



Universitatea Politehnică București

Școala Doctorală de Chimie Aplicată și Știința Materialelor

Compozite pe bază de silice mezoporoasă în sisteme cu eliberare controlată de substanțe biologice active

Mesoporous silica-based composites for controlled release of biologically active molecules

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Coordonator științific : Prof. dr. ing. Daniela Berger

Doctorand : Marilena Georgescu (Petrescu)

**București
2017**

Cuvinte cheie: sisteme cu eliberare controlată, silice mezoporoasă, compozite silice-oxid de ceriu, aluminosilicați, silice mezoporoasă funcționalizată, sfere de alginat, compozite magnetită-aluminosilicați, doxiciclină, oxiteraciclină, ketoprofen, doxorubicină

Cuprins

I. Studiu de literatură.....	5
I.1. Introducere.....	5
I.2. Metode de obținere și caracterizare a silicei mezoporoase.....	10
I.2.1. Funcționalizarea silicei mezoporoase. Tipuri de transportori pe bază de silice mezoporoasă funcționalizată.....	15
I.2.2. Introducere de heteroatomi în silicea mezoporoasă.....	17
I. 2.3. Compozite pe bază de silice mezoporoasă.....	19
I. 2.4. Sisteme cu eliberare controlată pe bază de alginat.....	21
I.3. Agenți terapeutici direcționați cu ajutorul sistemelor cu eliberare controlată de substanțe biologice active.....	24
I.3.1. Sisteme cu eliberare controlată pe bază de tetraciline.....	24
I.3.2. Sisteme cu eliberare controlată de antiinflamatoare.....	28
I.3.3. Vehicule cu țintire a țesutului tumoral testate pentru doxorubicină.....	30
I. 4. Bibliografie.....	39
II. Contribuții Originale.....	53
II.1. Justificarea temei.....	53
II.2. Transportori pe bază de silice mezoporoasă	54
II.3. Compozite pe bază de doxicilină.....	78
II.4.Compozite pe bază de oxitetraciclină.....	84
II.5. Compozite pe bază de ketoprofen.....	93
II.6. Compozite pe bază de doxorubicină.....	110
II.7.Concluzii.....	120
II.8. Bibliografie.....	125

Listă de abrevieri

MCM-41	Mobil Composition of Mater no. 41
SBA	Santa Barbara Amorphous
APTES	3-aminopropiltrietoxisilan
AlMCM	aluminosilicat din clasa MCM
AlSBA	aluminosilicat din clasa SBA
BuDEA	butildietanolamina
Al(BuO) ₃	tributoxid de aluminiu
TEOS	tetraetilortosilicat
S _{BET}	suprafața specifică calculată prin metoda BET
d _{BJH}	diametru mediu de pori calculate prin metoda BJH
XRD	difracție de raze X
DSC	calorimetrie diferențială de baleiaj
SEM	microscopie electronică de baleiaj
TEM	microscopie electronică de transmisie
BSE	Back-scattered Electron Detector
EDX	Energy dispersive X-Ray
u.a.	unități arbitrare
HMS	Hexagonal Mesoporous silica
MSU	Michigan State University

I.1. Introducere

Descoperirea materialelor mezoporoase de tip silice, în anii 1990, a avut un impact deosebit în rândul cercetătorilor din lumea întreagă datorită proprietăților care le recomandă pentru aplicații în separări cromatografice, cataliză, adsorbție de molecule organice mari etc., cele mai promițătoare fiind în domeniul biomedical. În 2001, silicea mezoporoasă MCM-41 a fost propusă ca transportor în sistemele cu eliberare controlată de agenți terapeutici datorită proprietăților sale, cum ar fi: o rețea ordonată de pori, care permit un bun control al cineticii de eliberare, volum total de pori mare care conferă capacitate optimă de acomodare a moleculelor de agent terapeutic, suprafață specifică mare, prezența grupărilor silanol ce pot fi implicate în reacții de funcționalizare post-sinteză care determină modificarea proprietăților suprafeței silicei, în scopul adaptării interacțiunilor dintre suport și moleculele de medicamente pentru cinetica de eliberare dorită.

De asemenea, pentru ca o silice mezoporoasă să poată fi utilizată ca transportor trebuie să interacționeze cu substanța biologic activă. Acest lucru se poate realiza prin modularea proprietăților transportorului utilizând două strategii: fie schimbarea condițiilor de sinteză, în special prin utilizarea unor agenți de direcționare diferiți cu scopul de a obține pori de dimensiuni corespunzătoare pentru adsorbția moleculelor organice sau prin funcționalizarea suprafeței silicei cu diferite grupări organice.

Cercetările raportate în această teză se referă la dezvoltarea unor sisteme cu eliberare controlată de substanțe biologic active utilizând drept transportori diferite tipuri de silice mezoporoasă, aluminosilicați, compozite silice-oxid de ceriu și magnetită-aluminosilicați. În acest sens s-au sintetizat, caracterizat și testat diferite tipuri de transportori pentru sisteme cu eliberare controlată de agenți terapeutici aparținând unor clase diferite de medicamente: tetraciclina (oxitetraclină și doxiciclină), antiinflamator (ketoprofen) și agent citostatic (doxorubicina).

Teza de doctorat este alcătuită din două părți: partea I cuprinde studiu de literatură organizat pe trei capitole. Capitolul 1 se referă la noțiuni introductive despre tipuri de transportori pe bază de silice mezoporoasă și factorii determinanți ai adsorbției moleculelor organice în mezoporii suporturilor anorganice. Capitolul 2 descrie tehnici de obținere și caracterizare a silicei mezoporoase, metode de funcționalizare a silicei mezoporoase, efectul introducerii aluminiului în rețeaua silicei asupra parametrilor structurali și texturali, compozite pe bază de silice mezoporoasă și sisteme cu eliberare controlată pe bază de alginat. Capitolul 3 prezintă câteva date despre substanțele biologic active utilizate în cadrul acestei lucrări, alese ca molecule model, din clasa tetraciclinelor, antiinflamatoarelor și antitumorale în astfel de sisteme cu eliberare controlată.

În partea a II-a sunt descrise contribuțiile originale și cuprinde 5 capitole. Capitolul 1 prezintă justificarea alegerii temei și enumeră obiectivele propuse pentru această teză. Capitolul 2 este dedicat primelor două obiective, respectiv, sinteza și caracterizarea mai multor materiale mezostructurate anorganice și a unor tipuri de silice mezoporoase funcționalizate prin metoda post-sinteză. Capitolele 3 și 4 descrie proiectarea unor sisteme cu eliberare controlată de antibiotice pe bază de transportori anorganici de tip MCM-41. Capitolul 5 se circumscrie celui de-al patrulea obiectiv și prezintă elaborarea unor sisteme complexe cu eliberare controlată de ketoprofen prin încapsularea compozitelor de tip silice-ketoprofen în sfere de alginat. Capitolul 6 descrie aspecte rezultate din încapsularea doxorubicinei în compozite anorganice de tip magnetită-aluminosilicat și studiul profilelor de eliberare a agentului terapeutic în fluid biologic ce simulează mediul celulelor tumorale, fiind și descrierea ultimului obiectiv al tezei.

Rezultatele originale obținute în cursul stagiului de doctorat au fost publicate în 4 articole, dintre care două în reviste cotate ISI și unul în Buletinul UPB, seria B, două conferințe unde s-au prezentat două postere la Zilele Universității "Alexandru Ioan Cuza" din Iași, 2015 și la PRIOCHEM XII – 2016, secțiunea a 3-a – Materiale multifuncționale și nanocompozite.

I. CONTRIBUȚII ORIGINALE OBIECTIVE

Scopul acestei teze este dezvoltarea unor sisteme cu eliberare controlată de principii farmaceutice active ce conțin transportori anorganici pe bază de silice mezoporoasă.

În acest context, principalele obiective ale cercetării sunt următoarele:

1. sinteza și caracterizarea mai multor materiale mezostructurate anorganice
2. sinteza și caracterizarea silicei mezoporoase funcționalizată prin metoda post-sinteză
3. proiectarea unor sisteme cu eliberare controlată de antibiotice pe bază de transportori anorganici de tip MCM-41
4. elaborarea unor sisteme complexe cu eliberare controlată de ketoprofen prin încapsularea compozitelor de tip silice-ketoprofen în sfere de alginat
5. încapsularea doxorubicinei în compozite anorganice de tip magnetită-aluminosilicat și studiul profilelor de eliberare a agentului terapeutic în fluid biologic ce simulează mediul celulelor tumorale

Pentru îndeplinirea acestor obiective au fost desfășurate următoarele activități:

➤ Sinteza unor compozite silice-oxid de ceriu prin două metode diferite, a două tipuri de silice funcționalizată cu grupări aminopropil prin metoda post-sinteză, a altor tipuri de silice și aluminosilicați pentru comparație și a unor compozite magnetită-aluminosilicați.

➤ Caracterizarea transportorilor mezoporoși sintetizați prin spectroscopie FTIR, difracție de raze X la unghiuri mari și mici, izoterme de adsorbție-desorbție a azotului înregistrate la 77K, SEM, TEM și analiză termică.

➤ Prepararea compozitelor pe bază de doxiciclină, oxitettraciclină, ketoprofen și doxorubicină prin metoda impregnării prin umectare incipientă.

➤ Caracterizarea compozitelor ce conțin substanțe biologice active prin spectroscopie FTIR, difracție de raze X la unghiuri mari și mici, izoterme de adsorbție-desorbție a azotului la 77 K.

➤ Efectuarea studiilor de eliberare *in vitro* și fitarea datelor experimentale cu diferite funcții pentru a înțelege interacțiunile care au loc între transportor și medicament, precum și tipul de transport care însoțește desorbția moleculelor organice.

➤ Încapsularea unor materiale de tip ketoprofen-silice în sfere de alginat și determinarea profilelor de eliberare *in vitro* a ketoprofenului din acești transportori complecși.

➤ Determinarea activității antimicrobiene pentru antibiotice și efectuarea de teste de proliferare și moarte celulară pe limfocite umane sănătoase pentru doxorubicina încapsulată în transportori de tip magnetite-aluminosilicat, în comparație cu tratamentul cu soluție de agent cytostatic în aceeași concentrație.

II.2. Transportori pe bază de silice mezoporoasă

Un prim obiectiv al lucrării de cercetare a constat în obținerea unor materiale pe bază de silice, aluminosilicați mezoporoși, compozite oxid de ceriu-silice și magnetită-aluminosilicați, prin metoda sol-gel, în vederea utilizării acestora drept transportori în sisteme cu eliberare controlată. Pentru prima dată, compozitele mezoporoase de tip oxid de ceriu - silice au fost investigate ca vehicule în sisteme cu eliberare controlată de agent terapeutic. Pentru designul compozitelor mezoporoase pe bază de oxid de ceriu s-au ales două metode de sinteză. (i) Prima este o sinteză în două etape care presupune obținerea mai întâi a nanoparticulelor de oxid de ceriu, prin metoda hidrotermală, iar apoi acoperirea acestora cu silice mezoporoasă de tip MCM-41 și (ii) metoda într-o singură etapă în care s-a precipitat mai întâi silicea de tip MCM-41, s-a adăugat o soluție de conținând cantitatea corespunzătoare de ioni de ceriu, apoi amestecul de reacție a fost supus tratamentului hidrotermal. Prin această ultimă metodă s-au sintetizat și caracterizat două compozite mezoporoase silice-oxid de ceriu cu concentrații diferite de oxid de ceriu 10% și 20%, notate MCM-CeO₂ (1), respectiv MCM-CeO₂ (2).

S-au ales pentru comparație mai multe tipuri de silice mezoporoasă sintetizate și raportate anterior, în cadrul grupului de cercetare, după cum urmează: o silice mezoporoasă de tip MCM-41,

pentru care surfactantul a fost îndepărtat prin două metode diferite, extracție, respectiv calcinare la 550°C/5h [27,28], un aluminosilicat AlMCM-41 (Si/Al=51) sintetizat în prezență de C₁₄TAB [30] și doi transportori de tip MCM-48 cu proprietăți texturale diferite ca urmare a utilizării unor agenți de direcționare diferiți, C₁₆TAB și, respectiv, GEMINI 16-12-16 [31]. Totodată pentru acest studiu au fost selecționate și materiale disponibile comercial: AlMCM-41 (Si/Al = 40 Sigma) și MCM-41 (Sigma).

De asemenea, compozitele cu oxid de ceriu au fost comparate și cu două tipuri de silice mezoporoasă funcționalizată cu grupări 3-aminopropil, MCM-APTES și MCF-APTES. Sinteza și caracterizarea celor două tipuri de silice mezoporoase funcționalizate prin metoda post-sinteză a constituit cel de-al doilea obiectiv al tezei de doctorat.

De asemenea, au fost testate și compozite magnetită-aluminosilicați (Fe₃O₄@AlMCM-41, Fe₃O₄@AlMCM-PEG, Fe₃O₄@AlSBA-15) și o silice funcționalizată de tip SBA-APTES-FOLAT, pentru doxorubicină, un agent citostatic, pentru dezvoltarea sistemelor cu eliberare ținută de agenți terapeutici.

Materialele mezoporoase sintetizate au fost caracterizate prin difracție de raze X la unghiuri mici și mari, spectroscopie FTIR și izoterme de adsorbție-desorbție a azotului, SEM, TEM, analiză termică. Valorile suprafeței specifice au fost determinate prin metoda Brunauer-Emmet-Teller (BET) în domeniul presiunilor relative, 0,05-0,30, din ramura de adsorbție a izotermei, iar distribuția de dimensiuni a porilor pentru materialele preparate a fost calculată din ramura de desorbție cu ajutorul teoriei Barrett-Joyner-Halenda (BJH) pe baza ecuației Kelvin.

În vederea determinării morfologiei transportorilor mezoporoși, o parte dintre aceștia au fost investigați prin microscopie electronică de baleiaj (SEM) și în transmisie (TEM). Analiza termică (DTA-TG) a fost efectuată în aer, folosind creuzete din alumina, cu o viteză medie de încălzire 10 °C/min în domeniul de temperatură 20°-1000°C. Valorile raportului molar Si/Al ale probelor de aluminosilicați au fost calculate pe baza analizelor EDX efectuate în cel puțin cinci regiuni diferite ale probei folosind un detector EDX cuplat la microscop electronic de baleiaj.

Spectrele FTIR ale transportorilor (Fig. II.9 și Fig. II.10) se pot observa benzile reprezentative pentru fiecare material mezoporos în parte.

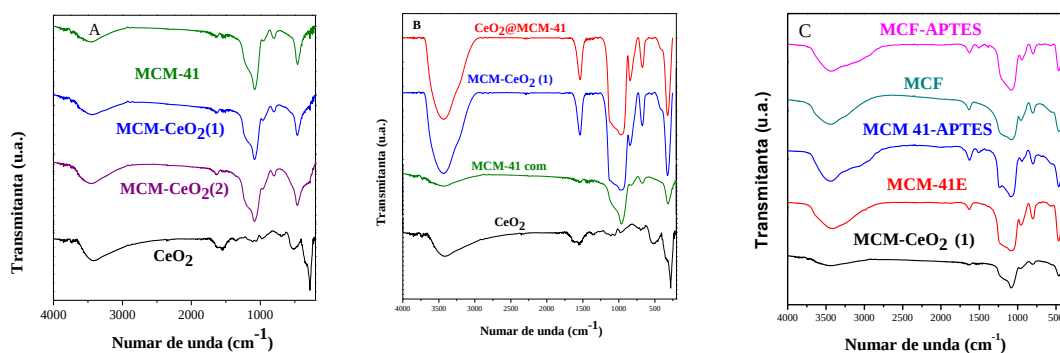


Fig. II.9. Spectrele FTIR ale: compozitelor silice-dioxid de ceriu în comparație cu cele ale probelor de CeO₂ (A și B) și silice de tip MCM-41 și MCF simple și funcționalizate cu APTES (C)

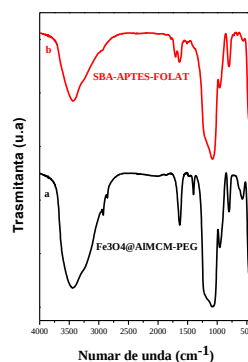


Fig.II.10. Spectrele FTIR ale suporturilor: (a) Fe₃O₄@AlMCM-PEG și (b) SBA-APTES-FOLAT

Prin difracție de raze X la unghiuri mari pentru toate materialele mezoporoase ce conțin oxid de ceriu a fost pusă în evidență formarea fazei cristaline de fluorit, cu simetrie cubică caracteristică pentru CeO_2 (Fig.II.11.A și Fig.II.12.A). De asemenea, prezența picului de difracție larg centrat la $2\theta=20^\circ$ atât în cazul compozitului $\text{CeO}_2@\text{MCM-41}$, cât și în cazul materialelor $\text{MCM-CeO}_2(1)$ și $\text{MCM-CeO}_2(2)$ confirmă formarea silicei amorfe. În plus, așa cum era de așteptat, ca urmare a unui conținut mai mic de oxid de ceriu în comparație cu materialul $\text{CeO}_2@\text{MCM-41}$ s-a observat că intensitatea reflexiilor Bragg caracteristice CeO_2 este mai redusă pentru $\text{MCM-CeO}_2(1)$.

