



Universitatea POLITEHNICA din Bucuresti
Facultatea de Chimie Aplicata si Stiinta Materialelor
Dep/ Stiinta si Ingineria Materialelor Oxidice si Nanomateriale



Sisteme cu eliberare controlată a biosubstanțelor active

**conf.dr.ing. Anton
FICAI**

Evaluare

a) Activitățile evaluate și ponderea fiecăreia

- 50% în timpul anului și 50% examen
 - Activitate individuală (referat) 20% din nota finală
 - Activitate practică (laborator) 30% din nota finală
 - **Examen final (scris)** 50% din nota finală

b) Cerințele minimale pentru promovare:

- Parcurgerea tuturor lucrărilor de laborator;
- Obținerea a 50% din punctajul pentru laborator;
- Obținerea a 50% din examenul final.
- Obținerea a 50% din punctajul total;

c) Calculul notei finale: prin rotunjirea punctajului final in favoarea studentului:

- ≤ 44 puncte $\rightarrow 4$, 45-54 puncte $\rightarrow 5$, 55-64 puncte $\rightarrow 6$, 65-74 puncte $\rightarrow 7$, 75-84 puncte $\rightarrow 8$, 85-94 puncte $\rightarrow 9$, 95-100 puncte $\rightarrow 10$

Date de contact

- Anton FICAI: 021 402 3852
anton.ficai@upb.ro
- Email grup (maxim 1mail/grupa sau fișier format text cu emailurile tuturor studenților)

Cerințe laborator

- **Prezenta obligatorie;**
- Recuperări justificate;
- **Colocviu laborator** (50% din nota de laborator);
- Cerințe suplimentare vor fi prezentate la laborator.

Cerințe referat

- **Referat in tematica cursului:** sisteme cu eliberare controlata de principii active, medicamentoase;
- Nu se accepta referat fără bibliografie; nu se accepta referate de pe pagini de referate (referate.com; regielive.com, etc);
- 10000 cuvinte; minim 100 referinte bibliografice preferabil din ultimii 3-5 ani; TNR 12;
- Se transmite pe email la adresa anton.ficai@upb.ro;
- La subiect trebuie sa apară: **referat FIM 2016-2017** altfel nu se ia in calcul (se recomanda a se lua cu COPY/PASTE);
- **Termen de predare:** 20.12.2016.

Cerințe examen

- **Bibliografie:**
 - Notele de curs;
 - Prezentările PPT;
 - Referat obligatoriu;
 - Alte materiale indicate in cursul semestrului.
- **Structura si sistemul de notare**
 - 1 subiect de sinteza **20pct**
 - 1 subiect la alegere (referatul predat in decembrie) **10pct**
 - 10 – 20 subiecte grila **20pct**

TOTAL: 50pct
- **Durata examen:** max. 2h

Structura cursului

- Introducere
- Notiuni de cinetica chimica
- Sisteme de eliberare controlata naturale
 - Sistemul respirator
 - Fertilizanti
- Sisteme de eliberare controlate
 - DDS pe baza de silice mezoporoasa
 - DDS pe baza de zeoliti
 - DDS pe baza de ferite
 - DDS pe baza de materiale compozite
 - DDS implantabile pentru tratamentul tesutului osos (osteoporoza, cancer osos, etc)
 - DDS cu administrare orala

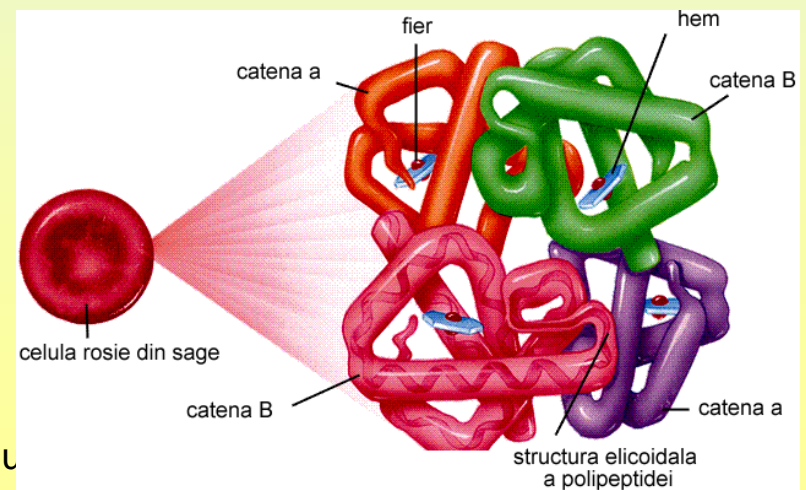
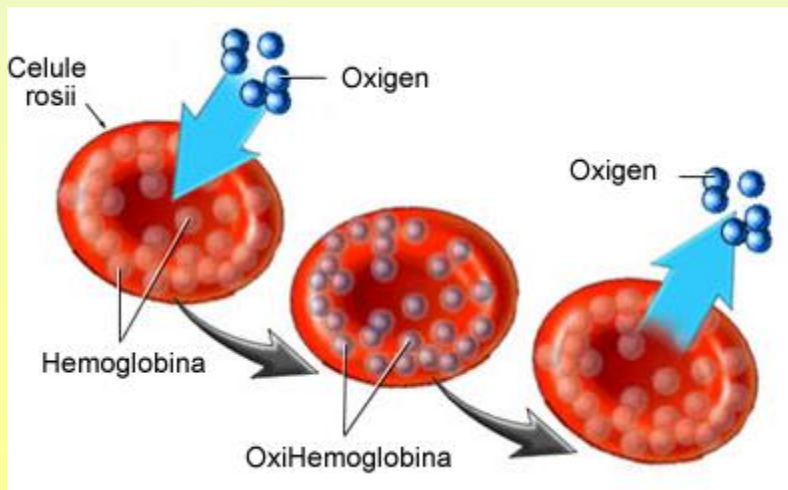
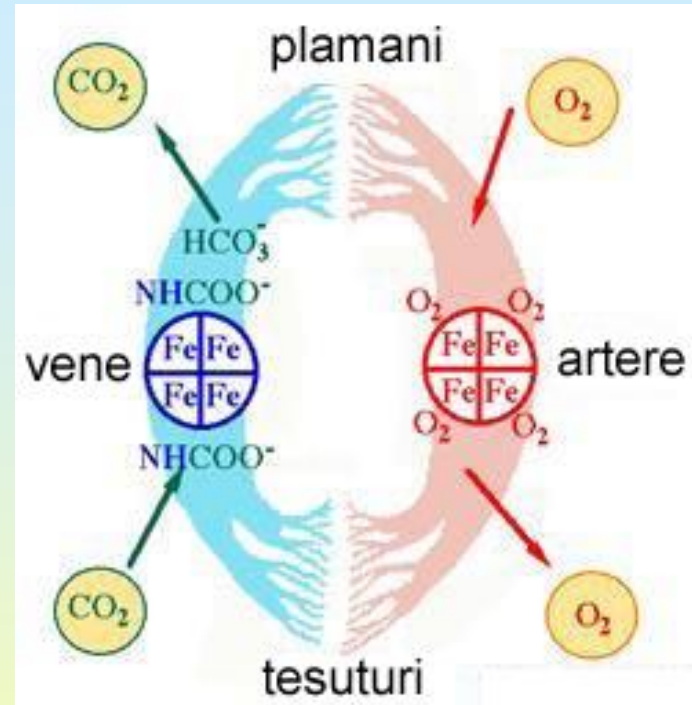
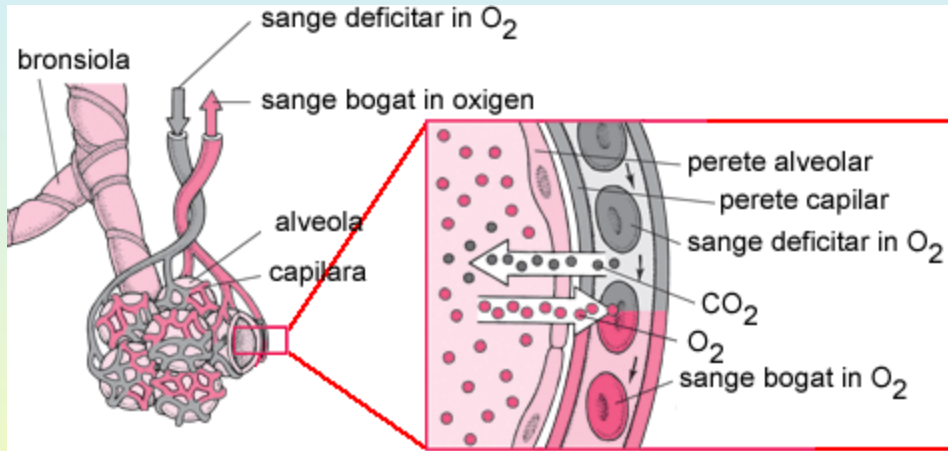
Sisteme cu eliberare controlata - clasificare

După natura acestora:

- DDS naturale sunt implicate in procese vitale precum:
 - Respirația;
 - Transportul nutrienților;
 - Transportul produșilor de degradare;
 - Transpirația.
- DDS artificiale:
 - **Sisteme de eliberare medicamente;**
 - Sisteme de eliberare fertilizați;
 - Sisteme de eliberare antidăunători;
 - Sisteme de eliberare substanțe odorizante.

Sisteme cu eliberare controlata - importanta

- Respiratia



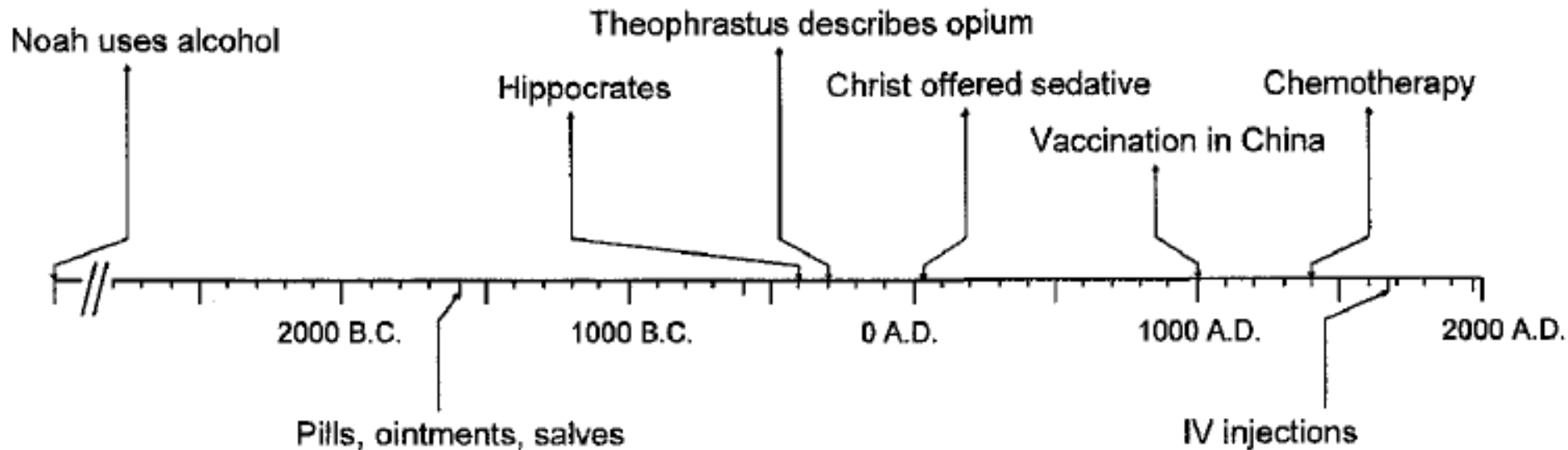
ntrodu

Sisteme cu eliberare controlata - importanta

- Sisteme artificiale – fertilizanți artificiali



Scurt istoric al dezvoltării “medicamentelor”



