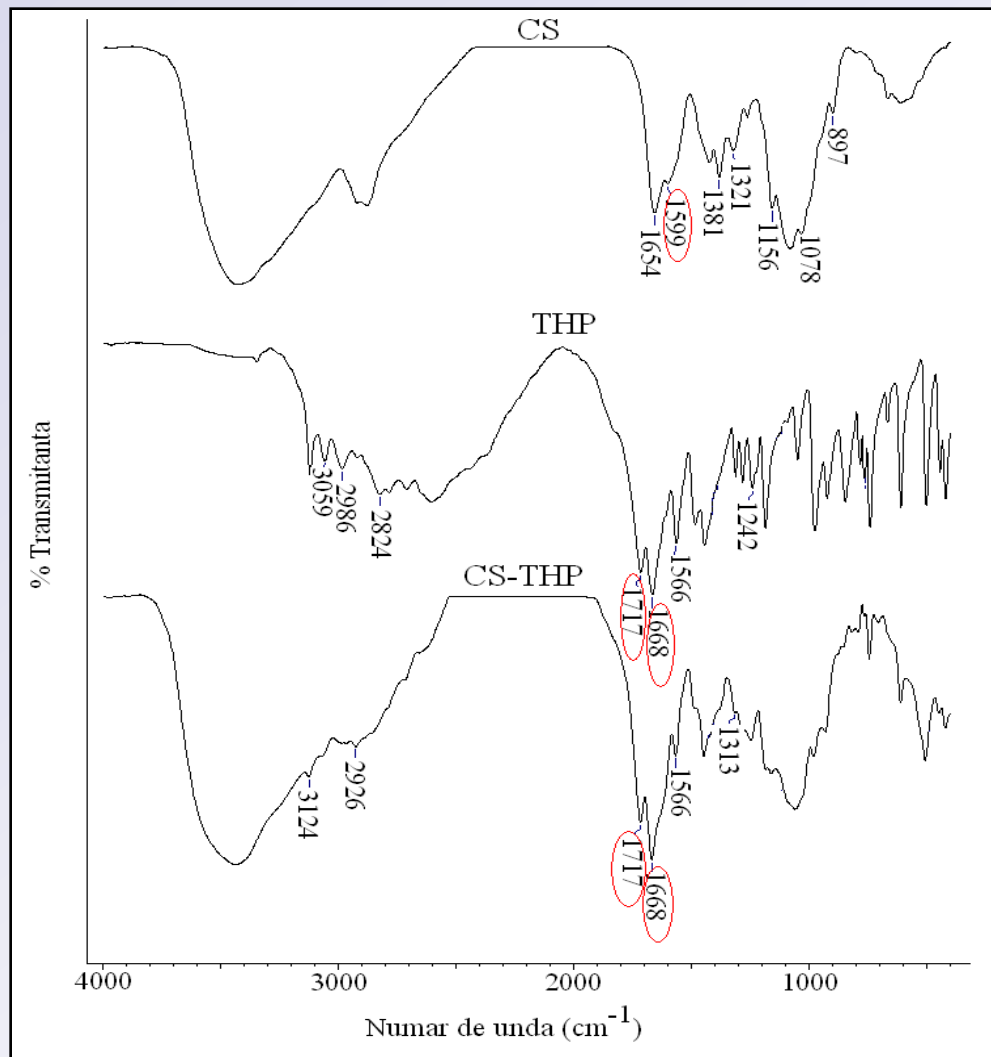


(a)