Difractogramele de raze X la unghiuri mici (Fig.II.11.B și Fig. II.12.B) demonstrează că toate compozitele silice-oxid de ceriu prezintă o rețea ordonată de pori cu aranjament hexagonal, caracteristică silicei de tip MCM-41.

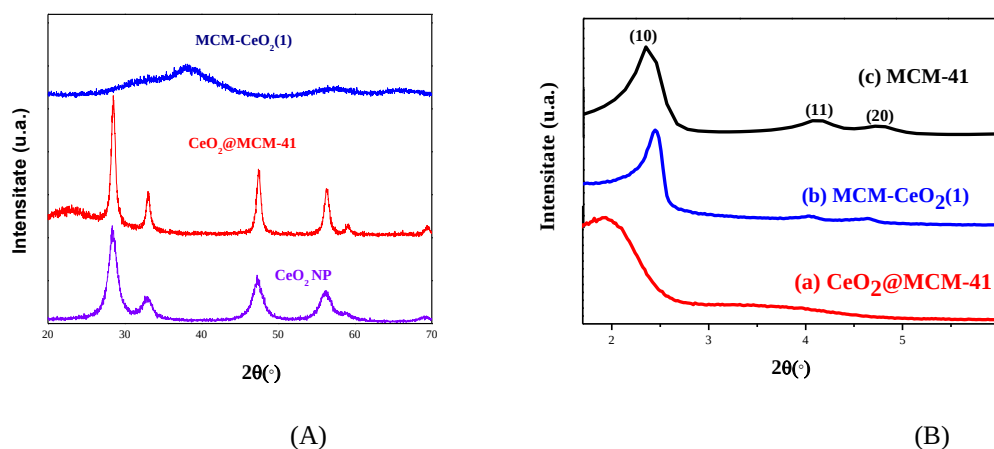


Fig. II.11. Difractogramele de raze X la unghiuri mari (A) a suporturilor pe bază de CeO_2 și cele la unghiuri mici (B) a suporturilor pe bază de CeO_2 comparativ cu MCM-41

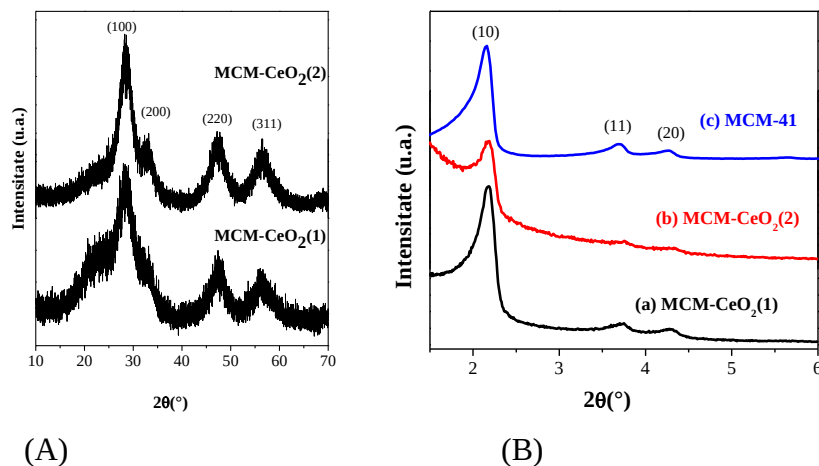


Fig. II.12. Difractogramele de raze X la unghiuri mari (A) și la unghiuri mici (B) pentru compozitele silice-dioxid de ceriu calcinate la $550^\circ\text{C}/5\text{h}$: în comparație cu silicea de tip MCM-41

Datele de difracție la unghiuri mici în cazul silicei mezoporoase și aluminosilicaților au arătat formarea materialelor mezostructurate cu rețea de pori hexagonală, aparținând grupului de simetrie $P6m$. Toate probele prezintă cel puțin trei reflexii Bragg caracteristice materialelor de tip MCM-41.

Analiza de difracție de raze X la unghiuri mari pentru materialele compozite pe bază de magnetită (Fig. II.13.a) au demonstrat păstrarea maximelor de difracție asociate magnetitei, precum și apariția maximelor largi asociate cu prezența silicei amorfe.

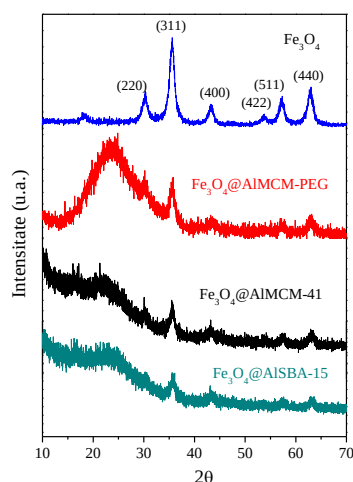


Fig.II.13. Analizele de difracție ale materialelor pe bază de magnetită la unghiuri mari (a) și la unghiuri mici (b)

Prin microscopie electronică, SEM (Fig. II.14, Fig. II.15.B, C, D și Fig. II.18) și TEM (Fig. II.15.A, Fig.II.16 și Fig. II.17), a fost investigată morfologia transportorilor mezoporoși.

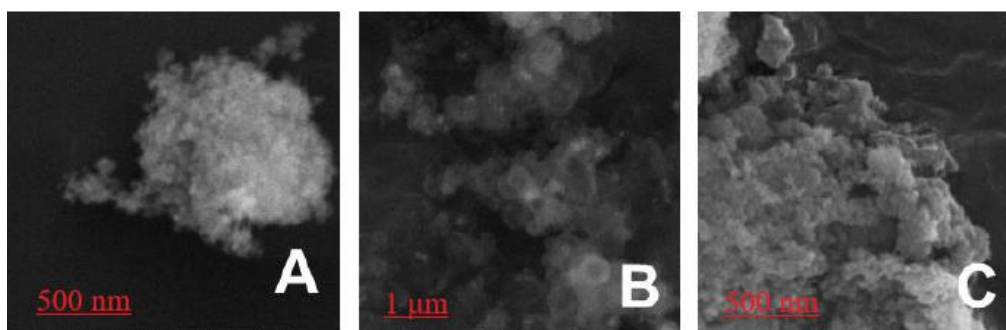


Fig.II.14. Imaginile SEM ale CeO_2 NP (A), CeO_2 @MCM-41(B) și MCM- CeO_2 (C)

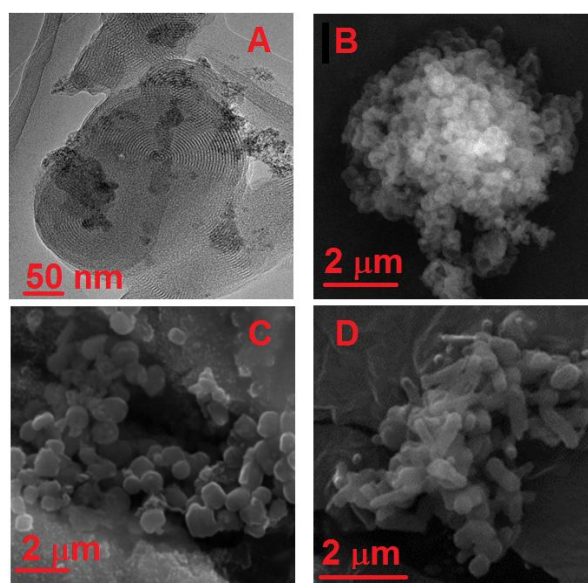


Fig. II.15.Imaginile TEM pentru MCM- CeO_2 (1)(A) și micrografuri SEM ale MCM- CeO_2 (2) (B), proba MCM-41 calcinată la 550°C (C) și proba MCM-41E (D)

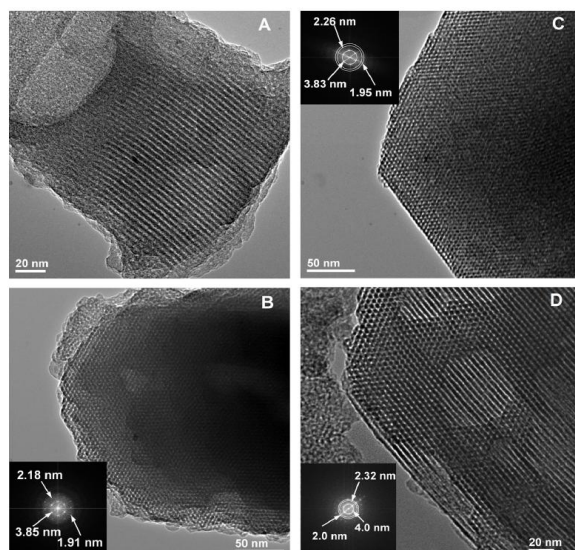


Fig.II.16 Imaginea TEM pentru MCM-41E (A și B), AlMCM-41E (42) (C) și AlMCM-41 (22) (D).
Inserate imaginile FFT

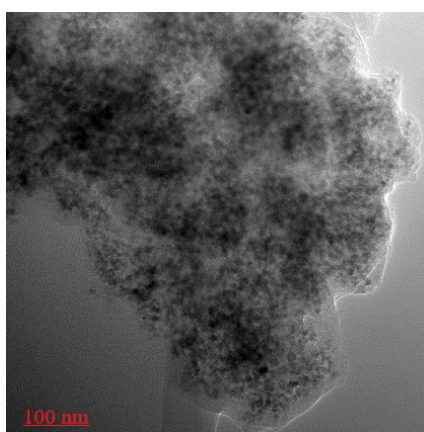


Fig. II.17. Imaginile TEM ale NP de Fe₃O₄-ALSBA-15

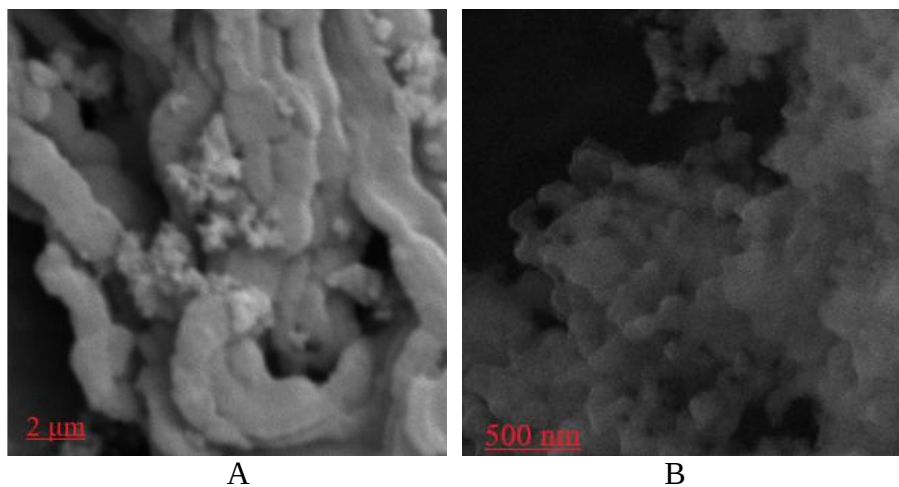


Fig. II.18. Imaginile SEM ale compozitelor Fe₃O₄@ALSBA-15 (A) și Fe₃O₄@AlMCM-41(B)

Izotermele de adsorbție-desorbție ale compozitelor silice-dioxid de ceriu demonstrează o porozitate relativ mare, fiind de tipul IV, caracteristice materialelor mezoporoase (Fig.II.19, Fig. II.20, Fig. II.21 și Fig. II.22).

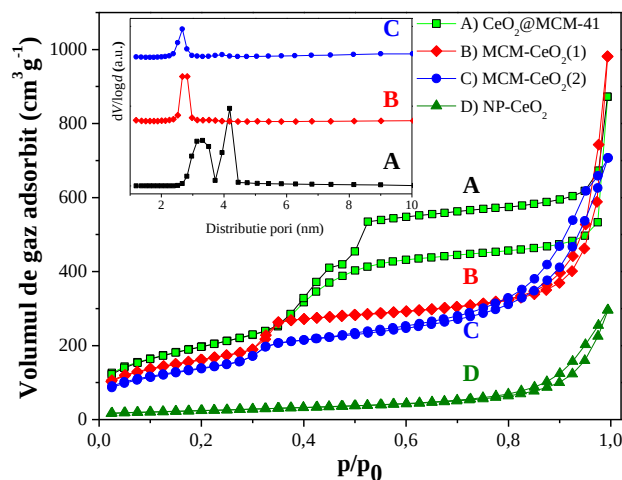


Fig. II.19. Izotermele de adsorbție-desorbție pentru: materialul CeO₂@MCM-41 (A), compozitul silice oxid de ceriu10% (B) și CeO₂ NP (C)

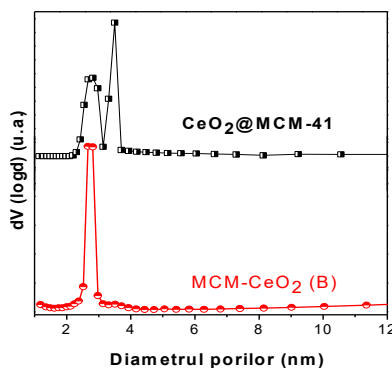


Fig. II.20. Distribuția dimensiunilor porilor pentru compozitele pe bază de dioxid de ceriu

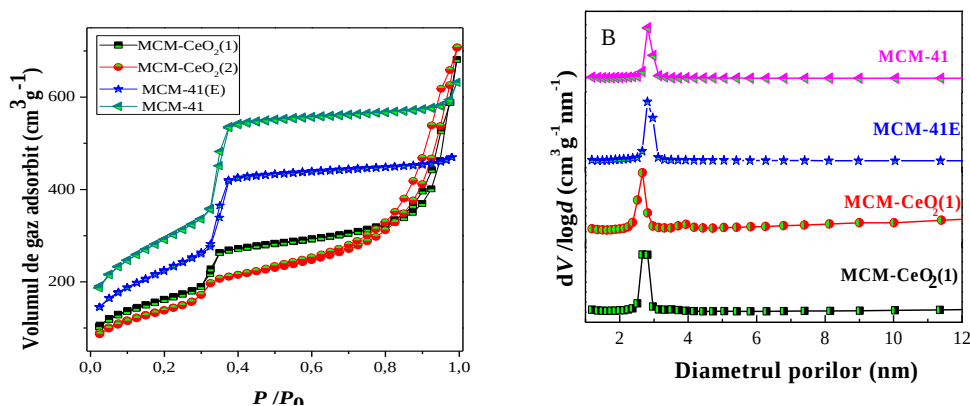


Fig. II.21. Izotermele de adsorbție-desorbție pentru: compozitele MCM-CeO₂ (1) , MCM-CeO₂ (2), MCM -41 și MCM-41E (A) și distribuția dimensiunii porilor (B)

Parametrii texturali (suprafața specifică, S_{BET} , volumul total al porilor, V_p , și diametrul mediu al porilor, d_{BJH}) ai transportorilor utilizați în cadrul acestei lucrări, determinați din izotermele de adsorbție-desorbție sunt prezentați în Tabelele II.3, II.4 și II.5.