Rute uzuale de administrare a medicamentelor

| Ruta de administrare | Exemple | Avantaje | Dezavantaje |
|--|--------------------------------|--|---|
| Administrare (injectie) intravenoasa (<i>iv</i>) | Antibiotice | Biodisponibilitate maxima | Disconfort pentru pacienti; necesita prsonal specializat pentru administrare; exista riscul supradozajelor si a infectiilor |
| Infuzie intravenoasa | Heparina pentru anti-cuagulare | Biodisponibilitate maxima | Necesita spitalizare; risc de infectii |
| Administrare intramusculara (<i>im</i>) | Insulina pentru diabetici | De obicei biodisponibilitate maxima | Disconfort pentru pacienti |
| Administrare orala | Diverse medicamente | Convenabil, nu necesita personal specializat pentru administrare | Degradarea medicamentelor înainte de absorbtie; absorbtie limitata pentru multe medicamente |

Rute uzuale de administrare a medicamentelor

| Ruta de administrare | Exemple | Avantaje | Dezavantaje |
|---|--|--|---|
| Administrare bucala sau sublinguala | Nitroglicerina pentru tratarea anginei | Elimina metabolismul primar in ficat; nu necesita personal specializat pentru administrare | Limitat numai pentru agentii lipofili cu activitate mare |
| Administrare oftalmica | Pilocarpina pentru tratamentul glaucomului | Eliberare locala; nu necesita personal specializat pentru administrare | Disconfort pentru unii dintre pacienti; necesita administrare frecventa |
| Administrare topica, locala | Unsoare/gel cu antibiotic | Eliberare locala; nu necesita personal specializat pt administrare | Limitat la substante cu actiune locala |
| Administrare (injectie) intra-arteriala | - | Control loco-regional al eliberarii | Risc mare |

Rute uzuale de administrare a medicamentelor

| | | | |
|-------------------------------------|--|---|---|
| Rectal | | Se evita metabolismul primar la nivelul ficatului; nu necesita personal specializat pentru administrare | Disconfort pentru unii pacienți |
| Administrare transdermica | Plasturi transdermici pt nitroglicerina, nicotina, ... | Eliberare continua, nu necesita personal specializat pentru administrare | Iritații la nivelul pielii; administrare limitata in cazul substanțelor lipofile si activitate mare |
| Administrare vaginala | Spermicide | Nu necesita personal specializat pentru administrare | Pot apărea probleme de acceptare in cazul unor paciente |
| Administrare (injecție) intratecala | - | Eliberare directa la nivelul creierului | Penetrare limitata in țesutul creierului |

Sisteme cu eliberare controlata – DDS

Sisteme cu eliberare controlata - definiție

Un DDS **IDEAL**:

- Asigura eliberarea substanței active la o viteză dictată de nevoile țesutului/organismului pe perioada necesară de timp;
- Asigura eliberarea substanței active strict în zona de interes;
- Suportul care asigură eliberarea controlată este degradat și nu induce efecte secundare adverse, eventual este chiar benefic.

Sisteme cu eliberare controlata - definiție

Un DDS **REAL**:

- Asigura eliberarea substanței active la o viteză predeterminată asigurând o concentrație / un nivel constant, în domeniul terapeutic activ;
- Există premisele dezvoltării de DDS cu control ulterior de viteză de eliberare;
- Asigura eliberarea substanței active în zona de interes (și în vecinătatea imediată a acesteia);
- Sistemele cu eliberare dirijată/țintită utilizează purtători care permit eliberarea țintită către anumite tipuri de celule.

Sisteme cu eliberare controlata - clasificare

După natura substratului:

- Sisteme de eliberare polimerice;
 - Naturali
 - Colagen (COL), chitosan (CS), celuloza, etc.
 - Sintetici
 - PLA, PLGA, PVA, PU, etc.
- Sisteme de eliberare anorganice:
 - Silice mezoporoasa
 - Zeoliti
 - Ceramicile fosfatice
 - Magnetita
- Sisteme de eliberare compozite
 - COL/HA; COL/HA/antibiotice; COL/HA/citostatice; CS/HA/Med
- Sisteme de eliberare metalice
 - Ag/Med; Au/Med

Sisteme cu eliberare controlata - clasificare

După mecanismul de eliberare a substanței active:

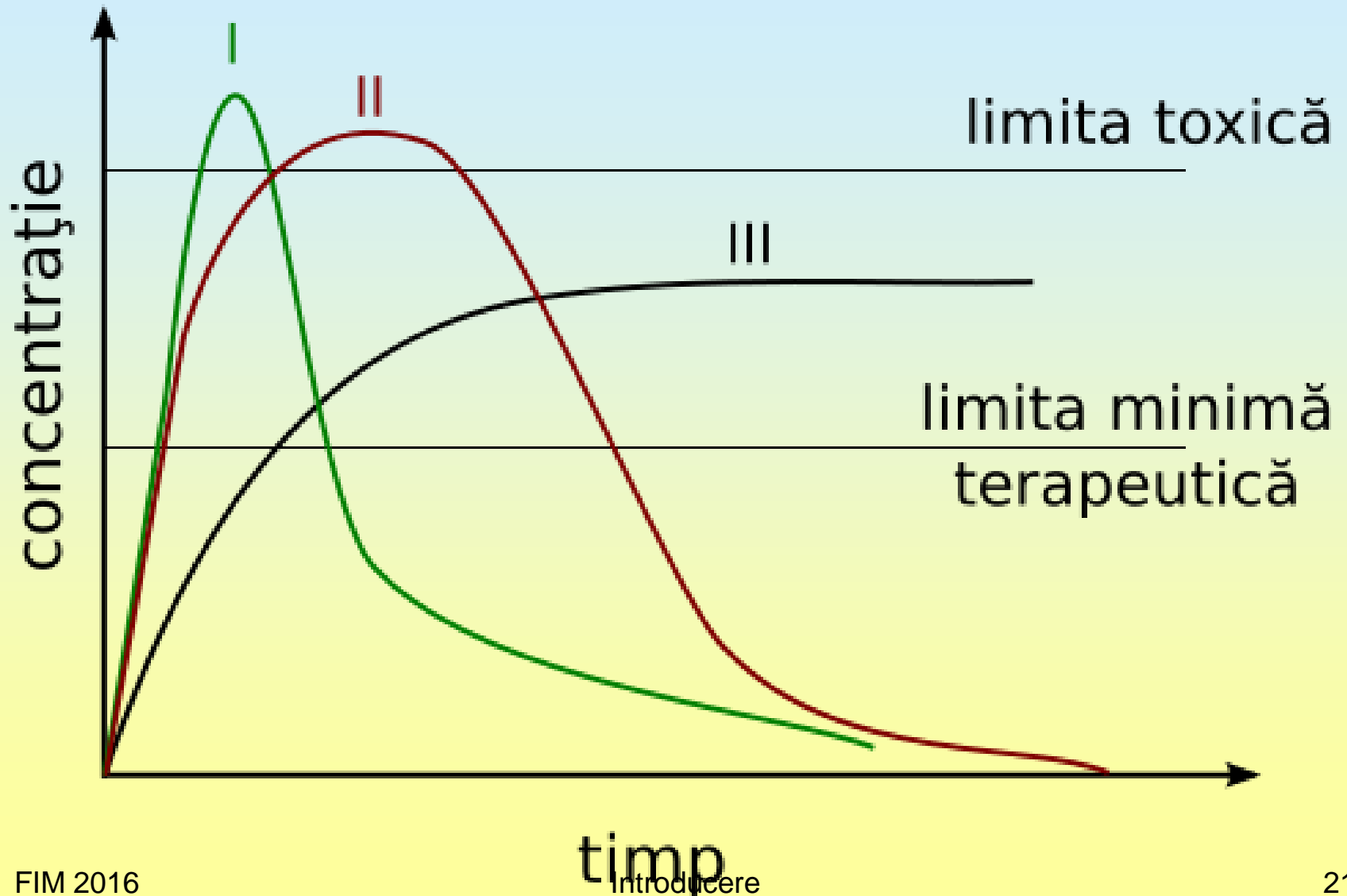
- Sisteme difuzionale bioerodabile;
- Sisteme difuzionale non-erodabile;
- Sisteme difuzionale gonflabile;
- Sisteme osmotice;
- Sisteme chimice de eliberare (eliberarea indusa de reacție chimica - hidroliza).