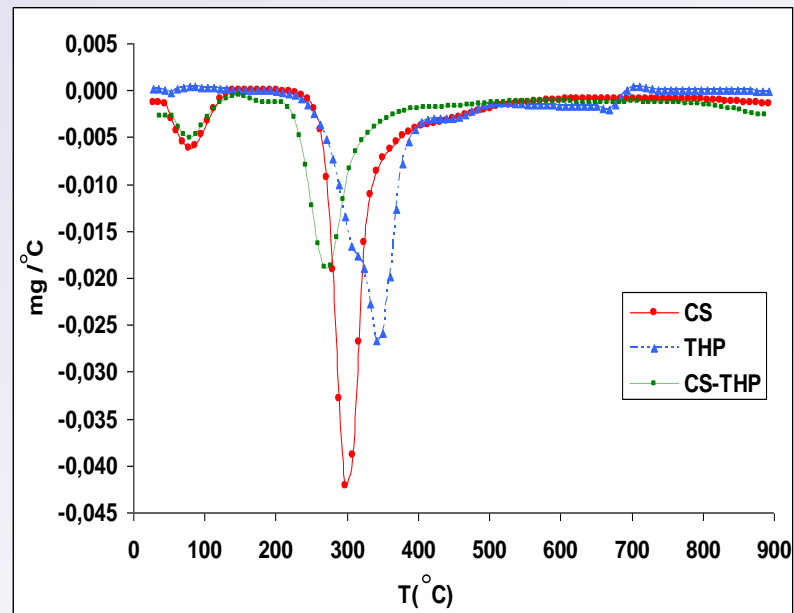
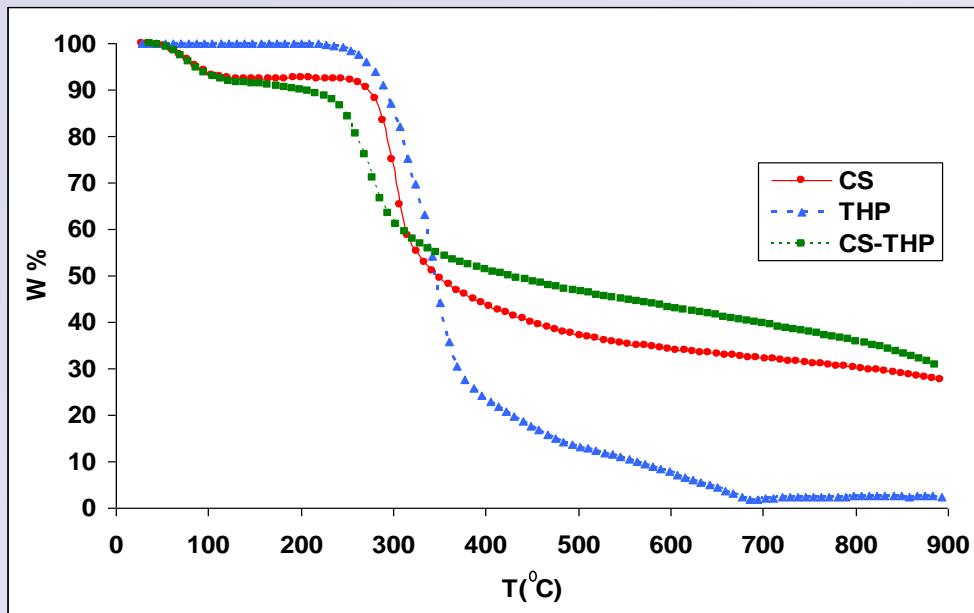


(b)