Tabelul II.3. Parametrii texturali ai suporturilor de tip silice-oxid de ceriu

Proba	d_{BJH} (nm)	S_{BET} (m ² g ⁻¹)	$V_{mezopori}$ (cm ³ g ⁻¹)
MCM-41 (Sigma)	3,0	959	0,91
CeO ₂ NP	-	88	0,10
CeO ₂ @MCM-41	3,3	717	1,40
MCM-CeO ₂ (1)	2,66	683	0,67
MCM-CeO ₂ (2)	2,67	512	1,14

MCM-41E	2,82	818	0,78
MCM-41 (550°C)	2,82	1039	1,06

Tabel. II.4. Condiții de sinteză și proprietățile structurale și texturale ale suporturilor de tip silice mezoporoase și aluminosilicați

Tranportor mezoporos (raport molar Si/Al)	Condiții de preparare	d_{100} (nm)	a_0 (nm)	wt (nm)	S_{BET} (m ² /g)	V_{pori} (cm ³ /g)	d_{BJH} (nm)
MCM-41E	C ₁₆ TAB	4,060	4,688	1,87	819	0,73	2,82
MCM-41	Comercial	4,105	4,740	1,98	1010	0,99	2,76
AlMCM-41E (51)	C ₁₄ TAB, Al(O ^{sec} Bu), 600 °C	3,620	4,180	1,61	836	0,87	2,57
AlMCM-41 (40)	Comercial	3,914	4,520	1,64	824	0,81	2,88
MCM-48	C ₁₆ TAB, 600 °C	-	8,93	0,69	1292	1,44	2,76
MCM-48G	Gemini, 600 °C	-	8,04	0,83	854	0,97	2,26
MCM-APTES		-	-	-	585	0,51	2,39
MCF		-	-	-	876	2,49	10,4
MCF APTES		-	-	-	518	1,98	9,02

Tabelul II.5. Parametrii texturali ai suporturilor și materialelor hibride sintetizate (suprafață specifică, S_{BET} , volum de pori și diametru al porilor)

Matrici mezoporoase magnetice	S_{BET} (m ² /g)	V_{pori} (cm ³ /g)	d_{BJH} des (nm)	d_{BJH} ads (nm)
Fe ₃ O ₄ @AlMCM-41	609	0,57	2,66	2,66
Fe ₃ O ₄ @AISBA-15	829	1,12 0,88 ($d_{por} < 10$ nm)	6,81	8,99

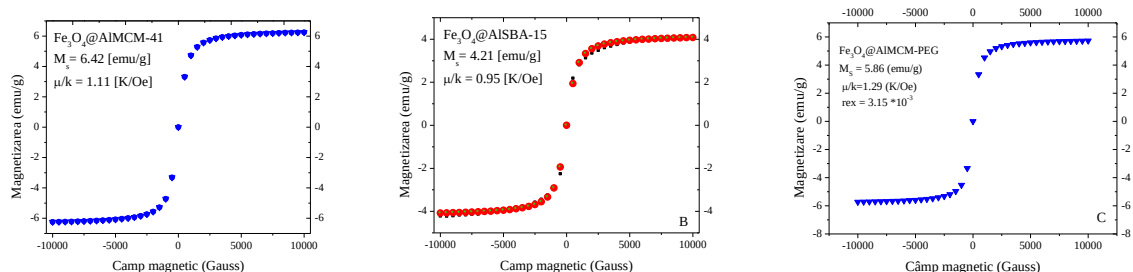


Fig. II.23. Magnetizarea în funcție de câmpul magnetic pentru compozitele Fe₃O₄@AlMCM-41 (A), Fe₃O₄@AISBA-15 (B) și Fe₃O₄@AlMCM-PEG (C)

Compozitele magnetită-aluminosilicați sintetizate prezintă un comportament superparamagnetic (Fig. II.23), o porozitate ridicată, caracteristici ce le recomandă pentru a fi testate drept vehicule în sisteme cu eliberare ținută de substanțe biologice active.

Compozite pe bază de tetracicline

Al treilea obiectiv al tezei a fost proiectarea unor sisteme cu eliberare controlată de antibiotice pe bază de transportori anorganici de tip: silice MCM-41 și MCM-48, compozite silice-dioxid de ceriu și un aluminosilicați. S-au utilizat ca molecule model de antibiotice doxiciclina și oxitettraciclina. Caracterizarea, studiile de eliberare *in vitro* și determinarea activității antimicrobiene a acestor compozite fac obiectul Capitolelor II.3 și II.4.

Antibioticele s-au adsorbit în mezoporii transportorilor de tip silice mezoporoasă prin metoda impregnării prin umectare incipientă [32, 33], utilizând ca transportori pentru doxiciclina compozitele mezoporoase oxid de ceriu-silice și o silice mezoporoasă de tip MCM-41, iar pentru

oxitetraciclină silice MCM-41 și MCM-48, compozite silice-dioxid de ceriu cu conținut de 10% (mol) și 20% (mol) oxid de ceriu și un aluminosilicat. Conținutul de doxiciclină în compozitele cu medicament a fost de 25% (gr.) în materialul Doxy1/MCM-41, în timp ce în cazul Doxy2/MCM-41 a fost de 40%(gr.)

Probele pe bază de antibiotice au fost caracterizate prin difracție de raze X la unghiuri mici și mari, spectroscopie FTIR și izoterme de adsorbție-desorbție a azotului înregistrate la temperatura azotului lichid, 77 K. Prezența antibioticelor în toate probele a fost evidențiată prin spectroscopie FTIR (Fig.II.24. și Fig. II.29).

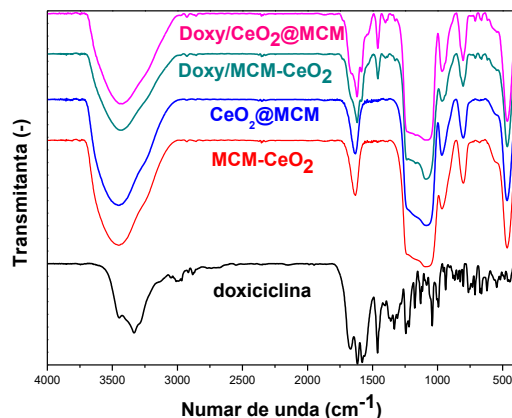


Fig. II.24. Spectrele FT-IR pentru: doxiciclină, materialele utilizate drept transportori (MCM-CeO₂, CeO₂@MCM-41) și probele ce conțin doxiciclină

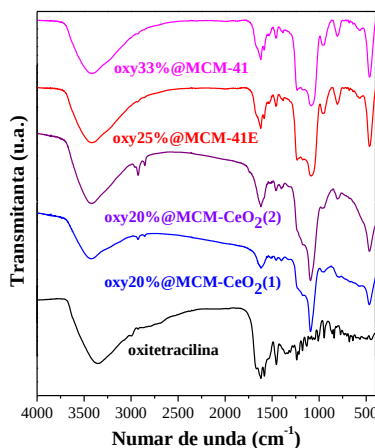


Fig.II.29. Spectrele FTIR ale probelor oxitetraciclină-suport mezoporos

Vibrațiile doxiciclinei pot fi observate în intervalul 1700-1300 cm⁻¹ în spectrele probelor ce conțin doxiciclină, pe lângă vibrațiile caracteristice ale suportului: Si-O-Si (1225, 1090, 465 cm⁻¹) și Si -OH (966 cm⁻¹) (figura II.24).

În spectrele FTIR ale probelor ce conțin medicament se pot observa benzile de vibrație care aparțin suportului, pe lângă cele ale medicamentului situate în intervalul: 2850-2950 cm⁻¹ atribuit lui $\nu_{as,s}$ (CH), 1590-1650 cm⁻¹ atribuite deformării grupărilor amidă și 1310-1410 cm⁻¹ atribuite grupărilor fenolice (figura II.29).

Difractogramele de raze X la unghiuri mari ale compozitelor pe bază de antibiotice (Fig. II.25 și Fig. II.30) indică faptul că moleculele de antibiotic sunt adsorbite în stare amorfă în mezocanalele transportorilor utilizați, datorită absenței reflexiilor Bragg caracteristice antibioticelor. Rețeaua ordonată a porilor se păstrează și după depunerea agentului terapeutic, așa cum se poate observa din difractogramele de raze X la unghiuri mici pentru compozitele pe bază de doxiciclină (Fig. II.25 detaliată). În difractogramele de raze X la unghiuri mari al probelor încărcate cu oxitetraciclină (Figura II.30), se observă numai reflexiile Bragg ale fazei fluorit, demonstrând că moleculele de antibiotic au fost adsorbite în mezoporii transportorilor în stare amorfă. Lipsa

picurilor de difracție ale oxitetraciclinei sugerează că medicamentul nu a cristalizat pe suprafața probelor ce conțin medicament, așa cum era de așteptat.

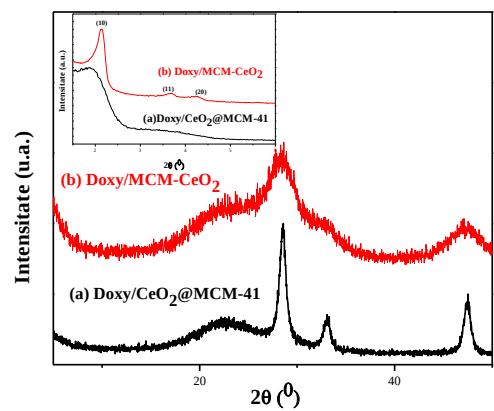


Fig. II.25. Difractogramele de raze X la unghiuri mici a doxicilinei depusă pe suporturi anorganice. Insetate difractogramele la unghiuri mici pentru aceleași probe

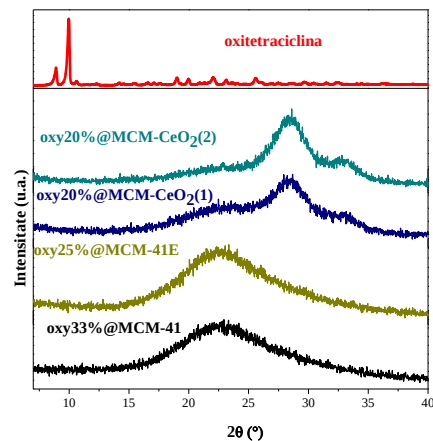


Fig.II.30) Difractogramele la unghiuri mari a compozitelor oxitetraciclină- transportor anorganic în comparație cu cea a clorhidratului de oxitetraciclinei

Toate compozitele pe bază de antibiotice prezintă izoterme de adsorbție-desorbție a azotului (Fig. II.26 și II.32) de tipul IV, caracteristice materialelor mezoporoase. Încorporarea agentului terapeutic în canale este susținută de reducerea volumului de pori și a valorilor suprafeței specifice ale compozitelor pe bază de antibiotice. (Tabelele II.6 și II.9) Adsorbția doxicilinei sau a oxitetraciclinei nu produce schimbări semnificative asupra dimensiunii medii a porilor, indicând interacțiuni slabe între transportorul mezoporos și agentul terapeutic. Materialele ce conțin oxitetraciclină adsorbită pe suporturile MCM-48 sau MCM-48G, arată că adsorbția moleculelor de antibiotic conduce la sisteme mai puțin ordonate pentru ambele tipuri de suporturi mezoporoase, așa cum demonstrează analiza de difracție la unghiuri mici.

Tabel II.6. Parametrii texturali ai materialelor ce conțin doxiciclină

Proba	Conținutul de doxiciclină (%)	d_{BJH} (nm)	S_{BET} ($m^2 g^{-1}$)	$V_{mezopori}$ ($cm^3 g^{-1}$)
Doxy/CeO ₂ @MCM-41	25	3,2	266	0,61
Doxy/MCM-CeO ₂	25	2,7	269	0,19
Doxy/MCM-41	25	2,8	553	0,54
Doxy2/MCM-41	40	2,8	236	0,26

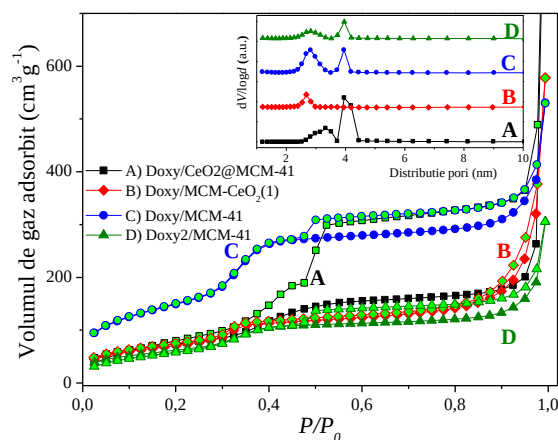


Fig. II.26. Izotermele de adsorbție-desorbție a materialelor pe bază de doxiciclină. Insetată distribuția de dimensiuni a porilor pentru materiale ce conțin doxiciclină

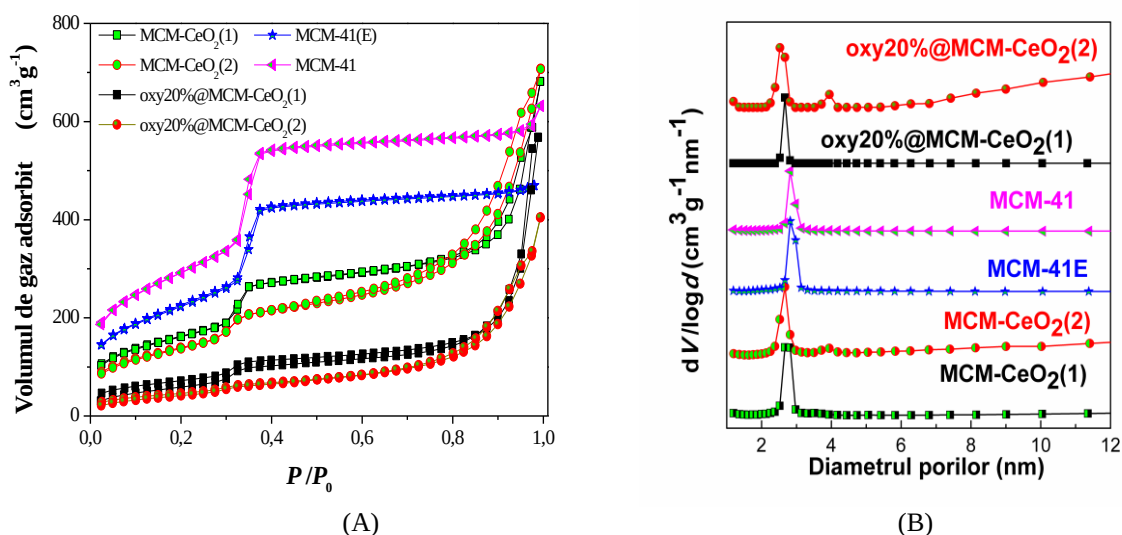


Fig. II.32. Izotermele de adsorbție-desorbție pentru suporturile sintetizate în comparație cu probele pe bază de oxitetraciclină (A) și distribuția corespunzătoare a dimensiunii porilor (B)

Tabelul II. 9. Parametrii texturali ai materialelor reprezentative ce conțin oxitetraciclină

Proba	S_{BET} (m²/g)	V_{pori} (cm³/g)	d_{BJH} (nm)
oxy20%@MCM-CeO₂(1)	265	0,05 (dp<10 nm)	2,64
oxy20%@MCM-CeO₂(2)	173	0,04 (dp<10 nm)	2,52
oxy25%@MCM-41E*	144	0,15 (dp<10 nm)	2,81
oxy33%@MCM-41*	163	0,10 (dp<10 nm)	2,80
oxy25%@AlMCM-41 (40)	398	0,27	2,39
oxy25%@AlMCM-41 (51)	311	0,15	2,25
oxy25%@MCM-48G	167	0,13	2,13

*pentru MCM-41E agentul de direcționare a structurii a fost îndepărtat prin extracție, în timp ce pentru MCM-41 și aluminosilicați a fost îndepărtat prin calcinare la 550°C/5h

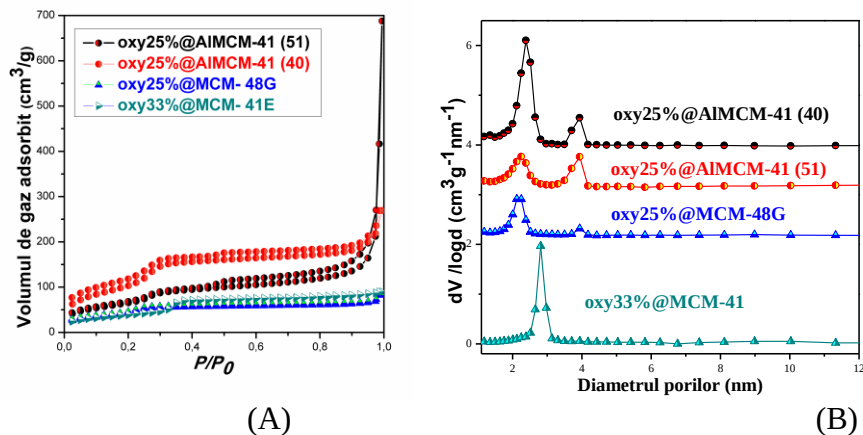


Fig. II.33. Izoterme de adsorbție-desorbție ale materialelor ce conțin oxitetraciclină (A) și curbele distribuției mărimii porilor calculate cu modelul BJH din ramura de desorbție a izotermei (B)

Experimentele de eliberare *in vitro* au fost efectuate la pH 5,5 apropiat de pH izoelectric al doxicilinei, unde medicamentul are stabilitate mai mare [34].