Sisteme cu eliberare controlata - clasificare

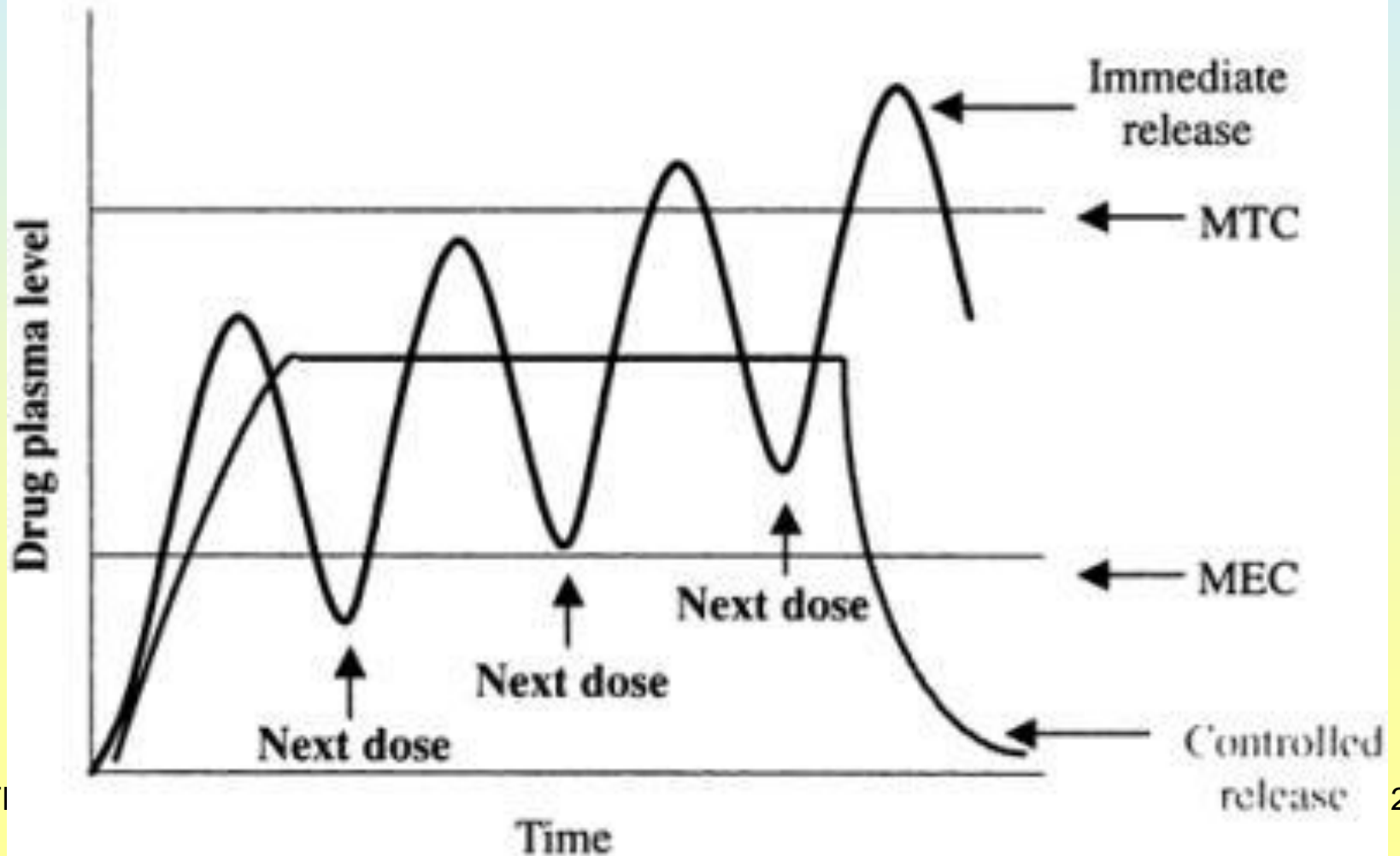
După modul de administrare:

- Transdermic
- Parental
- Oral
- Bucal
- Nazal
- Ocular
- Intravaginal
- Intrauterin

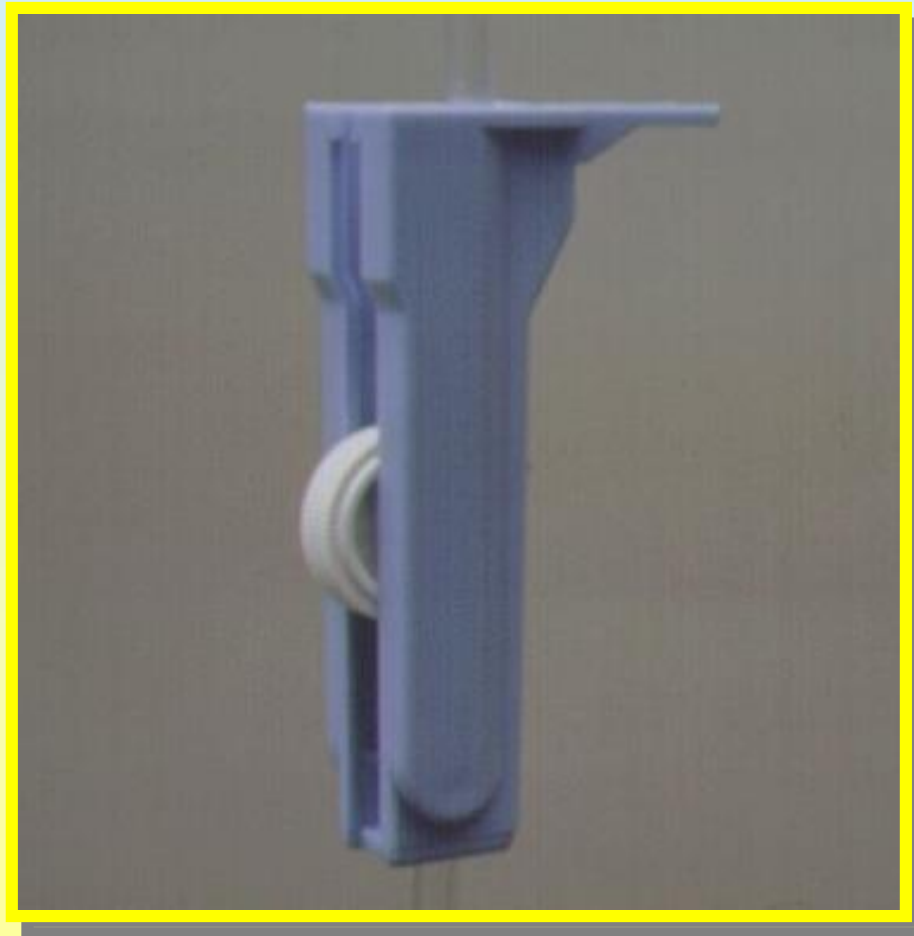
Modalitati de eliberare



Immediate versus controlled release



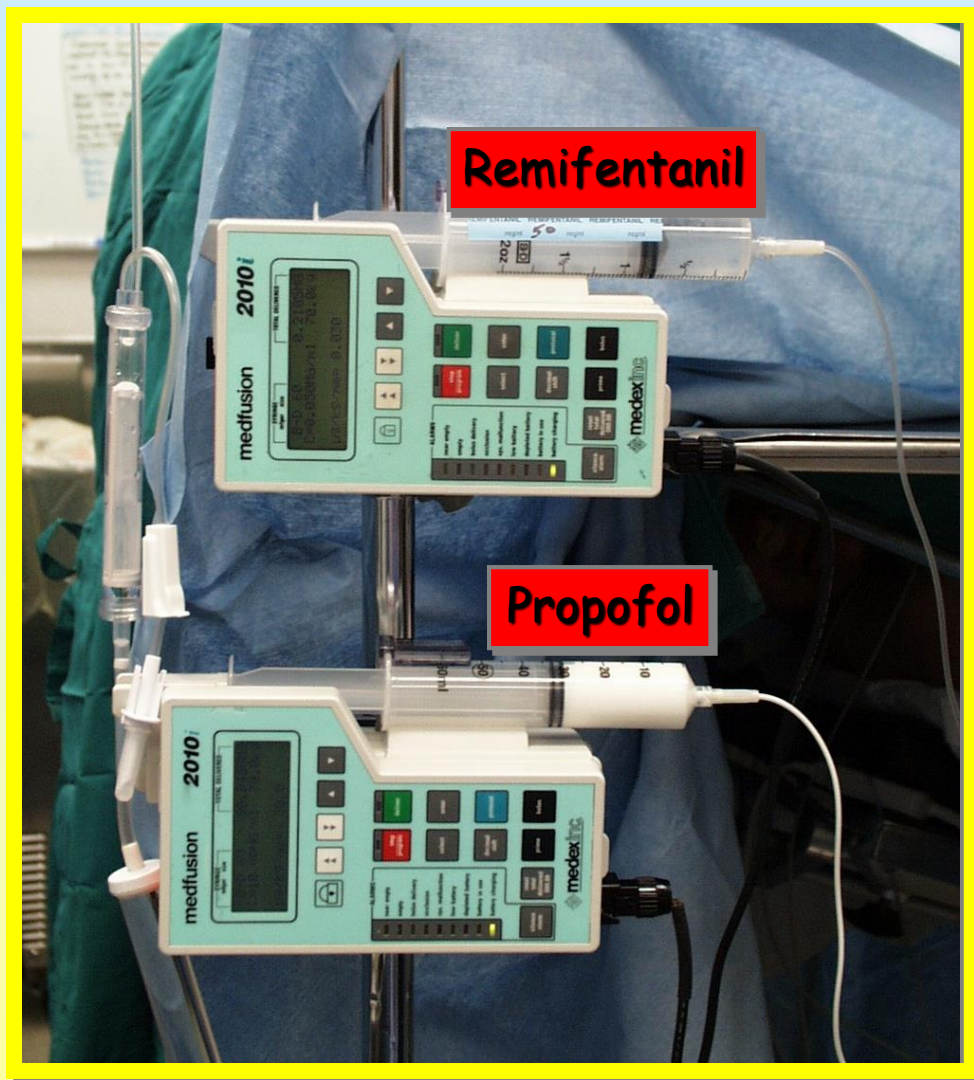
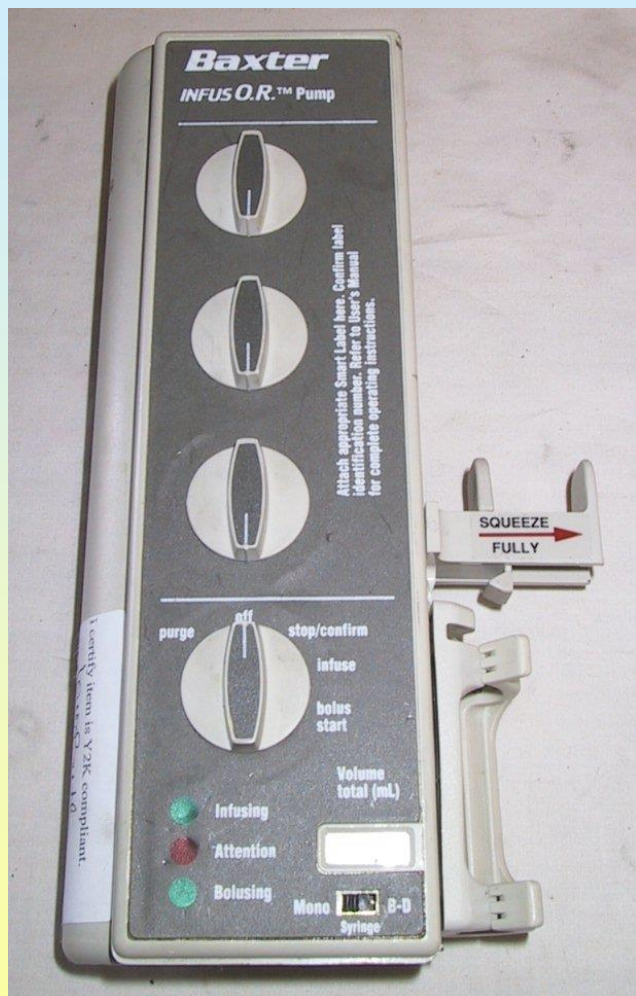
Sir Frederick Roller