SEM (a)-suprafață; (b)-secțiune

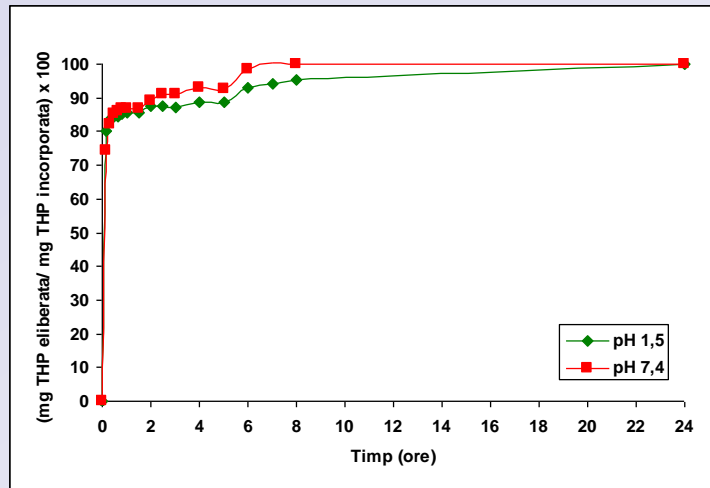


Spectrul FTIR

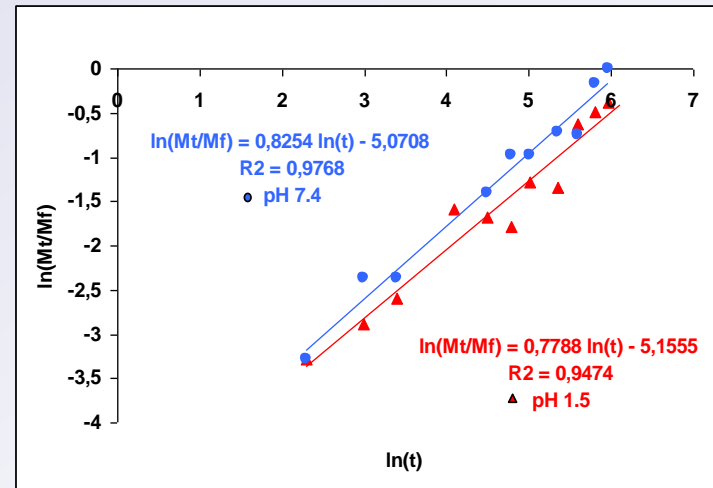


Curbele TG (și DTG (b) pentru precursorii și microparticulele CS-THP

Cinetica eliberării *in vitro* a teofilinei din microparticule



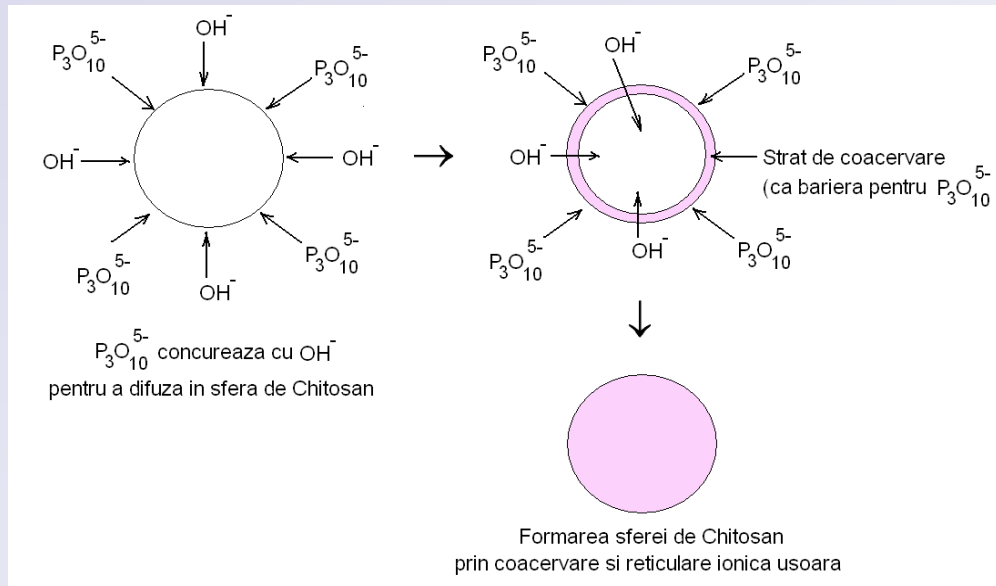
Curbele de eliberare *in vitro* a THP din microparticulele CS-THP



Dependența $\ln(M_t / M_f)$ în funcție de $\ln(t)$ pentru microparticulele CS-THP

- Procesul de eliberare a THP are loc în două etape:
 - prima etapă - eliberare rapidă primele 30 min (THP adsorbită la suprafața particulelor);
 - a doua etapă (0,5-8 ore) – pentru ambele pH-uri medicamentul eliberat printr-un mecanism nonFickian:
 - pH 1,5 – $n = 0,893$
 - pH 7,4 – $n = 0,778$

Obținerea particulelor de chitosan reticulat cu tripolifosfat de sodiu



Au fost obținute particule de CS cu THP încorporată, prin reticulare ionică cu TPP, la diferite rapoarte molare CS:TPP cuprinse între 6:1 și 1:1, prin două metode de lucru:

- Metoda 1 – Adăugarea în picături a soluției de TPP (pH = 9,0) peste soluția de CS
- Metoda 2 – Adăugarea în picături a soluției de CS peste soluția de TPP (pH = 9,0).