Dizolvarea doxicilinei la 37°C, pH 5,5 este aproape completă după 15 min (**Error! Reference source not found.** D). Eliberarea agentului terapeutic din mezoporii materialului mezoporos de tip MCM-CeO₂ sau ai silicei MCM-41 este mai lentă decât dizolvarea antibioticului, aproximativ 95% din conținutul de antibiotic din compozite fiind eliberat după 40 min. Interesant este că o cantitate mică de doxiciclină conduce la un profil de eliberare rapidă (Fig. II.28, E curve versus C curve), sugerând că viteza de difuzie prin mezopori este limitată. Materialul compozit Doxy/MCM-CeO₂ prezintă o eliberare mai lentă față de celelalte compozite studiate (Fig.II.28.). În cazul transportorului *core-shell* cele mai multe molecule de medicament sunt eliberate în primele două minute, urmată de o descreștere graduală a concentrației de medicament. Acest fenomen poate fi explicat prin adsorbția agentului biologic activ pe sau aproape de suprafața suportului, conducând la o eliberare aproape instantanee, deoarece lungimea de difuzie a medicamentului în mezopori este semnificativ redusă. Ulterior, scăderea concentrației de doxiciclină poate indica o readsorbție a agentului terapeutic în mezocanalele suportului.

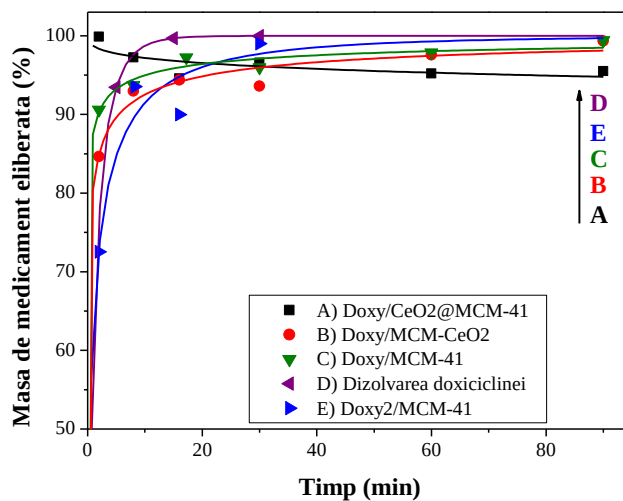


Fig.II.28. Profilele de eliberare ale doxicilinei din mezoporii matricelor anorganice în comparație cu curba de dizolvare a antibioticului (A)

Datele experimentale au fost fitate folosind modelul Weibull, [35], un model cinetic bazat pe teoria percolației în spațiul fractal. Eliberarea cumulativă F este exprimată ca o funcție exponențială de doi parametri funcție de timp: $M(t) / M(\infty) = 1 - \exp(-at^b)$, unde parametrul a este o măsură a vitezei de eliberare, în timp ce parametrul b indică ordonarea spațiului de difuzie, cu valori mai mari de $\sim 0,69$ care indică difuzia în spațiul euclidian și valori mai mici semnificând difuzia în spațiul fractal [36]. Parametrii modelului Weibull (tabelul II.28) arată că mecanismul de

eliberare a moleculelor de antibiotic din compozitele de tip silice și silice-oxid de ceriu corespunde difuziei în spațiul fractal, spre deosebire de dizolvarea doxiciclinelor (difuzia spațială euclidiană). În cazul silicei mezoporoase SBA-15 cu pori mai mari [37], creșterea masei medicamentului conduce la modificări ale mecanismului de difuzie, ceea ce poate fi explicat prin scăderea vitezei de difuzie a medicamentului și a vitezei de difuzie a solventului ca și scăderea volumului de mezopori. În ceea ce privește suportul mezoporos de tip oxid de ceriu-silice MCM-CeO₂, se poate concluziona că procesul de difuzie al doxiciclinei este similar cu transportorul de tip silice MCM-41 simplu.

Table II.8. Parametrii funcției Weibull care descriu eliberarea experimentală a doxiciclinei

Parametri	Dizolvarea Doxy	Doxy/CeO ₂ @MCM-41	Doxy)/ MCM-CeO ₂	Doxy/ MCM-41	Doxy2/ MCM-41
<i>a</i>	0,914	4,357	1,657	1,006	2,105
<i>b</i>	0,679	-0,086	0,194	0,389	0,153
<i>R</i> ²	1	0,9988	0,9986	0,9922	0,9994

Experimentele de eliberare *in vitro* a oxitetracilinei au fost efectuate în soluție tampon de fosfat salin, la pH 5,7 ca fluid biologic simulat [26]. Oxitetracilina, foarte solubilă în apă, are stabilitate chimică și fotochimică scăzută, în special în soluții bazice. Dintre toți transportorii studiați, moleculele de antibiotice au fost eliberate complet într-un interval cuprins între 60 și 150 min. (Figurile II.34 și II.35), toate profilele de eliberare prezentând un efect *burst* pronunțat, necesar în tratamentul cu antibiotice.

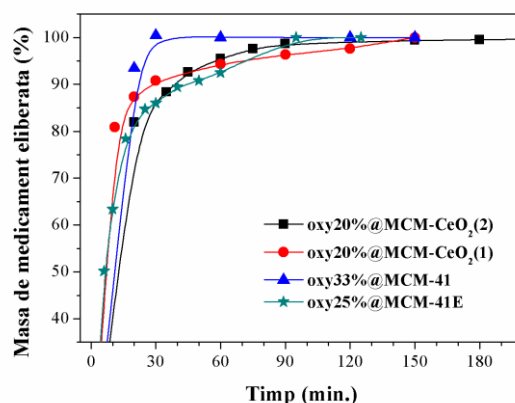


Fig.II.34 Profilele de eliberare ale oxitetracilinei din compozite silice - oxid de ceriu comparativ cu MCM-41

Eliberarea agentului terapeutic din compozitele de tip silice-oxid de ceriu a fost ușor mai lentă decât în cazul MCM-41. Conținutul mai mare de grupări silanol din MCM-41E încetinește dezvoltarea cineticii de eliberare a antibioticelor în comparație cu transportorul MCM-41 calcinat corespunzător. Recent, am raportat un comportament similar pentru doxiciclina care a avut o cinetică de eliberare mai lentă din MCM-CeO₂ (1) decât matricea de silice MCM-41.

Toate materialele ce conțin oxitetracilină adsorbită pe silice de tip MCM-41 sau aluminosilicat au prezentat un profil de eliberare cu un efect de *burst* pronunțat, aproximativ 60% (greutate) din cantitatea de antibiotic a fost eliberată în primele 10 minute de experiment, urmată de o eliberare graduală până la 3 ore (figura II.35). O cantitate mai mare de medicament în transportori a condus la o cinetică mai lentă (Fig. II.35 B) și un conținut mai mare de aluminiu în matricea de silice tip MCM-41 a dus la o viteză de eliberare mai mică a medicamentului (Figura II.35 A). Geometria porilor cubici caracteristică silicei MCM-48 nu a favorizat eliberarea treptată a medicamentului, fiind observate cinetici mai rapide decât oxitetracilina adsorbită pe transportori de tip MCM-41 (Figura II.35 B) [41].

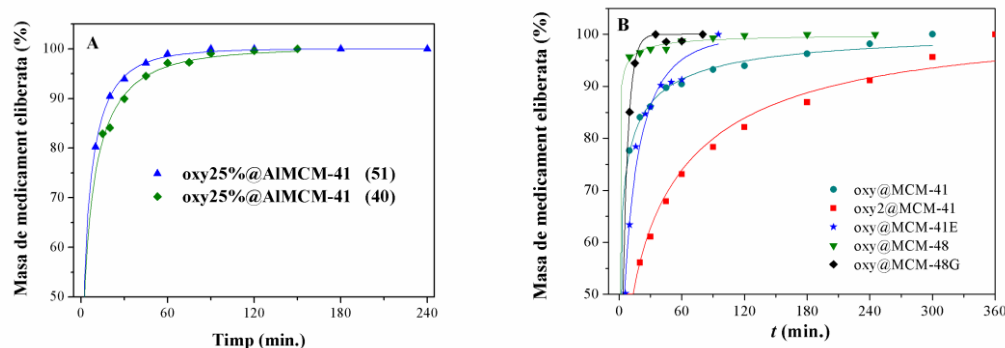


Fig. II.35. Profilul de eliberare a oxitetraciclinei de pe suporturi de tip aluminosilicați (A) și respectiv de pe silice (B)

Activitatea antimicrobiană a transportorilor de tip silice mezoporoasă cu medicament

Activitatea antimicrobiană a materialelor pe bază de doxiciclină cu MCM-41 sau MCM-CeO₂(1) și cu un conținut de 20% antibiotic (Tabelul II.7) în comparație cu cea a doxiciclinei pudră solide a fost evaluată în triplicat împotriva *Klebsiella ATCC 10031*.

Tabelul II.7. Activitatea antimicrobiană a compozitelor pe bază de doxiciclină față de *Klebsiella ATCC 10031*

Proba	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>ATCC 10031</i>	zonă total inhibată d_{mediu} (mm)	zonă parțial inhibată d_{mediu} (mm)
Doxy	+++	35	39
Doxy/MCM-41	+++	35	39
Doxy/MCM-CeO ₂ (1)	+++	33	38

Activitatea antimicrobiană a materialelor ce conțin oxitetraciclină (Tabelul II.11) în comparație cu cea a antibioticului a fost evaluată calitativ pe cinci tulpini izolate clinic de *S. aureus*, notate SA1-SA5 în comparație cu una de referință (*Staphylococcus aureus ATCC 43300*). Probele cu oxitetraciclină adsorbită pe suport de tip MCM-41 au prezentat o sensibilitate semnificativă față de *S. aureus ATCC 43300*, similar cu oxitetraciclina, în timp ce s-a găsit o activitate antimicrobiană mai mică pentru proba MCM-48 ce conține oxitetraciclină (Tabelul II.11).

Tabel II.11. Activitatea antimicrobiană a materialelor ce conțin oxitetraciclină

Probe	Tulpini microbiene					
	<i>Staphylococcus aureus</i>					
	SA1	SA2	SA3	SA4	SA5	ATCC 43300
oxy@AlMCM-41 (51)	+++	+++	+++	++	++	++++
oxy@AlMCM-41 (40)	+++	++	+++	++	++	++++
oxy@MCM-41E	+++	+++	+++	+++	+++	++++
oxy@MCM-48	++	++	++	++	++	++
oxitetraciclina	+++	++	+++	+++	++	++++

unde:

+ reprezintă sensibilitate scăzută (diametrul măsurat al suprafeței clare este <10 mm)

++ reprezintă sensibil (diametrul măsurat al suprafeței clare este cuprins între 10 și 15 mm)

+++ reprezintă sensibilitate distinctă (diametrul măsurat al suprafeței clare este cuprins între 15 și 25 mm)

++++ reprezintă sensibilitate semnificativă (diametrul măsurat al suprafeței clare este ≥ 30 mm)

Analizele antimicrobiene au demonstrat că transportorii de tip MCM-41 ce conțin oxitetraciclină au inhibat izolarea clinică a dezvoltării *S. aureus*, efectul fiind similar sau mai bun comparativ cu antibioticul administrat simplu. Cel mai intens efect inhibitor asupra lui *S. aureus*

43300 a fost observat pentru materialul oxy@MCM-41E (D = 39 nm), în timp ce pentru medicamentul încărcat pe AIMCM-41 (40) comercial diametrul mediu de inhibare măsurat (D = 31 nm) a avut cea mai mică valoare.

II.5. Compozite pe bază de ketoprofen

S-a studiat influența proprietăților suportului de tip silice mezoporoasă (mărimea porilor și geometria, funcționalitatea suprafeței, conținutul de medicament) asupra cineticii de eliberare a ketoprofenului. Silicea ce conține ketoprofen a fost apoi încorporată în sfere de alginat și s-au determinat cineticele de eliberare ale medicamentului pentru acești transportori pe bază de composite complexe în fluid intestinal simulat (pH 7,4).

Pentru obținerea materialelor pe bază de silice ce conțin medicament, agentul terapeutic a fost adsorbit în mezoporii transportorilor de tip silice prin metoda umectării prin impregnare incipientă. Pentru a studia influența geometriei matricei porilor au fost utilizați doi suportați diferiți de silice, MCM-41 cu o distribuție ordonată hexagonală a porilor cilindrici 1D, care prezintă un diametru al porilor de 2,8 nm și un volum total de pori de 1 cm³/g, și MCF care prezintă o porozitate mai mare cu un volum total de pori de până la 3,25 cm³/g [27,28], ca rezultat al unei matrice poroase tridimensionale neregulate, constând din pori sferici mari interconectați prin ferestre mai mici [45]. Silicea de tip MCF are capacitatea de a adsorbi o cantitate mai mare de molecule în mezoporii săi decât MCM-41 sau SBA-15. Cu toate acestea, există doar câteva studii privind silicele MCF utilizate ca transportori în sistemele cu eliberare controlată a medicamentelor, comparativ cu MCM-41 și SBA-15, în special pentru agenții terapeutici solubili [28, 29]. Pentru îmbunătățirea interacțiunilor acido-bazice între moleculele de ketoprofen și suportul silicei s-au folosit de asemenea două materiale de tip silice funcționalizate cu aminopropil, MCM-APTES și MCF-APTES, cu un conținut similar de grupări organice. Conținutul de grupe aminopropilice, determinat din analiza termogravimetrică a probelor de silice funcționalizate, a fost de 12% (wt) și 12,4% (wt) pentru MCM-APTES și, respectiv, MCF-APTES.

Suportații și probele de ketoprofen-silice au fost investigate prin difracție de raze X la unghiuri mici și mari, spectroscopie FTIR și izoterme de adsorbție-desorbție N₂. Funcționalizarea cu succes a suportului de tip silice cu grupări aminopropil a fost demonstrată prin spectroscopia FTIR, care a evidențiat vibrațiile caracteristice ale acestora.