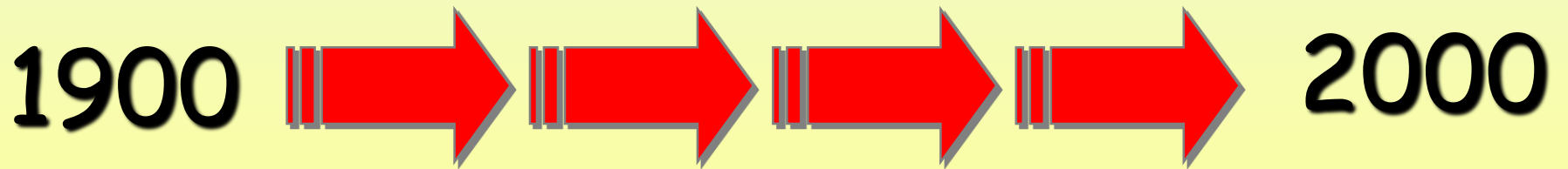
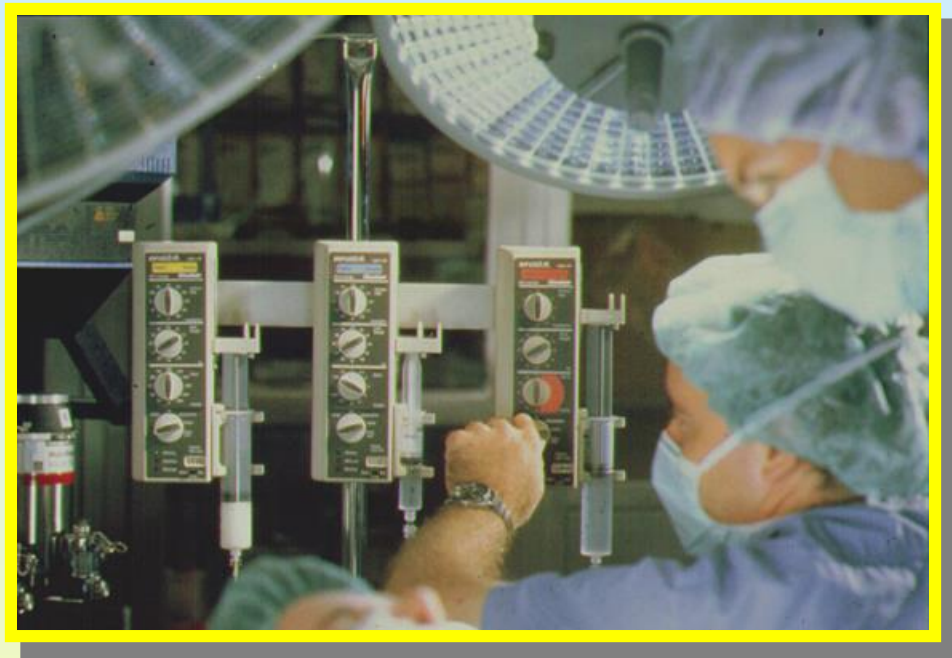
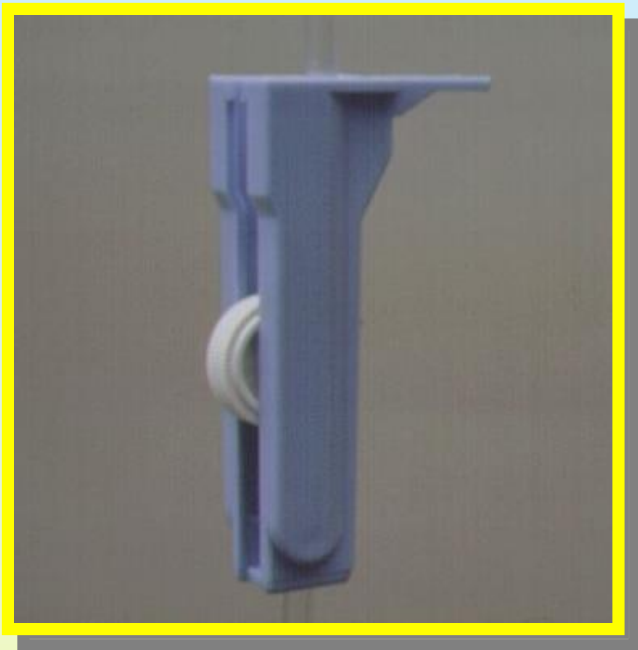


Sir James Dialaflow



Pompe controlate de PC





100 de ani de cercetare

Avantaje/dezavantaje

Avantajele utilizării DDS

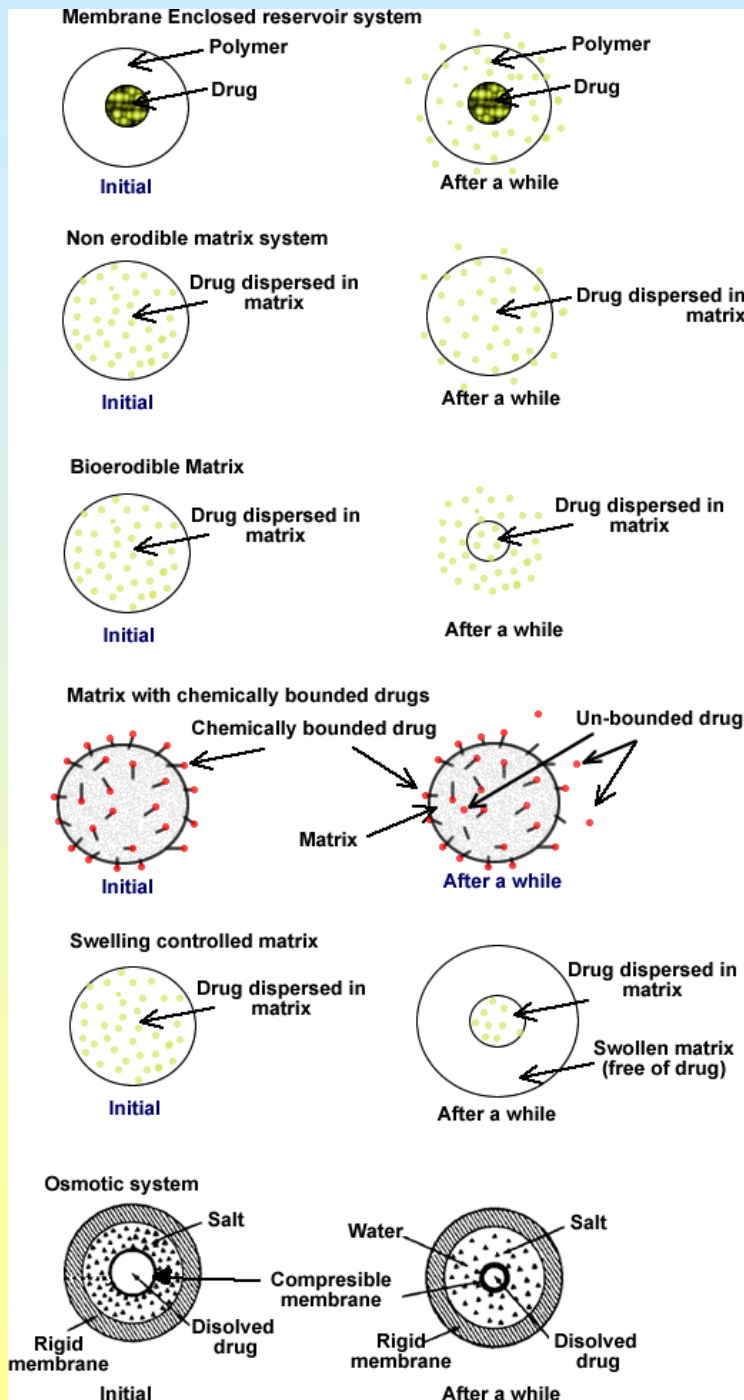
- Crește eficiența de administrare;
- Reducerea numărului de administrări;
- Utilizează cantitatea minimă de substanță activă;
- Minimiza sau elimina efectele secundare locale sau sistemice;
- Reduce fluctuațiile de concentrație de medicament;
- Aplicarea corectă a terapiei poate aduce efecte specifice: de ex. În cazul tratării artritei, administrarea înainte de culcare va permite un efect maxim în perioada dimineții.

Dezavantajele utilizării DDS

- Preț ridicat;
- Biodisponibilitate scăzută, în general;
- Perioada de eliberare este puternic influențată de timpul de staționare în tractul gastro-intestinal;
- corelații *in vitro/in vivo* moderate; control dificil al vitezei de eliberare.

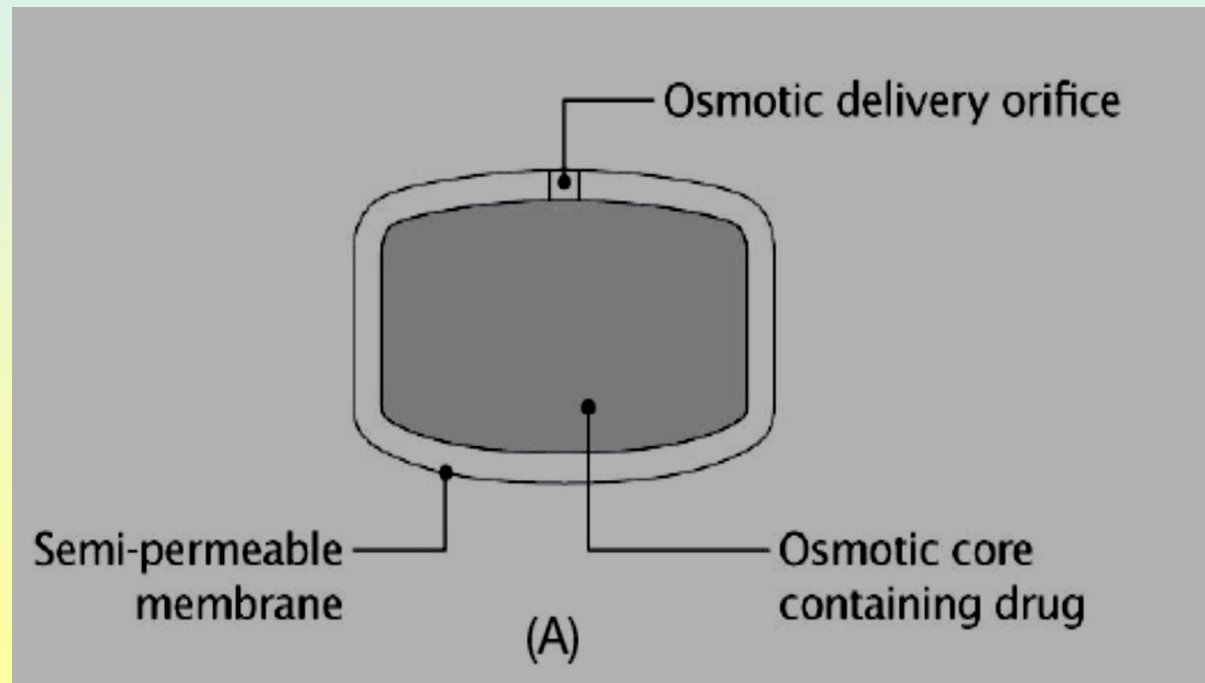
Tipuri de DDS

- DDS de tip rezervor
- DDS tip matrice ne-erodabila
- DDS tip matrice bioerodabila
- DDS tip medicament legat covalent
- DDS cu eliberare indusa de gonflare
- DDS tip sistem osmotic