Obținerea particulelor prin metoda 1. Caracterizare fizico-chimică

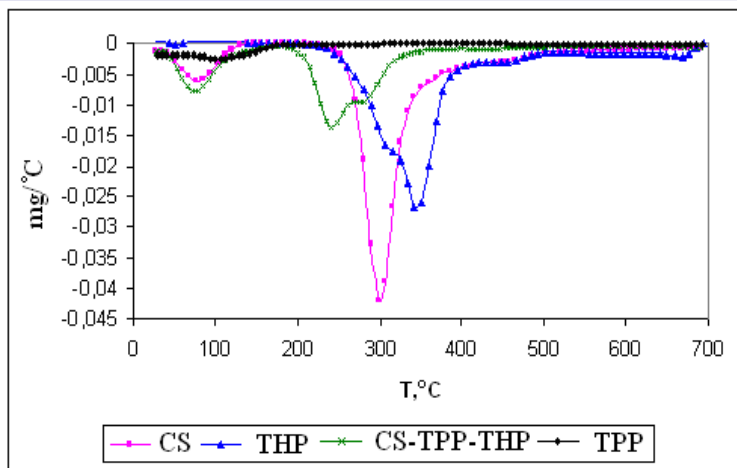
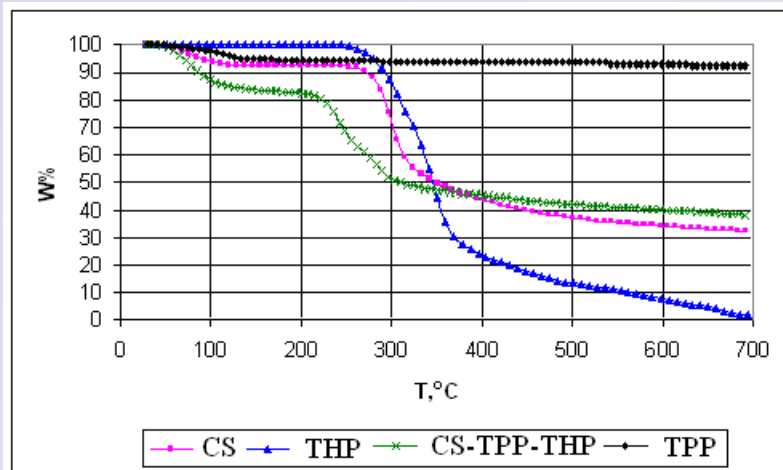
Rețeta de obținere a particulelor CS-TPP-THP metoda 1

| Raport molar CS:TPP | CS (g) | TPP (g) | THP (g) | Dimensiune particule (μm) | THP în complex (%) | Grad umflare (%) | Complex uscat (g) | Randament (%) |
|---------------------|--------|---------|---------|---------------------------|--------------------|------------------|-------------------|---------------|
| 6:1 | 0,5 | 0,144 | 0,5 | 4,8 | 5,73 | 1972 | 0,592 | 51,75 |
| 5:1 | 0,5 | 0,173 | 0,5 | 7,5 | 6,94 | 1396 | 0,6038 | 51,47 |
| 4:1 | 0,5 | 0,2162 | 0,5 | 20,35 | 6,93 | 1329 | 0,6141 | 50,49 |
| 3:1 | 0,5 | 0,289 | 0,5 | 25 | 7,91 | 1103 | 0,647 | 50,19 |
| 2:1 | 0,5 | 0,432 | 0,5 | 31 | 6,94 | 1003 | 0,6574 | 45,9 |
| 1:1 | 0,5 | 0,8647 | 0,5 | 35 | 18,36 | 832 | 0,8846 | 47,44 |

Obținerea particulelor prin metoda 2. Caracterizare fizico-chimică

Particulelor CS-TPP-THP metoda 2

| Raport molar CS:TPP | CS (g) | TPP (g) | THP (g) | THP în complex (%) | Grad umflare (%) | Complex uscat (g) | Randament (%) |
|------------------------|-----------|------------|------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|------------------|
| 6:1 | 0,5 | 0,144 | 0,5 | 5,07 | 1143 | 0,5220 | 45,62 |
| 5:1 | 0,5 | 0,173 | 0,5 | 6,45 | 1108 | 0,5043 | 42,99 |
| 4:1 | 0,5 | 0,2162 | 0,5 | 5,23 | 1022 | 0,5229 | 42,99 |
| 3:1 | 0,5 | 0,289 | 0,5 | 5,42 | 974 | 0,5635 | 43,71 |
| 2:1 | 0,5 | 0,432 | 0,5 | 6,63 | 806 | 0,6194 | 43,25 |
| 1:1 | 0,5 | 0,8647 | 0,5 | 29,34 | 697 | 0,8662 | 46,45 |