În toate spectrele FTIR ale compozitelor de ketoprofen-silice (Fig. II.37 d-h), se pot observa benzile de silice pe lângă benzile specifice ale ketoprofenului (Tabelul II.12)

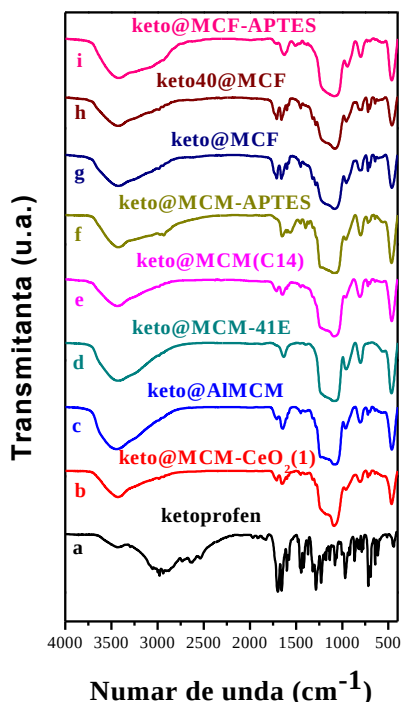


Fig. II.37. Comparație între spectrele FTIR ale ketoprofenului, transportorilor mezoporoși pe bază de silice și ale probelor cu ketoprofen

Tabelul II.12. Benzi de vibrație caracteristice suporturilor și hibrizilor cu ketoprofen

Benzi de vibrație	cm ⁻¹
$\nu_{as}(\text{Si-O-Si})$	1085
$\nu_s(\text{Si-O-Si}) / \nu_s(\text{Si-O-Al})$	800 / 804
$\delta(\text{Al-O})$	570
$\nu(\text{Si-OH})$	960
$\nu(\text{OH})$	3433
$\nu(\text{CO})$	1665
$\nu(\text{COO}^-)$	1550-1610 $\nu_{C=Oas}$ 1300-1420 $\nu_{C=Osim}$
$\nu_{as}(\text{CH}_2)$	2936
$\nu_s(\text{CH}_2)$	2855
$\nu_{\text{NH}_3^+}$ as și $\nu_{\text{NH}_3^+}$ s	3000-3300 m bandă largă suprapusă cu $\nu(\text{OH})$
$\delta(\text{NH}_3^+)$	1575-1600 <i>i</i>
$\delta(\text{NH}_3^+)$	1300-1500 <i>i</i>
$\delta(\text{CH}_2)$	1470
$\nu_{as}(\text{CH})$	2930
$\nu_s(\text{CH})$	2855
$\gamma(\text{CH}_2)$	695

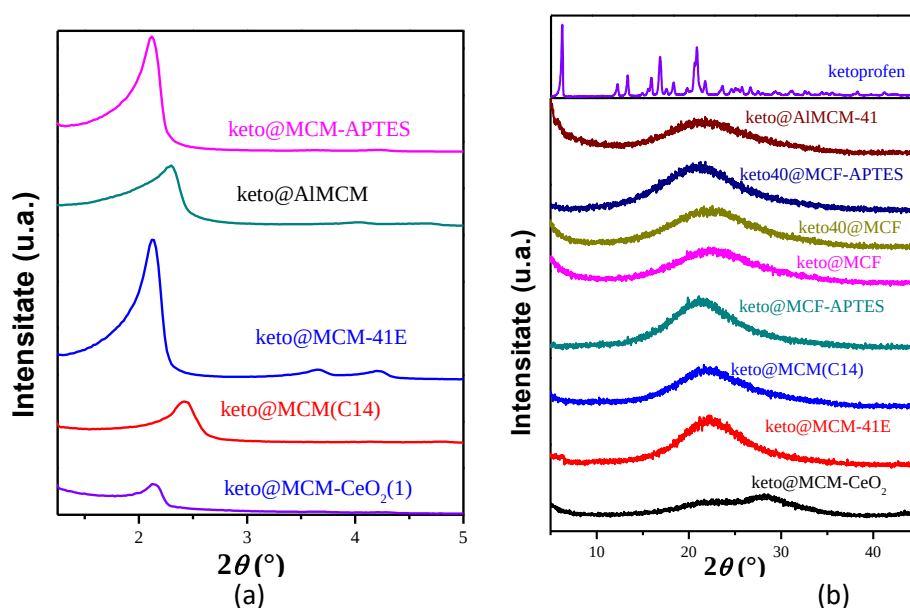


Fig. II.38. Difractograme de raze X la unghiuri mici (a) și la unghiuri mari (b) a hibrizilor cu ketoprofen.

Difractogramele de raze X la unghiuri mici atât pentru materialele de tip MCM-41 simple cât și funcționalizate arată o mezofază ordonată cu simetrie hexagonală 1D a porilor (Fig. II.38 a și b), în timp ce pentru materialele de tip MCF indică una dezordonată.

Rezultatele de difracție de raze X la unghiuri mici au demonstrat că toate compozitele ketoprofen-silice prezintă cele trei reflexii Bragg, de la (100), (110) și (200), care arată conservarea rețelei de pori hexagonale, caracteristice silicei de tip MCM-41 (Fig. II.38.a) după adsorbția medicamentului. Lipsa picurilor de difracție caracteristice ketoprofenului în difractogramele la unghiuri mari ale materialelor mezoporoase ce conțin ketoprofen indică faptul că agentul terapeutic s-a adsorbit în mezopori, în stare amorfă și nu a cristalizat pe suprafața silicei (Fig. II.38b).

Probele ce conțin ketoprofen prezintă izoterme de adsorbție-desorbție a N₂ de tip IV (Fig. II.39, II.40 și II.41), complet reversibile pentru probele de tip MCM-41 și cu o buclă mare de histerezis pentru materialele de tip MCF datorată condensării capilare a gazului adsorbit în intervalul de presiune relativă 0,65-0,9. Izotermele de adsorbție-desorbție a materialelor silice-ketoprofen au demonstrat că moleculele de agent terapeutic au fost adsorbite în mezoporii suportului, porozitatea totală a acestora fiind mai mică decât cea a transportorului corespunzător (Fig.II.39 A și II.40 A). Parametrii texturali (suprafața specifică - S_{BET} , volumul total al porilor - V_p și diametrul mediu al porilor - d) determinați din izoterme pentru materialele silice-ketoprofen sunt prezentați în comparație cu transportorii de tip silice în Tabelul II.13.

Tabelul II.13. Proprietățile structurale ale transportorilor și materialelor cu ketoprofen

Transportor mezoporos	S_{BET} (m ² /g)	V_p (cm ³ /g)	d_{BJH} (nm)	Compozite	S_{BET} (m ² /g)	V_p (cm ³ /g)	d_{BJH} (nm)
MCM-CeO ₂ (1)	683	0,67	2,66	keto@MCM-CeO ₂ (1)	235	0,08	2,00
MCM-41E	818	0,78	2,82	keto@MCM-41E	536	0,51	2,25
MCM(C14)	654	0,8	2,13	keto@MCM(C14)	161	0,09	1,76
MCM-APTES	585	0,51	2,39	keto@MCM-APTES	279	0,19	1,76
MCF	876	2,29	16,68	keto@MCF	377	1,49	16,09
				keto40@MCF	183	0,87	13,94
MCF-APTES	518	1,98	9,02	keto@MCF-APTES	377	1,753	9,03
AlMCM-41	729	0,66	2,38	keto@AlMCM	580	0,34	1,99

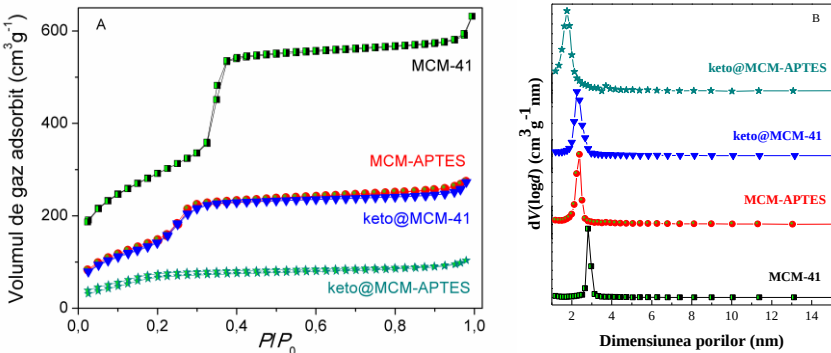


Fig.II.39. Izotermele de adsorbție-desorbție ale N₂ pentru transportorii MCM-41 și probele ce conțin ketoprofen (A) și distribuția dimensiunii porilor calculată cu modelul BJH din ramura izotermei de desorbție (B)

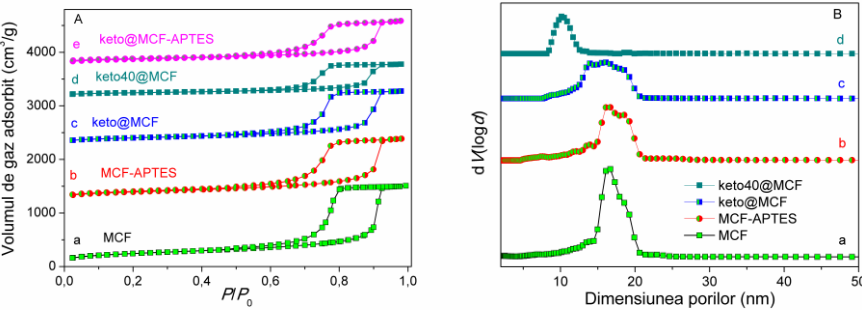
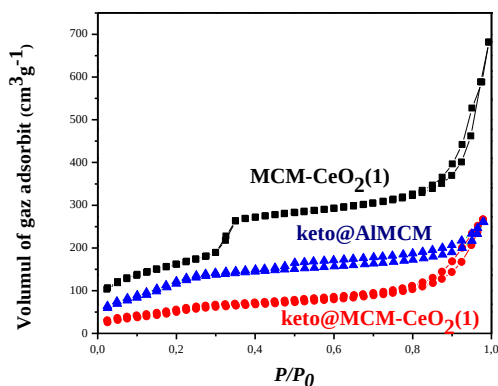


Fig. II.40. Izotermele de adsorbție-desorbție ale N₂ pentru transportorii MCF și probele ce conțin ketoprofen (A) și distribuția dimensiunii porilor calculată cu modelul DFT(B)



c)

Fig. II.41. Izoterme de adsorbție-desorbție ale N₂ la 77k pentru materialele compozite ce conțin ketoprofen

Ambii suporturi pe bază de silice funcționalizați cu grupări 3-aminopropil prezintă suprafață specifică și diametrul mediu al porilor mai mici decât materialele pe bază de silice din care s-au obținut, ceea ce înseamnă că grupările organice sunt legate pe suprafața peretelui intern al silicei (Tabelul II.13). Deși funcționalizarea cu grupări aminopropil a materialelor pe bază de silice a determinat o ușoară scădere a valorilor parametrilor texturali, toți suportii au prezentat o porozitate mare necesară pentru utilizarea lor ca vehicule pentru molecule biologice active.

Probele ce conțin ketoprofen prezintă o anumită porozitate, care se diminuează odată cu creșterea conținutului de agent terapeutic. Curbele de distribuție a dimensiunilor porilor și diametrul mediu al porilor au fost calculate utilizând metoda Barrett-Joyner-Halenda (BJH) pentru probele tip MCM-41 din ramura de desorbție a izotermelor (Figura II.39B) și modelul DFT pentru materialele tip MCF (Fig. 40B). Se poate observa o scădere a diametrului mediu al porilor pentru materialele ce conțin medicament comparativ cu cea a transportorului corespunzător (Fig. II.40 și II.41), fie din cauza adsorbției ketoprofenului în mezoporii transportorului, fie datorită interacțiunilor dintre moleculele de medicament și suportul pe bază de silice (Tabelul II.13).

Determinarea profilelor de eliberare ale ketoprofenului *in vitro* din transportorii de silice mezoporoasă (Fig. II. 42.A) a fost efectuată în fluid simulat intestinal, PBS, pH 7,4, at 37 °C, sub agitare magnetică folosind o membrană de dializă. Dizolvarea ketoprofenului s-a realizat în aceleași condiții utilizând de asemenea sac de dializă. Profilele de eliberare sunt prezentate în Fig. II.42 ca eliberare cumulativă de medicament în funcție de timp.

Agentul terapeutic a prezentat cinetici de eliberare rapide din transportorii de tip silice în stare pură în prima oră de experiment, chiar mai rapide decât dizolvarea sa, în cazul keto@MCF, urmată de o eliberare susținută, mai pronunțată în cazul suporturilor de tip silice funcționalizați datorită interacțiunilor acido-bazice (Fig.II.45). Prima etapă rapidă de eliberare a ketoprofenului din suportii de tip silice, în special pentru cei simpli, ar putea fi explicată prin difuzarea moleculelor de medicament care sunt mai solubile în mediu bazic în stare amorfă decât sub formă de cristale. A doua etapă a eliberării ketoprofenului este mai lentă atunci când moleculele de medicament, care sunt mai puternic legate de suprafața silicei prin interacțiuni acido-bazice, sunt eliberate treptat în fluidul intestinal simulat. La o cantitate mare de agent terapeutic adsorbit în mezoporii silicei MCF simple se poate observa o viteză de eliberare mai scăzută a medicamentului ceea ce arată că o acoperire optimă a suprafeței porilor silicei cu medicament este benefică.

Datele experimentale de eliberare a ketoprofenului au fost fitate cu coeficienți de corelație, $R^2_w > 0,95$, utilizând modelul Weibull (ec.1), o funcție de exponențială cu doi parametri bazată pe teoria percolației atât în spațiul euclidian cât și în cel fractal (Fig. II.42A), care este foarte aplicată pentru dizolvarea medicamentului din diferite matrici.

$$m(t)/m(\infty) = 1 - \exp(-at^b) \quad (1)$$

unde $m(t)$ reprezintă eliberarea cumulativă a medicamentului la momentul t , $m(\infty)$ este cantitatea totală de medicament în mezoporii suportului, a un parametru ce depinde de suprafața specifică prin care are loc difuzia medicamentului și parametrul b indică mecanismul de transport, de tip difuzie Fickiană în spațiul Euclidian ($0,69 < b < 0,75$) sau fractal ($b < 0,69$). Tabelul II.14

enumeră parametrii a și b , precum și coeficienții de corelație R^2_W pentru modelul Weibull. Se observă că valorile parametrilor b corespund unei difuzii Fick a medicamentului în spațiul fractal, fiind mai mici de 0,69 [31].