Pompa osmotica

A. Pompa osmotica elementara

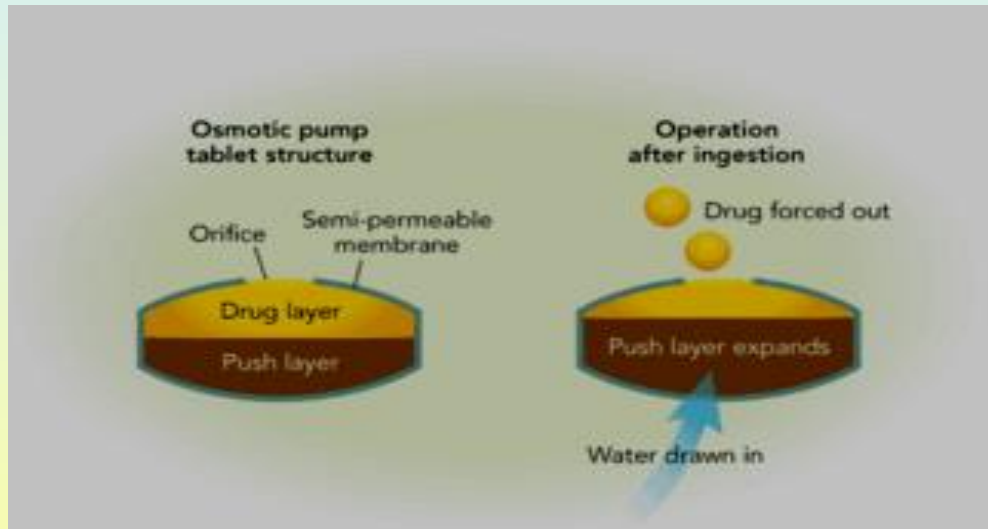


Pompa osmotica

- Dupa ingerare, apa este absorbita in sistem, dizolva medicamentul iar solutia rezultata este eliberata cu aceeaasi viteza cu care apa patrunde in sistem. Viteza de eliberare este puternic influentata functie de viteza de penetrare a apei in sistem si de solubilitatea medicamentului.
- Dezavantajul major este legat de solubilitatea medicamentelor in apa (doar medicamentele hidrosolubile pot fi utilizate in aceste sisteme de tip pompa osmotica).

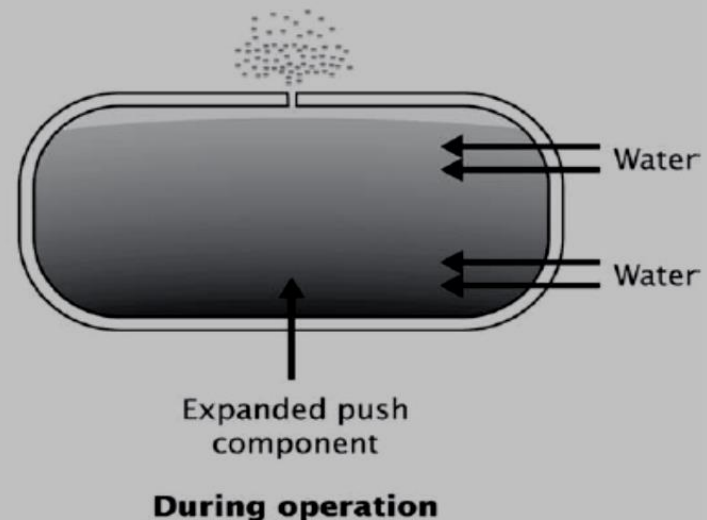
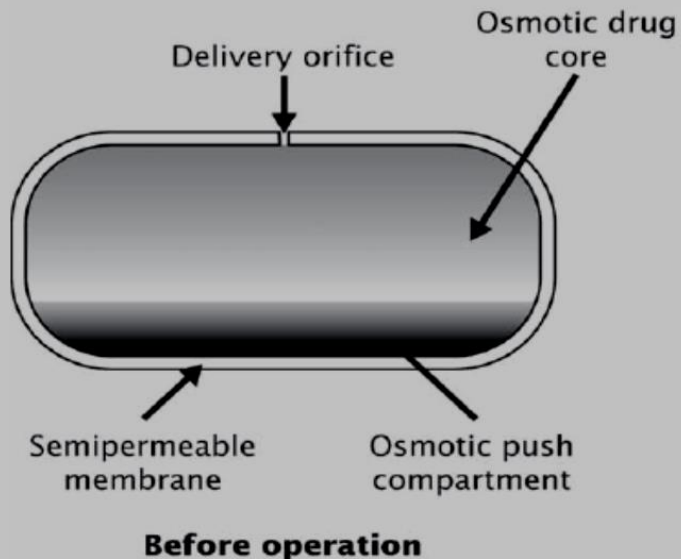
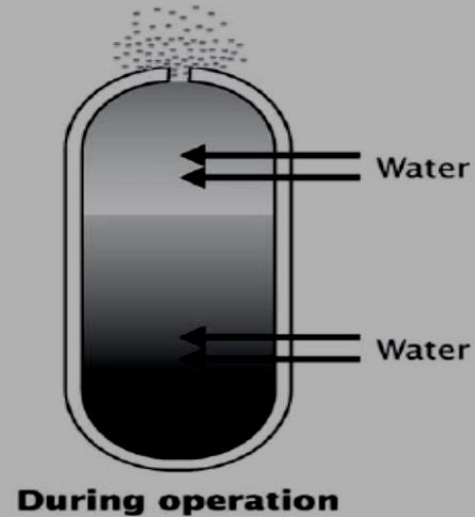
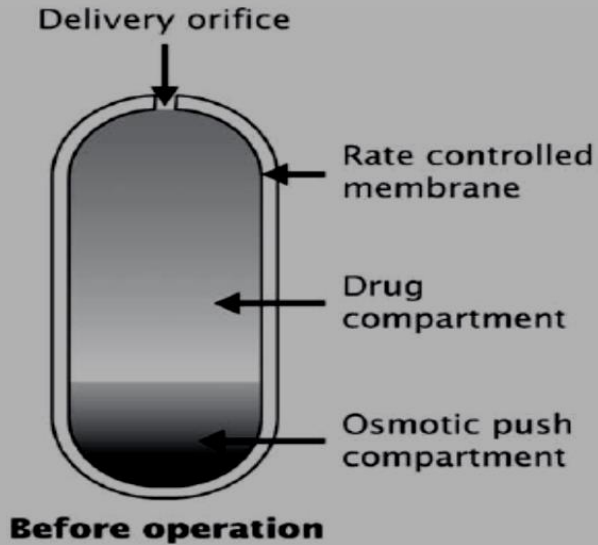
Noi sisteme de eliberare de tip pompa osmotica

B- pompa osmotica dublu-strat



- Compartimentul de expansiune polimerica (stratul compresiv) asigura eliberarea continua a medicamentului actionand ca un piston.

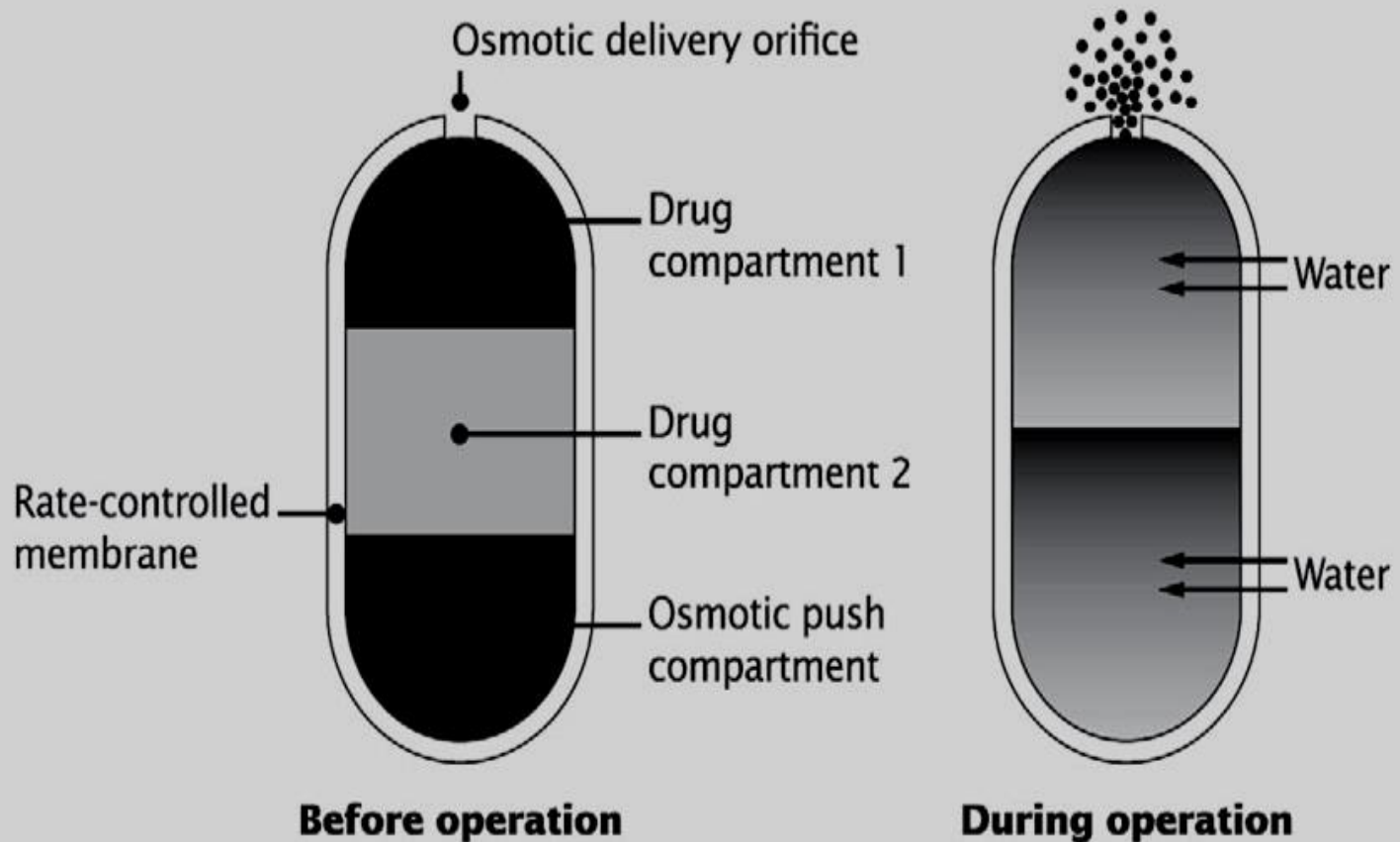
Noi sisteme de eliberare de tip pompa osmotica



C- Pompa osmotica multistrat

- Stratul de expansiune polimerica asigura eliberarea mai multor medicamnete datorita existentei mai multor straturi ce contin medicamente.
- Posibilitatea coexistentei mai multor straturi cu medicament asigura o flexibilitate si un control al profilului de eliberare crescut.