Curbele TG și DTG pentru precursori și microparticulele CS-TPP-THP

Cinetica eliberării *in vitro* a THP din comprimate

Valorile parametrilor n și k pentru CS-THP metoda 1

| Raport CS:THP | pH = 1,5 | | | pH = 7,4 | | |
|---------------|----------|-------|-------|----------|-------|-------|
| | n | k | R^2 | n | k | R^2 |
| 1,7 | 0,446 | 0,417 | 0,952 | 0,454 | 0,417 | 0,967 |
| 2,2 | 0,725 | 0,229 | 0,943 | 0,694 | 0,222 | 0,980 |
| 2,7 | 0,607 | 0,276 | 0,978 | 0,644 | 0,275 | 0,975 |

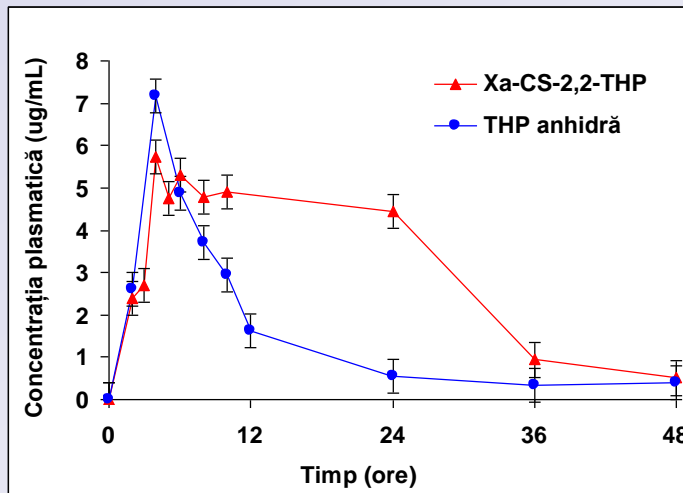
Valorile parametrilor n și k pentru CS-THP metoda 2

| Raport CS:THP | pH = 1,5 | | | pH = 7,4 | | |
|---------------|----------|-------|-------|----------|-------|-------|
| | n | k | R^2 | n | k | R^2 |
| 1,7 | 0,724 | 0,234 | 0,973 | 0,576 | 0,299 | 0,989 |
| 2,2 | 0,689 | 0,237 | 0,969 | 0,609 | 0,261 | 0,993 |
| 2,7 | 0,660 | 0,250 | 0,984 | 0,603 | 0,298 | 0,979 |

▪ mecanismul de eliberare a THP a fost controlat de difuzie de tip non-Fickian pentru toate cele trei sisteme, la ambele valori de pH

Comportarea *in vivo* a sistemelor polimer-teofilină

- A fost studiat comportamentul de eliberare *in vivo* al THP anhidră și al THP încorporată în microparticule;
- Probele au fost administrate pe cale orală la șobolani Wistar cu mase cuprinse între 345 și 420 g;
- Dependența concentrației plasmatică de medicament în funcție de timp a fost investigată pentru un interval de timp de 48 ore de la administrare.



| Parametri farmacocinetici | THP anhidră | THP-complex Xa-CS-2,2 |
|-------------------------------------|-------------|-----------------------|
| C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | 7,18 | 5,72 |
| t_{max} (h) | 4 | 4 |
| $t_{1/2}$ (h) | 11,5 | 13 |
| AUC_{0-48} ($\mu\text{g h/mL}$) | 25,76 | 45,72 |

Variația concentrației plasmatică a THP în funcție de timp după administrare orală. Pentru fiecare punct este indicată deviația standard medie. (n = 4)

Matricea polimerica determină creșterea biodisponibilității THP

Mulțumiri:

Lucrarea finanțată de Ministerul Educației și Cercetării,
proiecte PNCD II 41-017/2007 and PNCD II 51081/2007

Grupul de cercetare Chimia Fizică a Materialelor Performante





VĂ MULȚUMIM PENTRU ATENȚIE !