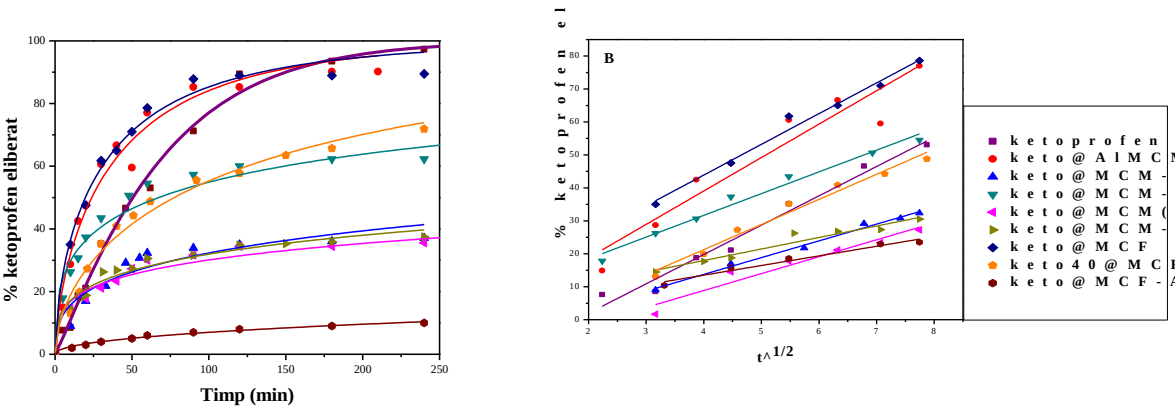


Fig. II.42. Profilele de eliberare ale ketoprofenului din transportori mezoporoși fitate cu funcția Weibull (A) și modelul Higuchi (B)

Pentru a evalua viteza de eliberare a ketoprofenului în etapa de burst, datele de eliberare ale medicamentului din prima oră de experiment au fost fitate cu modelul Higuchi: $m(t)/m(\infty) = k_H * t^{1/2}$, unde k_H este constanta vitezei (Fig.II.42B) [36]. Valorile k_H și coeficienții de corelare R^2_H , obținuți pentru toate materialele de silice încărcate cu ketoprofen, sunt enumerate în Tabelul II.14. Cea mai lentă cinetică de eliberare a ketoprofenului în etapa de burst a eliberării medicamentului a fost obținută în cazul suportului MCF-APTES, urmată de suportul MCM-APTES datorită interacțiunilor acido-bazice dintre grupările amino legate pe suprafața mezoporiilor transportor și grupările carboxil ale ketoprofenului. În cazul suportului de tip silice simplă, s-a observat o viteză mai mică de administrare a ketoprofenului pentru MCM-41E decât pentru MCF, ceea ce ar putea fi explicat fie printr-un diametru mediu al porilor mai mic și o distribuție de pori ordonată, fie printr-un conținut mai mare de grupări silanol, necalcinat, spre deosebire de suportul MCF.

Table II.14 Parametrii WEIBULL și HIGUCHI obținuți prin fitarea datelor de eliberare a ketoprofenului din suportorii de tip silice

Probe	Modelul Weibull			Funcția Higuchi	
	a	b	R^2_W	k_H	R^2_H
ketoprofen	0.009	1.111	0.994	8.698	0.975
keto@MCM-41E	0.157	0.351	0.951	6.594	0.979
keto@MCM-APTES	0.076	0.284	0.955	3.498	0.936
keto@MCF	0.1072	0.626	0.983	9.316	0.979
keto40@MCF	0.0543	0.585	0.981	7.621	0.973
keto@MCF-APTES	0.0082	0.473	0.972	2.919	0.956

Pentru a prepara sferile de medicament-silice-alginat s-au ales keto@MCM-41E și keto@MCF-APTES, ambele probe conținând 20% (gr.) de medicament. Probele de silice ce conțin medicament alese au prezentat cea mai scăzută eliberare cumulativă totală și cea mai lentă cinetică de eliberare față de silicea simplă și, respectiv, suportul de tip silice funcționalizată. Compozitele ketoprofen-silice-alginat obținute, denumite keto@MCM-alg și keto@MCF-APTES-alg, au fost investigate prin SEM-EDX și analiză termică. Conținutul de ketoprofen, care a rămas în sferile de silice-alginat, a fost determinat prin măsurarea cantității de medicament eliberată în soluția de clorură de calciu în timpul formării granulelor utilizând spectroscopia UV-vis. O a treia parte a ketoprofenului a fost eliberată fie din suportul MCM-41, fie din materialul MCF-APTES în soluție apoasă de clorură de calciu, rezultând un conținut de medicament în sfere de 2,2% (gr.).

Investigarea SEM a compozitelor ketoprofen-silica-alginat a evidențiat formarea de granule sferice cu un diametru cuprins între 0,8-1,2 mm (figura II.48). Pe suprafața sferelor se observă formarea cristalelor de clorură de sodiu, deși au fost spălate intens cu apă ultrapură (Fig.

II.48). Analiza EDX cuplată cu investigația SEM a arătat că particulele de silice se află în interiorul sferelor de alginat, că ionii de calciu penetrează rețeaua de polimeri, iar pe suprafața alginatului sunt încă cristale de clorură de sodiu.

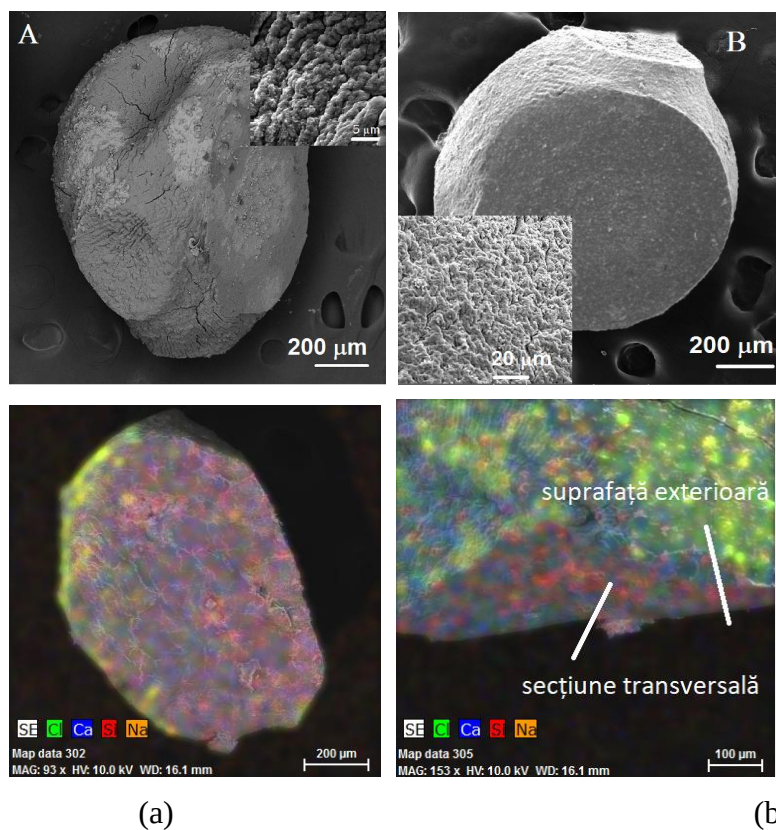


Fig.II.49. Imaginea SEM a keto@MCM-41E-alg (atașată suprafața sa) (A) și keto@MCF-APTES-alg (atașată suprafața sa) (B) și analiza elementală EDX a sferelor: keto@MCM-alg (C) și keto@MCF-APTES-alg (D)

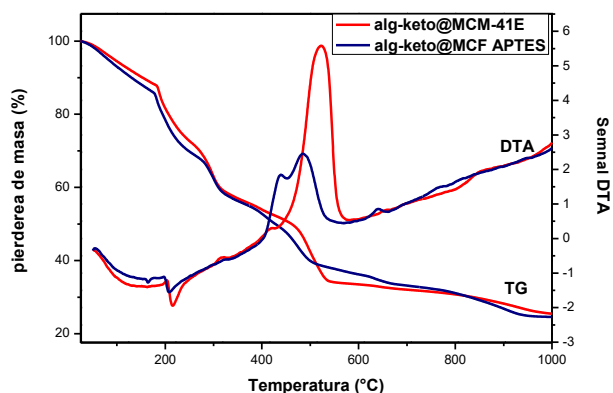


Fig. II.53. Analiza DTA-TG a sferelor de ketoprofen-silice-alginat

Analiza DTA-TG a sferelor de ketoprofen-silice-alginat a arătat o descompunere termică în mai multe etape (figura II.53). În intervalul de temperatură cuprins între 20 ° și 170 °C, ambele tipuri de sfere pierd apă din hidrogelul alginat și mezoporii silicei. La 170 °C, alginatul începe să se descompună și procesul continuă până la 600 °C [37]. Pe curbele DTA, se observă două efecte exotermice puternice în intervalul de temperatură de 400 °-580 °C. Masa rezidului pentru keto@MCM-alg și keto@MCF-APTES-alg a fost de 25,6% și, respectiv, 24,5%, care a constat din 15,9% (masă) silice și 9,7% compuși ce conțin ioni de calciu și sodiu pentru prima probă și 14% și 10,5% pentru cel de-al doilea. Ketoprofenul se topește la 97 °C, este stabil până la aproximativ 170 °C și se descompune total la 376 °C [38, 39]. Deoarece în sferele de silice-alginat conținutul de

ketoprofen este scăzut, efectul său de descompunere termică în intervalul de temperatură de 170 ° -376 °C este greu de observat fiind suprapus cu cel al alginatului, care este într-o cantitate mai mare în probe.

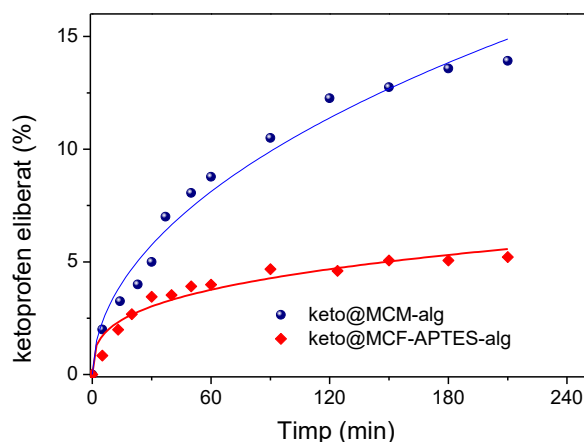


Fig.II.54.Profilele de eliberare a ketoprofenului din probele acoperite cu alginat

Experimentele de eliberare a ketoprofenului din sferele silice-alginat, efectuate în aceleași condiții ca și pentru probele de silice ce conțin medicament, au prezentat cinetici mai slabe pentru silicele acoperite cu alginat în comparație cu suportii de tip silice ce conțin ketoprofen. Datele experimentale de eliberare a medicamentului au fost de asemenea fitate cu funcția Weibull (Fig. II.54) cu coeficientul de corelație de 0,977 și 0,954 pentru probele de keto@MCM-alg și respectiv keto@MCF-APTES-alg. Ca și în cazul eliberării ketoprofenului din suportii de tip silice, parametrul exponențial b al funcției Weibull are valori de 0,514 și 0,321 pentru keto@MCM-alg și respectiv keto@MCF-APTES-alg, corespunzând unei difuzii Fickiane a agentului terapeutic. Pentru ambele tipuri de sfere de alginat, parametrul pre-exponențial a al funcției Weibull are aceeași valoare de 0,0103, deoarece depinde de suprafața prin care are loc difuzia ketoprofenului. Acest lucru poate fi explicat prin contribuția ridicată a alginatului care este în cantități mari și similare în ambele tipuri de sfere de siliciu-alginat ce conțin ketoprofen. Se observă o viteză de eliberare mai mare a ketoprofenului din sfere MCM-alg decât din MCF-APTES-alg, tendința similară fiind observată și pentru probele de silice ce conțin ketoprofen corespunzătoare.

II.6. Compozite pe bază de doxorubicină

Un ultim obiectiv al acestei teze a fost încapsularea doxorubicinei, un agent citostatic utilizat în tratamentul mai multor forme de cancer în compozite anorganice de tip magnetită-aluminosilicat și studiul profilelor de eliberare a agentului terapeutic în fluid biologic ce simulează mediul celulelor tumorale. Pentru compozitele cu doxorubicină s-au ales transportori magnetici de tip aluminosilicați - magnetită: $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{AlMCM-41}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{AlSBA-15}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{AlMCM-41-PEG}$ și o silice de tip SBA-15 funcționalizată cu grupări folat cu rol de agent de direcționare spre celulele tumorale. Doxorubicina a fost adsorbită în mezoporiile materialelor mezoporoase prin aceeași metodă utilizată anterior.

Pentru toate compozitele doxorubicină-matrice mezoporoasă magnetică spectrele FTIR prezintă vibrațiile ce corespund principalelor grupe funcționale ale doxorubicinei suprapuse peste vibrațiile caracteristice transportorilor mezoporoși anorganici.

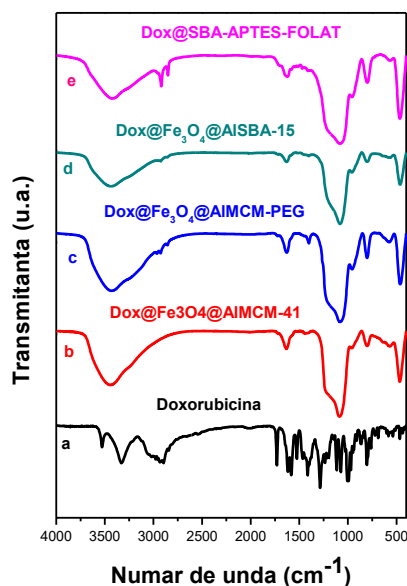


Fig. II.55. Spectrele FTIR ale doxorubicinei și transportorilor cu doxorubicină

Difractogramele de raze X la unghiuri mari (Fig. II.55A) înregistrate pentru materialele ce conțin doxorubicină prezintă doar reflexiile Bragg caracteristice fazei cristaline de magnetită, alături de picul larg de difracție la valori ale $2\theta=20-40^\circ$, caracteristic fazei amorfe de silice. Materialul DOX@Fe₃O₄-AlMCM-41-PEG prezintă o rețea hexagonală de pori cu păstrarea mezocanalelor, caracteristică materialelor de tip MCM-41 (Fig. II.55B)

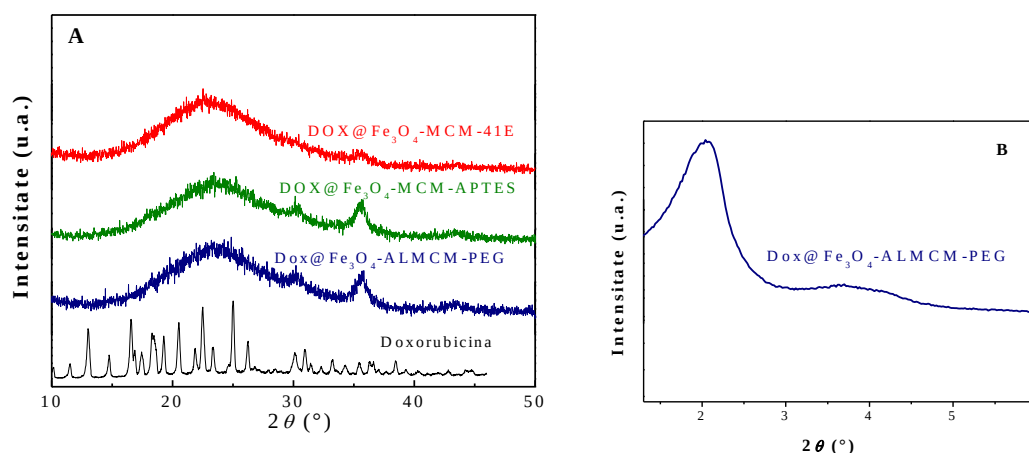


Fig. II.55. Difractogramele de raze X la unghiuri mari pentru probele ce conțin doxorubicină (A) și difractogramele la unghiuri mici a probei DOX@Fe₃O₄-AlMCM-41-PEG (B).

Din izotermele de adsorbție-desorbție ale N₂ înregistrate la 77K s-a observat că porozitatea materialelor ce conțin doxorubicină este mai redusă decât cea a transportorilor corespunzători (Fig. II.56) datorită prezenței moleculelor de agent terapeutic în porii matricei mezoporoase. În tabelul II.15 sunt prezentați comparativ parametrii texturali ai probelor cu doxorubicină și ai transportorilor. Prezența ionilor de aluminiu conferă transportorului un comportament de acid Lewis care determină interacții mai pronunțate cu agentul citostatic, fapt reliefat prin scăderea dimensiunii medii a porilor în cazul materialelor ce conțin doxorubicină în comparație cu cele ale transportorului corespunzător (Tabel II.15).