Pompa osmotica dublustrat



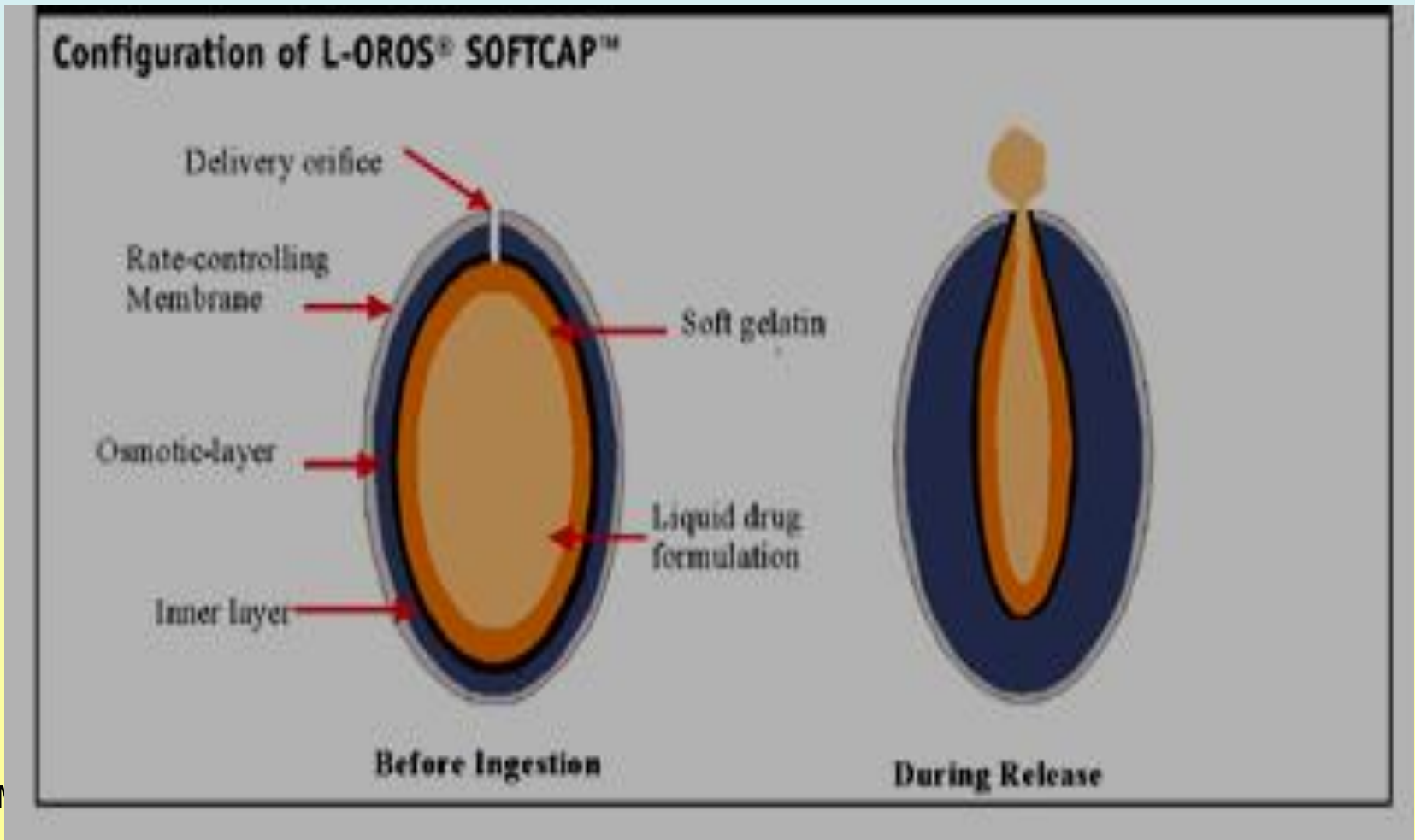
Noi sisteme de eliberare controlata

D- Sistemul L-OROS

- Asigura eliberarea controlata a formularilor medicamentoase lichide in forma lichida

- Sistemul consta intr-un invelis membranar semipermeabil care incapsuleaza medicamentul lichid si stratul de compresiune

Noi sisteme de eliberare controlata



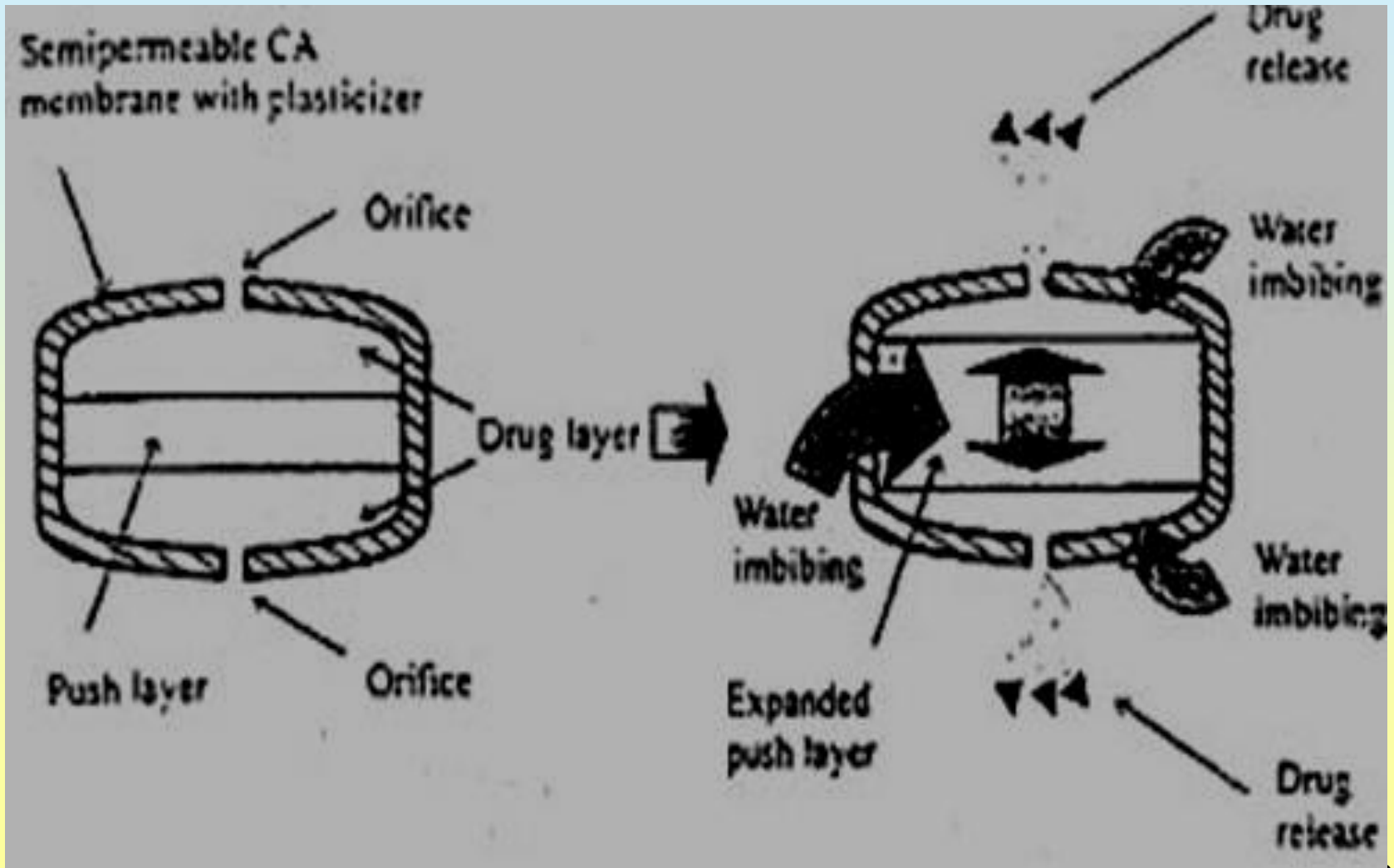
Noi sisteme de eliberare controlata

E- Tablete omotice tip sandwich - Sandwiched Osmotic Tablets (SOTS)

- Consta in dispunerea stratului polimeric de compresiune intre doua compartimente de medicamente prevazute cu orificii de eliberare independente.

- In contact cu mediul apos statul de compresiune se gonfleaza si duce la eliberarea medicamentelor prin cele doua orificii diametral opuse.

Tablete omotice tip sandwich



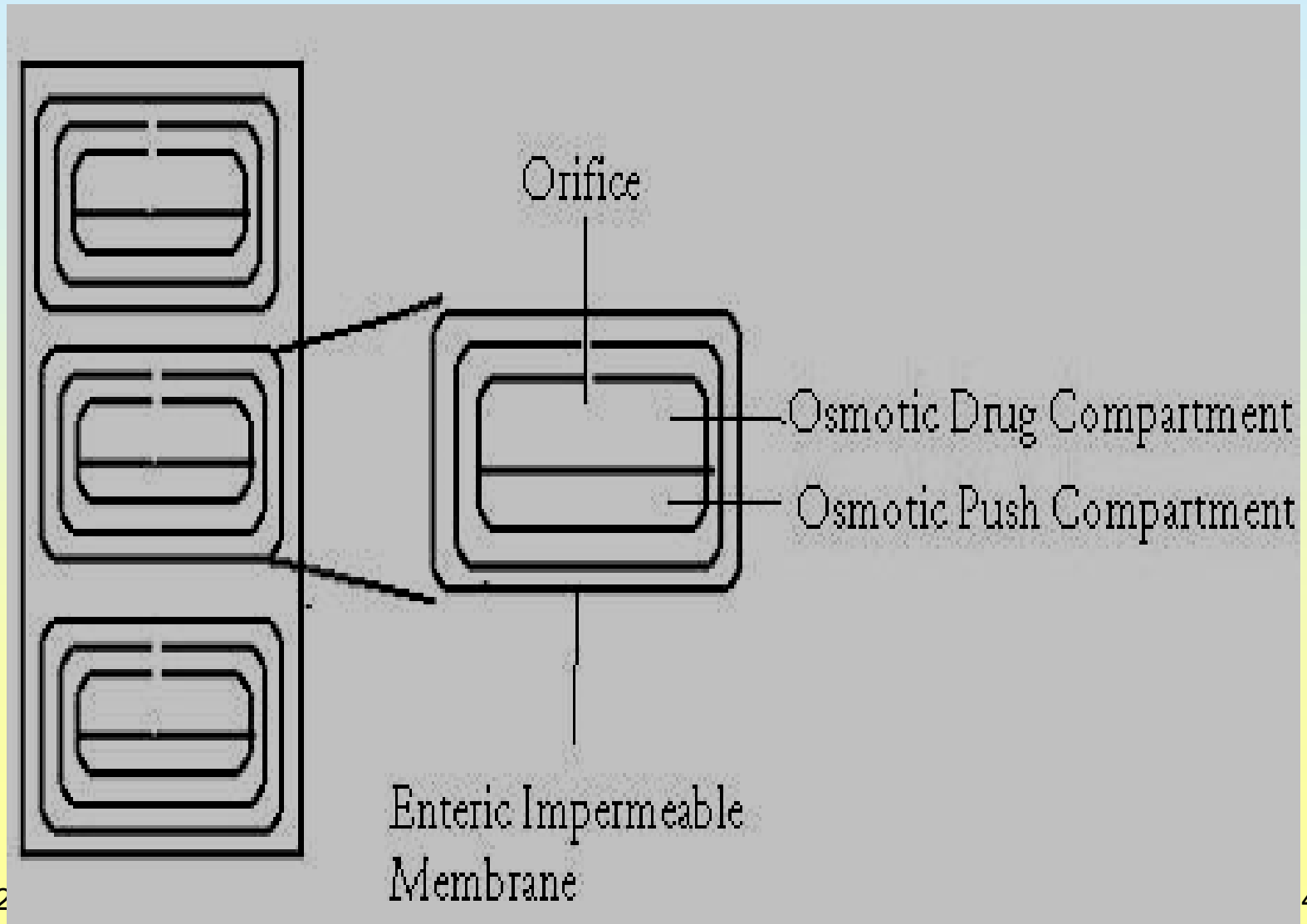
Noi sisteme de eliberare controlata

F- OROS-CT

- OROS-CT este utilizat pentru formulari medicamentoase cu eliberare controlata la nivelul colonului, fiind administrate odata sau de doua ori/zi.