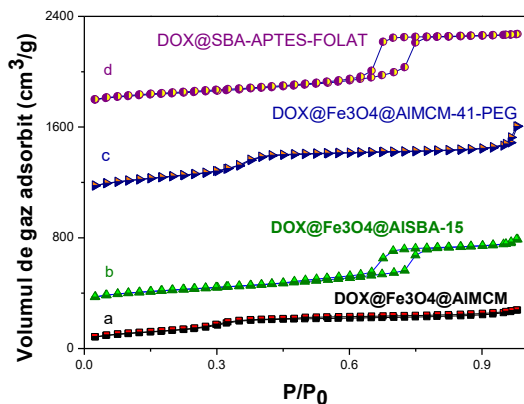


Fig. II.56. Izotemele de adsorpție/desorpție ale N_2 la 77K pentru compozitele cu doxorubicină

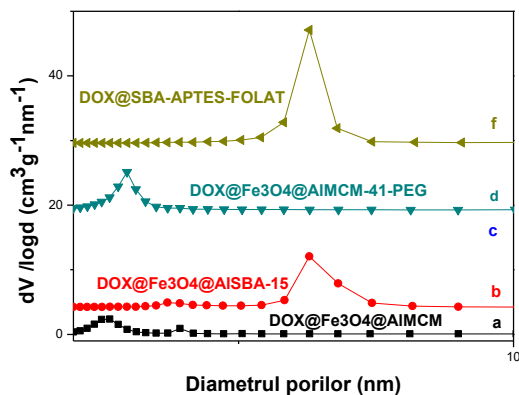


Fig. II.57. Distribuția dimensiunii porilor pentru compozitele cu doxorubicină

Tabelul II.15. Parametrii texturali ai materialelor ce conțin agent terapeutic în comparație cu matricea mezoporoasă magnetică corespunzătoare

Material	Material ce conține doxorubicină			Matrice mezoporoasă magnetică			
	S_{BET} (m^2/g)	V_{pori} (cm^3/g)	d_{BJH} (nm)	S_{BET} (m^2/g)	V_{pori} (cm^3/g)	d_{BJH} (nm)	M_s (emu/g)
DOX@ Fe_3O_4 @AIMCM	497	0,46	2,51	609	0,57	2,66	6,42
DOX@ Fe_3O_4 @AIMCM-PEG	680	0,61 $d < 10$ nm	2,97	852	0,90	2,98	ND*
DOX@ Fe_3O_4 @AISBA-15	469	0,70 $d < 10$ nm	6,29	829	0,88 $d < 10$ nm	6,81	4,21
DOX@SBA-APTES-FOLAT	447	0,90	6,29	472	0,906	6,28	ND*

ND* = nedeterminat

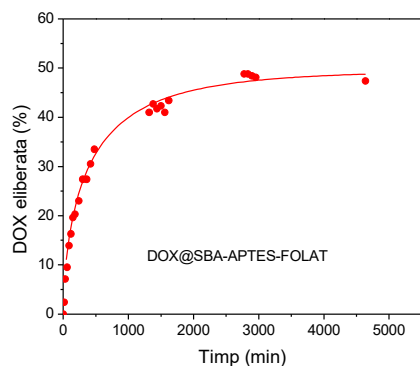


Fig. II.58. Profilele de eliberare ale doxorubicină de pe suportul SBA-APTES-folat

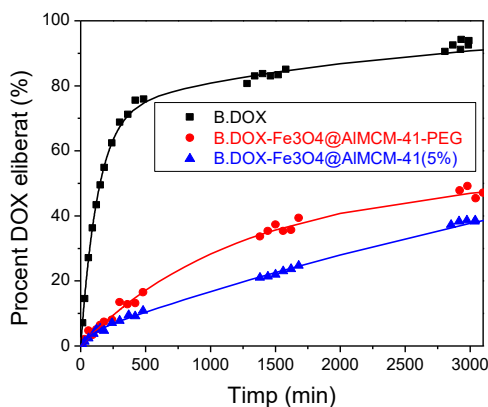


Fig. II.59. Curbele de eliberare ale probelor DOX de pe suporturile Fe_3O_4 @AIMCM-41 și Fe_3O_4 @AIMCM-PEG în comparație cu curba de dizolvare a doxorubicinei

Se poate observa că eliberarea doxorubicinei din Fe_3O_4 @AIMCM-41 (Fig. II.59) este mai lentă decât pentru Fe_3O_4 @MCM-41 explicată prin interacțiuni supramoleculare între suprafața acidă a silicei și agentul citostatic cu caracter bazic. Acest lucru este benefic, conducând la o scădere a efectelor secundare cauzate de eliberarea agentului citostatic în afara celulelor canceroase și o creștere a eficienței eliberării în celulele bolnave.

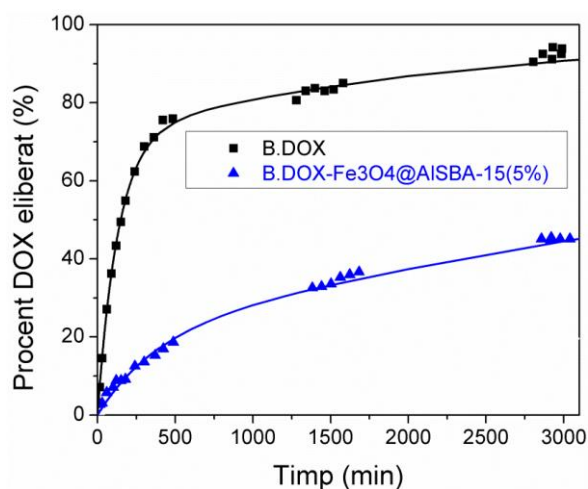


Fig. II.60. Curba de eliberare a DOX de pe suportul Fe₃O₄@AISBA-15

Datorită unei cinetici de eliberare bune a DOX de pe suportul Fe₃O₄@AlMCM-41, s-a ales efectuarea sintezei unui material de același tip, ce prezintă lanțuri polimerice de tip polietilenglicol (PEG). Acestea au rolul de a ținti pasiv celulele canceroase și de a asigura o mai bună dispersie a nanoparticulelor. Materialul rezultat după adsorbția agentului citostatic a fost denumit, DOX-Fe₃O₄@AlMCM-41-PEG, iar profilul de eliberare al acestuia este prezentat comparativ cu cel DOX@Fe₃O₄@AlMCM-41 în figura II.59. Se poate observa o creștere a vitezei de eliberare a agentului terapeutic ca urmare a atașării lanțurilor polimerice, însă acest efect nu este foarte pronunțat. Ca atare, suportul Fe₃O₄@AlMCM-41-PEG este un transportor ce se poate utiliza pentru eliberarea vectorizată a medicamentului anticancerigen, prezentând atât țintire activă prin proprietățile magnetice ale miezului de magnetită, cât și pasivă datorită lanțurilor PEG. Se observă că din proba DOX@Fe₃O₄@AlMCM-41-PEG, procentul total de medicament eliberat este mai ridicat decât în cazul transportorului DOX@Fe₃O₄@AlMCM-41.

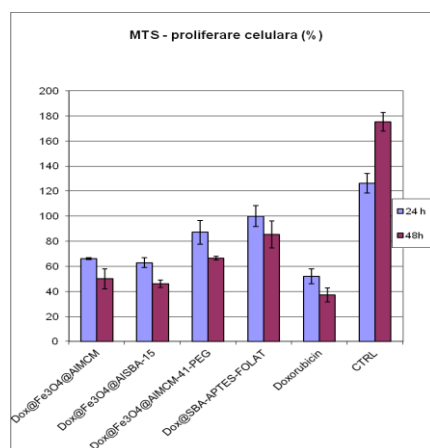


Fig. II.61. Teste MTS pentru doxorubicină și transportori magnetită-aluminosilicați cu doxorubicină

Toxicitatea probelor cu doxorubicină a fost evaluată pe o linie de limfocite umane sănătoase prin utilizarea testului de proliferare celulară a soluției CellTiter 96R Aqueous One (MTS, Promega) [46]. Citotoxicitatea a fost evaluată utilizând o analiză standardizată bazată pe producerea formazanului colorat în celule metabolice active. După 24 ore și 48 de ore expunerea la 5 μg / ml DOX sau cantitatea echivalentă de agent citostatic adsorbită în probele cu medicamente. Incapsularea doxorubicinei în mezoporii purtători de magnetit-aluminosilicat sau SBA-APTES-FOLATE a determinat o creștere a viabilității celulare în comparație cu soluția apoasă de medicament, în aceeași concentrație în mediul celular.

Concluzii

În cadrul tezei de doctorat s-au sintetizat și caracterizat mai multe materiale mezostructurate

anorganice: compozite silice-dioxid de ceriu, silice pură și funcționalizată cu grupări aminopropil și folat, aluminosilicați, compozite de tip magnetită acoperită cu aluminosilicați de tip AlMCM-41 și AISBA-15.

Compozitele silice-dioxid de ceriu au fost obținute prin două metode de sinteză. Prima a constat în obținerea mai întâi a nanoparticule de oxid de ceriu prin metoda hidrotermală în prezență de CTAB drept stabilizator, izolarea și apoi acoperirea acestora cu silice de tip MCM-41. Cea de a doua metodă a constat în obținerea compozitelor într-o singură etapă, în mediu bazic, în prezență de CTAB, ca agent de direcționare a structurii, prin metoda sol-gel asistată de un tratament hidrotermal care a condus atât la formarea unei mezofaze cu rețea ordonată de pori caracteristică silicei de tip MCM-41, cât și la cristalizarea fazei de oxid de ceriu cu structură de tip fluorit și simetrie cubică. Prin cea de a doua metodă s-au sintetizat două compozite cu conținut diferit de oxid de ceriu, de 10%(mol), MCM-CeO₂(1), respectiv 20%(mol), MCM-CeO₂(2), față de silice. Îndepărtarea surfactantului în cazul tuturor compozitelor silice-oxid de ceriu s-a realizat prin calcinare la 550°C/5h. Investigarea prin TEM a evidențiat formarea prin cea de a doua metodă a silicei mezostructurate acoperită cu nanoparticule de circa 5 nm de oxid de ceriu.

Compozitele silice-oxid de ceriu de tip MCM-41, cu rețea de pori hexagonală de pori, au fost utilizate pentru prima dată drept transportori în sisteme cu eliberare controlată de substanțe biologice active, comportamentul acestora fiind comparat cu cel al silicei MCM-41, aluminosilicatului AlMCM-41 și silicei MCF.

Pentru proiectarea unor sisteme cu eliberare țintită de agent citostatic s-au sintetizat trei materiale compozite mezoporoase cu comportament superparamagnetic prin acoperirea nanoparticulelor de magnetită, obținute prin descompunerea tris-acetilacetonato Fe(III), cu aluminosilicați de tip AlMCM-41 și AISBA-15. Pentru o acumulare pasivă în țesutul tumoral, nanoparticulele de magnetită s-au acoperit cu aluminosilicat funcționalizat cu grupări de tip polietilenglicol și de asemenea s-a studiat comportamentul unui transportor de tip SBA-APTES-FOLAT.

Atât transportorii sintetizați, cât și materialele care conțin substanțe biologice active au fost caracterizate prin tehnici variate de investigare: difracție de raze X la unghiuri mari și mici, spectroscopie FTIR, izoterme de adsorbție-desorbție a azotului înregistrate la 77 K, microscopie electronică de baleiaj și în transmisie etc.

Prin metoda post-sinteză s-au obținut două tipuri de silice mezoporoasă funcționalizată cu grupări aminopropil, care au fost angajate ca transportori pentru ketoprofen. Acești suporti funcționalizați au condus la o cinetică mai mică de eliberare a ketoprofenului decât în cazul silicei pure datorită interacțiunilor acid-bază dintre moleculele de medicament și transportor, care sunt mai puternice decât legăturile van der Waals și legăturile de hidrogen formate între silicea pură și ketoprofen.

Un alt obiectiv al tezei de doctorat a fost proiectarea unor sisteme cu eliberare controlată de antibiotice pe bază de transportori anorganici de tip MCM-41: silice, compozite silice-dioxid de ceriu, aluminosilicați. S-au ales ca molecule model doxicilina și oxitetraciclina, din clasa tetraciclinelor, care sunt substanțe cu o solubilitate ridicată în apă. Adsorbția acestora în mezoporiile transportorilor s-a făcut prin metoda impregnării prin umectare incipientă. Difracția de raze X a demonstrat că moleculele de antibiotic au fost adsorbite în mezopori în stare amorfă, iar izotermele de adsorbție-desorbție ale materialelor ce conțin molecule de antibiotic au evidențiat scăderea porozității față de cea a transportorilor corespunzători, cât și a diametrului mediu al porilor. Evaluarea activității microbiene a demonstrat că adsorbția antibioticelor în mezoporiile transportorilor analizați nu influențează nu afectează activitatea bactericidă a acestora.

Determinarea profilelor de eliberare *in vitro* ale antibioticelor din sistemele cu eliberare controlată proiectate a arătat că dintre transportorii mezoporoși anorganici testați, compozitul MCM-CeO₂ (1) prezintă cea mai bună cinetică de eliberare, având viteza de eliberare cea mai mică.

De asemenea, introducerea atomilor de aluminiu în rețeaua silicei are ca efect creșterea acidității Lewis și scăderea vitezei de eliberare a antibioticului. Totodată, prezența unei cantități mai mari de antibiotic în mezoporiile transportorului de tip MCM-41 conduce la o viteză de eliberare mai lentă. Datele experimentale ale profilelor de eliberare a doxiciclinei, respectiv a oxitetraciclinei din mezoporiile transportorilor anorganici au fost fitate cu funcția Weibull, care are doi parametri, a

și *b*. Deoarece parametrul *b* al funcției Weibull a avut valori mai mici de 0,75, s-a putut concluziona că mecanismul de difuziune a ambelor antibiotice este fickian.

De asemenea, în cadrul acestei teze de doctorat, s-au obținut compozite pe bază de ketoprofen ce conțin MCM-41 și MCF atât pure, cât și funcționalizate cu grupări APTES, aluminosilicat și MCM-CeO₂ (1). Cea mai lentă cinetică de eliberare a ketoprofenului în fluid intestinal simulat, soluție tampon de fosfat salin, pH=7,4, din mezoporii unui transportor de tip silice fost obținută pentru materialul keto@MCF-APTES.

Două dintre compozite keto@MCM-41 și keto@MCF-APTES au fost selecționate pentru obținerea unor sisteme mai complexe prin încapsularea compozitelor de tip silice-ketoprofen în sfere de alginat prin tehnica gelării ionotropice. Analiza SEM a evidențiat formarea sferelor de alginat în interiorul cărora se află particulele de silice mezoporoasă în care a fost adsorbit ketoprofenul, precum și prezența în interiorul polimerului a ionilor de calciu și formarea de cristale de clorură de calciu pe suprafața sferelor de alginat. Profilele de eliberare a ketoprofenului din sferele silice-alginat au arătat o cinetică mai lentă, iar keto@MCF-APTES-alg a înregistrat viteza de eliberare cea mai lentă, ceea ce demonstrează că utilizarea alginatului în proiectare de astfel de sisteme cu eliberare controlată este benefică pentru agenții terapeutici cu efecte secundare negative la nivelul stomacului. Se știe că alginatul este insolubil în mediu acid, astfel ketoprofenul poate atinge tractul intestinal unde este eliberat într-un mod controlat.

Un ultim obiectiv al tezei de doctorat a fost încapsularea doxorubicinei, un agent citostatic utilizat în tratarea mai multor forme de cancer în compozite anorganice de tip magnetită-aluminosilicat. Profilele de eliberare a agentului terapeutic au fost determinate în fluid biologic ce simulează mediul celulelor tumorale, soluția tampon de fosfat, pH 5,7. S-a observat o eficiență ridicată de încapsulare a agentului citostatic, desorbția acestuia de pe transportorul magnetic având loc foarte lent. Prezența aluminiului în matricea silicei a condus la o încapsulare eficientă a doxorubicinei, care are caracter bazic, prin interacțiuni de tip acid-bază Lewis. DOX@Fe₃O₄@AlMCM-PEG a avut și cea mai lentă cinetică de eliberare.

Testele *in vitro* pe linie celulară umană de limfocite sănătoase a doxorubicinei încapsulate în transportorii de tip magnetită-aluminosilicat și SBA-APTES-FOLAT au demonstrat o diminuare a toxicității și o viabilitate celulară mai ridicată față de cea a soluției apoase de doxorubicină.

Contribuții originale

Pentru prima dată s-au testat compozite anorganice silice-dioxid de ceriu de tip MCM-41 drept transportori în sisteme cu eliberare controlată de substanțe biologice active. Astfel proprietățile antioxidante ale oxidului de ceriu se combină cu proprietățile adsorbante bune ale silicei mezostructurate în scopul obținerii de transportori pentru sisteme cu eliberare controlată de principii farmaceutice active. În cadrul acestei teze de doctorat s-au obținut sisteme cu eliberare controlată de doxicilină pe bază de transportori de tip silice-oxid de ceriu care au fost comparate cu materialele obținute în aceleași condiții prin adsorbția doxiciclinei în mezoporii silicei de tip MCM-41. De asemenea, s-au obținut sisteme cu eliberare controlată de oxitettraciclină pe bază de transportori anorganici: silice de tip MCM-41, compozite silice-oxid de ceriu cu conținut diferit de oxid de ceriu (10% și 20% mol), AlMCM-41 și MCM-48. S-a studiat influența prezenței nanoparticulelor de oxid de ceriu sau a atomilor de aluminiu din rețeaua silicei de tip MCM-41 asupra profilelor de eliberare *in vitro* a celor două medicamente. Un alt element de noutate al acestei teze este proiectarea și testarea unor transportori de tip silice mezoporoasă încapsulați în sfere de alginat pentru protecție gastrică, deoarece ketoprofenul are ca efect secundar, ulcerarea gastrică, dezvoltarea sistemului fiind capabilă să elibereze medicamentul în tractul intestinal. O altă contribuție originală a acestei teze de doctorat a fost obținerea și caracterizarea unor sisteme cu eliberare țintită de doxorubicină. În acest caz, transportorii angajați pentru încapsularea doxorubicinei au fost magnetită acoperită cu aluminosilicat mezoporos, prezența aluminiului în rețeaua silicei favorizând o încapsulare mai eficientă a agentului citostatic datorită interacțiilor mai puternice de tip acid-bază Lewis între suport și substanța biologică activă.

Perspective

- ✓ Determinarea efectelor la nivel celular a transportorilor de tip silice mezoporoasă-dioxid de ceriu și a proprietăților antioxidante a compozitelor propuse atât *in vitro*, cât și la nivel celular.
- ✓ Proiectarea de sisteme cu eliberare țintită de agenți citostatici care utilizează drept transportori compozite de tip magnetită-aluminosilicați funcționalizați.
- ✓ Continuarea testelor de proliferare și moarte celulară pe linii standardizate de celule tumorale pentru sistemele cu eliberare țintită de doxorubicină sintetizate.

Lucrări publicate în jurnale ISI

- D. Berger, S. Nastase, R.A. Mitran, M. Petrescu, E. Vasile, C. Matei, T. Negreanu-Pirjol, *Mesostructured silica and aluminosilicate carriers for oxytetracycline delivery systems*, International Journal of Pharmaceutics 510 (2016) 524-531 (FI=3.649)
- M. Petrescu, R.A. Mitran, C. Matei, D. Berger, *Mesoporous silica-ceria composites as carriers for drug delivery systems*, Revue Roumaine de Chimie, 2016, 61(6-7), 557-563 (FI=0.246)
- M. Petrescu, R. A. Mitran, A.M. Luchian, C. Matei, D. Berger, *Mesoporous ceria-silica composites as carriers for doxycycline*, UPB Sci Bull., Series B, 77, Iss 3 (2015)13-24 (ISSN: 1454-2331)
- M. Petrescu, R.A. Mitran, C. Matei, M. Radulescu, D. Berger, *Silica-Alginate Composites for Intestinal Ketoprofen Delivery*, Revista de Chimie (în curs de publicare).

Lucrări prezentate la conferințe

- ❖ M. Petrescu, R.A. Mitran, C. Matei, D. Berger, *Mesoporous silica-ceria composites as carriers for drug delivery systems*, Zilele Universității "Alexandru Ioan Cuza" din Iași, Iași, 2015
- ❖ M. Petrescu, R.A. Mitran, C. Matei, D. Berger, *Studies on mesoporous silica as carriers for ketoprofen*, PRIOCHEM XII – 2016, secțiunea a 3-a – Materiale multifuncționale și nanocompozite

BIBLIOGRAFIE

- [1] M. Vallet-Regí, F. Balas, and D. Arcos, *Mesoporous materials for drug delivery*, Angew. Chemie - Int. Ed., 46(40), **2007**, 7548–7558,
- [2] R. C. S. Azevedo, R. G. Sousa, W. A. A. Macedo, E. M. B. Sousa, *Combining mesoporous silica–magnetite and thermally-sensitive polymers for applications in hyperthermia*, J Sol-Gel Sci Technol, **72** (2), **2014**, 208-218
- [3] R.-A. Mitran, D. Berger, L. Băjenaru, S. Năstase, C. Andronescu, C. Matei, *Azobenzene functionalized mesoporous AlMCM-41-type support for drug release applications*, cent.eur.j.chem., **12** (7), **2014**, 788-795
- [4] R. Liang, M. Wei, D. G. Evans, X. Duan, *Inorganic nanomaterials for bioimaging, targeted drug delivery and therapeutics*, Chemical Communications, 50, **2014**, 14071-14081
- [5] R.-A. Mitran, S. Nastase, C. Matei, D. Berger, *Tailoring the dissolution rate enhancement of aminogluthethimide by functionalization of MCM-41 silica: a hydrogen bonding propensity approach*, RSC Advances, **5** (4), **2015**, 2592-2601
- [6] D. Schubert, R. Dargusch, J. Raitano, S.W. Chan, *Cerium and yttrium oxide nanoparticles are neuroprotective*, Biochem. Biophys. Res. Com, 42, **2006**, 86–91,
- [7] I. Celardo, J.Z. Pedersen, E. Traversa, L. Ghibelli, *Nanoscale*, 3, **2011**, 1411-1420
- [8] L. Kong, X. Cai, X. H. Zhou, L. L. Wong, A. S. Karakoti, S. Seal, J. F. McGinnis, *Nanoceria extend photoreceptor cell lifespan in tubby mice by modulation of apoptosis/survival signaling pathways*, Neurobiol Dis., 42, **2011**, 514-523,

- [9] J. L. Niu, A. Azfer, L. M. Rogers, X. H. Wang, P. E. Kolattukudy, *Cardioprotective effects of cerium oxide nanoparticles in a transgenic murine model of cardiomyopathy*, Cardiovasc. Res., 73, **2007**, 549–559
- [10] C. K. Kim, T. Kim, I.-Y. Choi, M. Soh, Dg Kim, Y.-Ju Kim, H. Jang, H-S. Yang, J. Y. Kim, H.K. Park, S. P. Park, S. Park, T. Yu. B.-W. Yoon, S.-H. Lee, T. wan Hyeon, *Ceria nanoparticles that can protect against ischemic stroke*, Angew. Chem. Int. Ed., 51, **2012**, 11039-11043,
- [11] A. Hayat, D. Andreescu, G. Bulbul, S. Andreescu, *Redox reactivity of cerium oxide nanoparticles against dopamine*, J. Coll. Inter. Sci, 418, **2014**, 240–245
- [12] H. Iwasaki, H. Inoue, Y. Mitsuk, A. Badran, S. Ikegaya, T. Ueda, *Doxycycline induces apoptosis by way of caspase-3 activation with inhibition of matrix metalloproteinase in human T-lymphoblastic leukemia CCRF-CEM cells*, Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 140 (6), **2002**, 382-386
- [13] W. C. M. Duivenvoorden, S. V. Popović, Š. Lhoták, E. Seidlitz, H. W. Hirte, R. G. Tozer, G. Singh, *Doxycycline Decreases Tumor Burden in a Bone Metastasis Model of Human Breast Cancer*, Cancer Research, 62 (6), **2002**, 1588-1591
- [14] N. Holmes, P. Charles, *Safety and efficacy review of doxycycline*, Clinical Medicine: Therapeutics, 1, **2009**, 471–482
- [15] E.C. Perreira-Maia, P.P. Silva, W.B. De Almeida, H.F. Dos Santos, B.L. Marcial, R. Ruggeiro, W. Guerra, *Tetracyclines and glycylclines: An overview*, Quimica Nova, 33, **2010**, 700-706,
- [16] K. Chatterjee, J. Zhang, N.Honbo, J. S. Karliner, *Doxorubicin Cardiomyopathy*, Cardiology, 115, **2010**, 155-162
- [17] F. Maseras, K.Morokuma, *IMOMM: A new integrated ab initio + molecular mechanics geometry optimization scheme of equilibrium structures and transition states* , J.Comput.Chem, 16 (9), **1995**, 1170-1179
- [18] J. R. Shoemaker, L. W. Burggraf, M. S. Gordon, *An ab initio cluster study of the structure of the Si(001) surface*, J. Chem. Phys. A, 112, **2000**, 2994
- [19] J.R.Shoemaker, L.W.Burggraf, M.S.Gordon, J. Phys. Chem. A, 103, **1999**, 3245-51
- [20] C. H. Choi, M. S. Gordon, J.Am.Chem.Soc, 121, **1999**, 11311-7
- [21] Y. Jung, C. H. Choi, M. S. Gordon, J. Chem. Phys. B, 105(18), **2001**, 4039-44
- [22] C. H. Choi, D.-J. Liu, J. W. Evans, M. S. Gordon, *Passive and Active Oxidation of Si(100) by Atomic Oxygen: A Theoretical Study of Possible Reaction Mechanisms*, J. Am. Chem. Soc, 124 (29), **2002**, 8730-8740
- [23] Y. Jung, Y. Akinaga, K. D. Jordan, M. S. Gordon, Theoret. Chem. Acc, 109, **2003**, 268-73
- [24] C. H. Choi, M. S. Gordon, J. Am. Chem. Soc, 124, **2002**, 6162
- [25] Jan H. Jensen, *Molecular Modeling Basics*, CRC Press, Taylor and Francis Group, ISBN 978-1-4200-7527-4, **2010**, 25-76
- [26] M. R. C. Marques, R. Loebenberg, M. Almukainzi, *Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing*, Dissolution Technologies, 18(3), **2011**, 15-28,
- [27] Wan, Y., Zhao, D. Chem. Rev. 107, **2007**, 2821
- [28] Jia. L. J., Shen. J. Y., Li. Z.Y., Zhang. D.R., Zhang. Q., Lin. G.P., Zheng. D.D., Tian. X.N., *In vitro and in vivo evaluation of paclitaxel-loaded mesoporous silica nanoparticles with three pore sizes*, Int. J. Pharm, 445, **2013**, 12–19
- [29] Martínez. L., Villalobos. R., Sánchez. M., Cruz. J., Ganem. A., Melgoza. L.M., *Monte Carlo simulations for the study of drug release from cylindrical matrix systems with an inert nucleus*, Int. J. Pharm. 369, **2009**, 38–46.
- [30] Nastase. S., Bajenaru. L., Matei. C., Mitran. R.A., Berger. D., *Ordered mesoporous silica and aluminosilicate-type matrix for amikacin delivery systems*, Microporous Mesoporous Mater. 182, **2013**, 32–39

- [31] D. Berger, L. Băjenaru, S. Năstase, R.A. Mitran, C. Munteanu, C. Matei, *Influence of structural, textural and surface properties of mesostructured silica and aluminosilicate carriers on aminoglycoside uptake and in vitro delivery*, Microporous and Mesoporous Materials, 206, **2015**, 150-160
- [32] R. A. Mitran, S. Nastase, C. Stan, A. I. Iorgu, C. Matei, D. Berger, *Doxycycline encapsulation studies into mesoporous SBA-15 silica type carriers and its in vitro release*, 14th International Multidisciplinary Scientific GeoConference on Nano, Bio and Green: Technologies for Sustainable Future, 1, **2014**, 53-60.
- [33] R.A. Mitran, S. Nastase, L. Băjenaru, C. Matei, D. Berger, *Mesostructured Aluminosilicates As Carriers For Doxycycline-Based Drug Delivery Systems*, 14th International Multidisciplinary Scientific GeoConference on Nano, Bio and Green: Technologies for Sustainable Future, 1, **2014**, 113-120
- [34] R. Injac, V. Djordjevic-Milic, B. Srdjenovic, *Thermostability Testing and Degradation Profiles of Doxycycline in Bulk, Tablets, and Capsules by HPLC*, Journal of Chromatographic Science, 45 (9), **2007**, 623-628
- [35] K. Kosmidis, P. Argyrakis, P. Machera, *Fractal kinetics in drug release from finite fractal matrices*, The Journal of Chemical Physics, 119 (12), **2003**, 6373-6377
- [36] V. Papadopoulou, K. Kosmidis, M. Vlachou, P. Macheras, *On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms*, International Journal of Pharmaceutics, 309 (1-2), **2006**, 44-50
- [37] R. A. Mitran, S. Nastase, L. Băjenaru, C. Matei, D. Berger, *Mesostructured Aluminosilicates As Carriers For Doxycycline-Based Drug Delivery Systems*, 14th International Multidisciplinary Scientific GeoConference on Nano, Bio and Green: Technologies for Sustainable Future, 1, **2014**, 113-120
- [38] M. Petrescu, R. A. Mitran, A.M. Luchian, C. Matei, D. Berger, *Mesoporous ceria-silica composites as carriers for doxycycline*, UPB Sci Bull., Series B, 77, Iss 3, **2015**, 13-24
- [39] Doi, A.M., Stokof, M.K., *The kinetics of oxytetracycline degradation in deionized water under varying temperature pH, light, substrate, and organic matter.*, J.Aquat. Anim. Health 12, **2001**, 246-253
- [40] Janssen, A.H., Koster, A.J., de Jong, K.P., *On the shape of the mesopores in zeolite Y: a three-dimensional transmission electron microscopy study combined with texture analysis*, J. Phys. Chem. B 106, **2002**, 11905-11909
- [41] M. Petrescu, R.A. Mitran, C. Matei, D. Berger, *Mesoporous silica-ceria composites as carriers for drug delivery systems*, Revue Roumaine de Chimie, 61(6-7), **2016**, 557-563
- [42] Martínez, L., Villalobos, R., Sánchez, M., Cruz, J., Ganem, A., Melgoza, L.K., *Monte Carlo simulations for the study of drug release from cylindrical matrix systems with an inert nucleus*, Int. J. Pharm., 369, **2009**, 38-46
- [43] Papadopoulou, V., Kosmidis, K., Vlachou, M., Macheras, P., *On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanism*, Int. J. Pharm., 309, **2006**, 44-50
- [44] D. Berger, S. Nastase, R.A. Mitran, M. Petrescu, E. Vasile, C. Matei, T. Negreanu-Pirjol, *Mesostructured silica and aluminosilicate carriers for oxytetracycline delivery systems*, International Journal of Pharmaceutics, 510, **2016**, 524-531
- [45] R. A. Mitran, D. Berger, C. Munteanu, C. Matei, *Evaluation of different Mesoporous Silica Supports for Energy Storage in Shape-Stabilized Phase Change Materials with Dual Thermal Responses*, J. Phys. Chem. C., 119, **2015**, 15177-15184
- [46] Popa, A. C., Stan, G. E., Enculescu, M., et al. *Superior biofunctionality of dental implant fixtures uniformly coated with durable bioglass films by magnetron sputtering*, Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 51, **2015**, 313-327
- [47] Popa, A. C., Stan, G. E., Besleaga, C., et al., *Submicrometer Hollow Bioglass Cones Deposited by Radio Frequency Magnetron Sputtering: Formation Mechanism, Properties, and Prospective Biomedical Applications*, Acs Applied Materials & Interfaces 8 (7), **2016**, 4357-4367