- Sistemele OROS-CT pot contine un singur agent osmotic sau pot fi alcatuite din maxim 5-6 straturi de compresiune incapsulate intr-o capsula gelatinoasa rigida.

OROS-CT



Sisteme DDS transdermice

- Plasterii transdermici sunt plasati pe piele si asigura eliberarea unei doze specifice de medicament prin piele in circuitul sangelui.



- Plasterii transdermici ofera o alternativa atractiva comparativ cu metodele conventionale de administrare a medicamentelor

Ruta transdermica

- **Avantajele administrarii transdermice**

- Asigura o eliberare constanta raportata la celalate rute de administrare prin absorbtie GI induse de pH, activitate enzimatica, intercatiune cu alimente etc.;
- Poate fi un substituent al administrarii orale mai ales in cazul in care pacientul sufera de reflux gastric, diaree, ...;
- Evita metabolismul hepatic la prima trecere;
- Evita riscurile si inconvenientele terapiei parentale;
- Reduce doza zilnica necesara – mai usor de asimilat de organism.
- Stopare rapida a efectului prin simpla indepartare a plasturelui;
- Nu necesita personal specializat pentru administrare sau indepartare

Ruta transdermica

- **Limitarile administrarii transdermice**

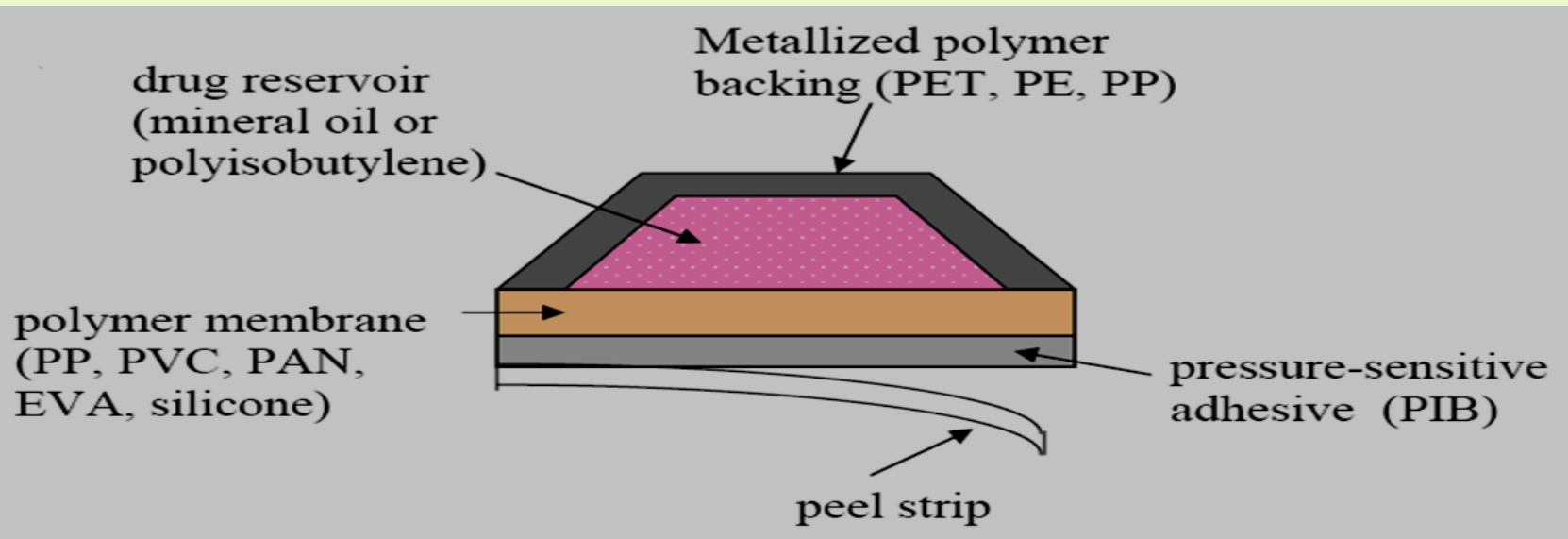
- Medicamentele trebuie sa posede anumite proprietati fizico-chimice care sa permita penetrarea prin derm;
- Substantele trebuie sa nu produca iritatii ca urmare a contactului plasurelui, medicamentului sau altor excipienti utilizati pentru cresterea puterii de penetrare a medicamentului prin piele.
- Functia de bariera a pielii difera de locul de aplicare si varsta in cazul aceleiasi persoane precum si de la individ la individ

Ruta transdermica

Designul dispozitivului

A-Plasture transdermic membranar: viteza de eliberare constanta
(limitata de difuzia prin membrana)

Structurare laminata – multistratificata

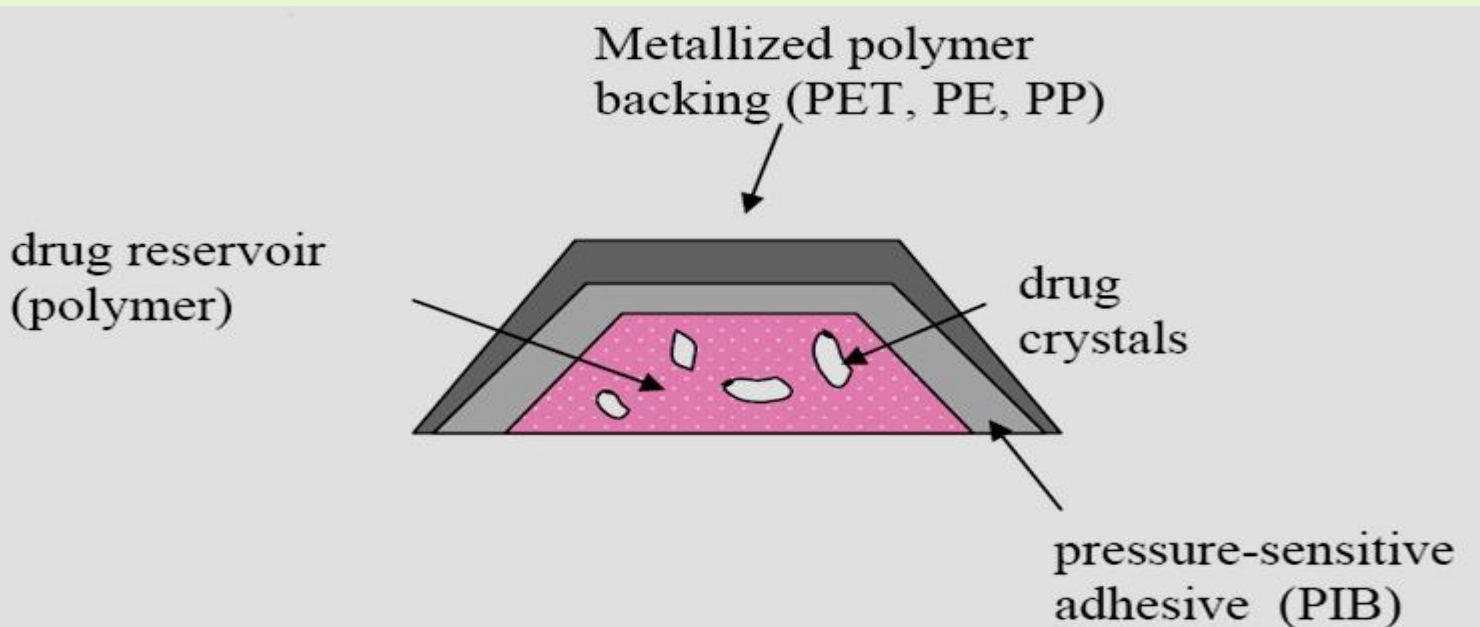


Ruta transdermica

B- plasture monolit

- Medicamentul este dispersat in stratul de polimer (sub forma solida), viteza de dizolvare limitand viteza de eliberare

⇒



Ruta transdermica

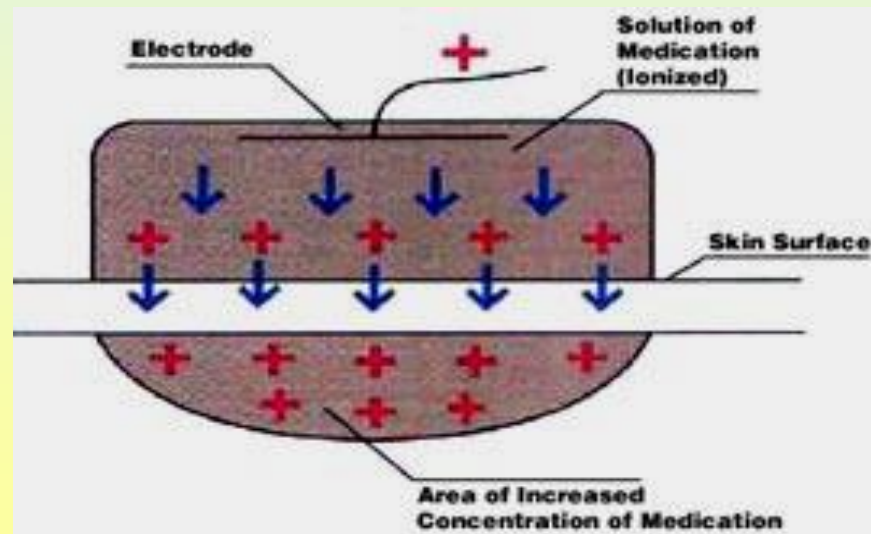
S-au testat o serie de tipuri de rute de imbunatatire a depasirii barierei lipidice a pielii, in vederea cresterii biodisponibilitatii medicamentoase a unei game cat mai mari de medicamente.

I. Iontoforeza:

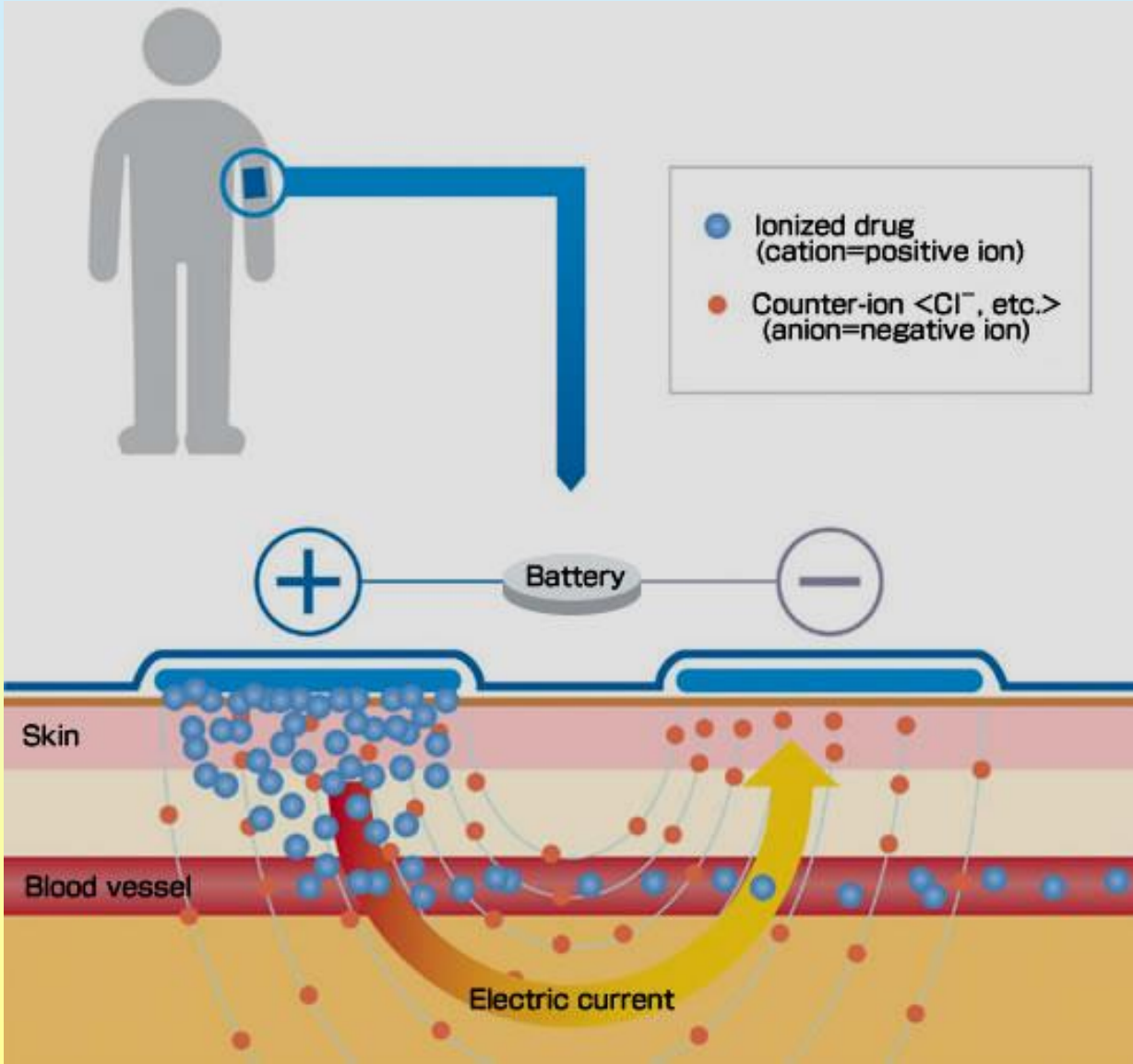
metoda eficienta si lipsita de durere de eliberare tinta a medicamentelor in zona dorita prin aplicarea unui camp electric

Ruta transdermica

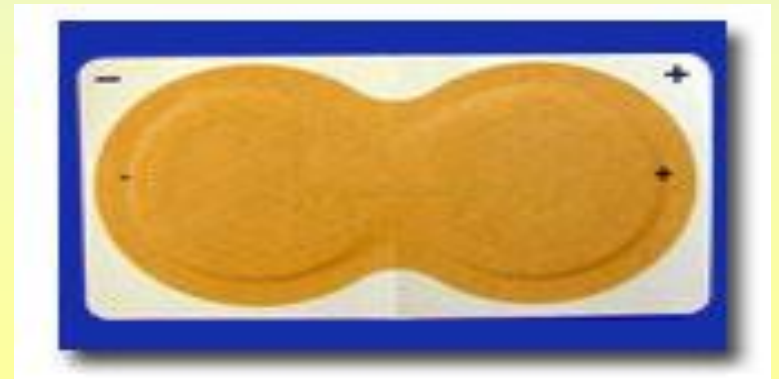
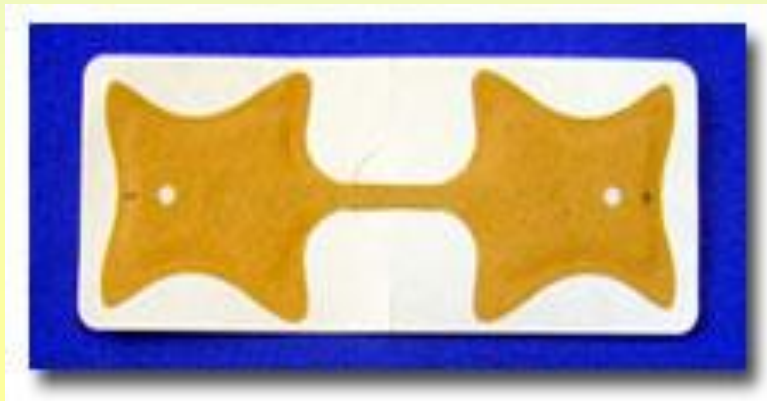
- Principiul de functionare este reprezentat in figura atasata; aplicarea unui electrod pozitiv in regiunea din pasture va duce la respingerea cationilor din solutia interna a pasturelui si implicit va creste viteza de migratie a acestora din pasture in tesut (prin piele) in timp ce, anionii vor migra spre pasture.



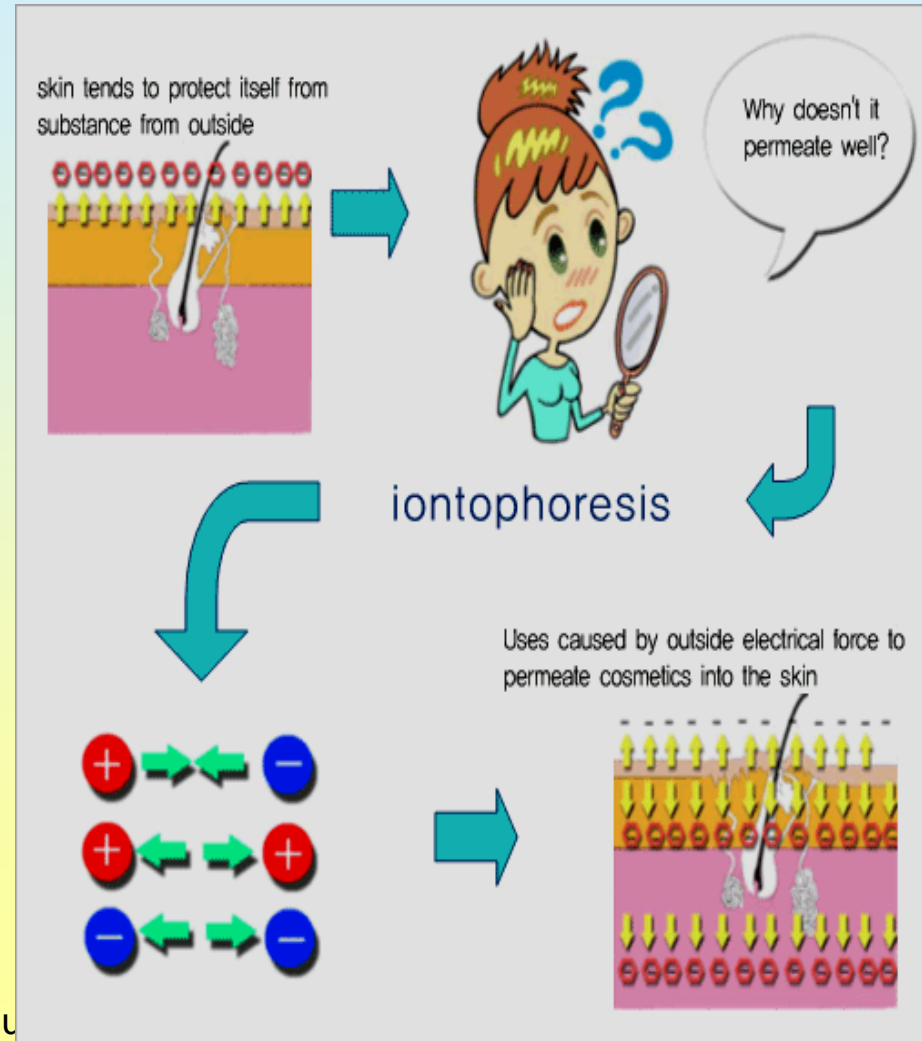
Ruta transdermica – iontoforeza



Iontoforeza aplicatii comerciale



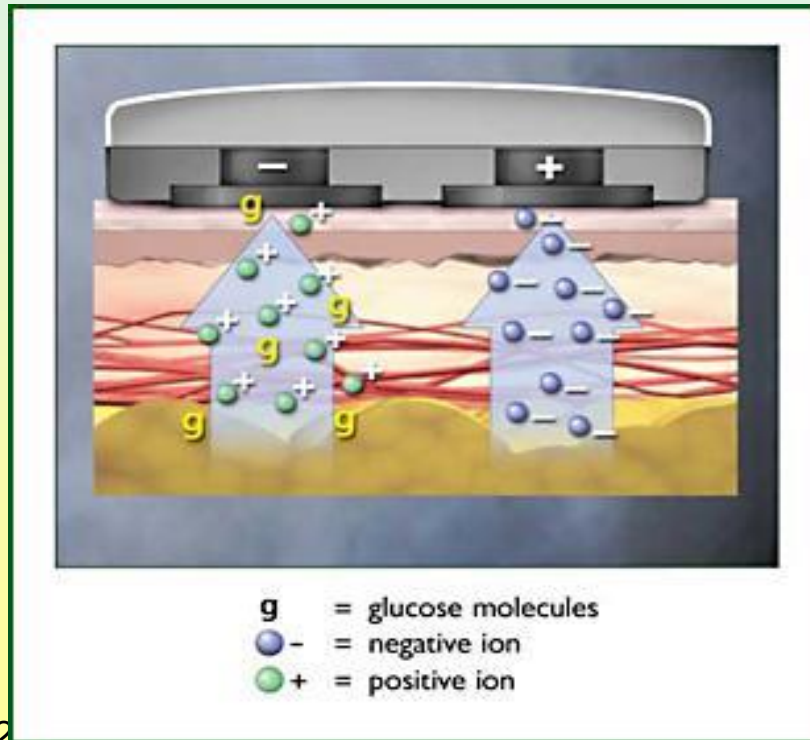
Iontoforeza aplicatii comerciale



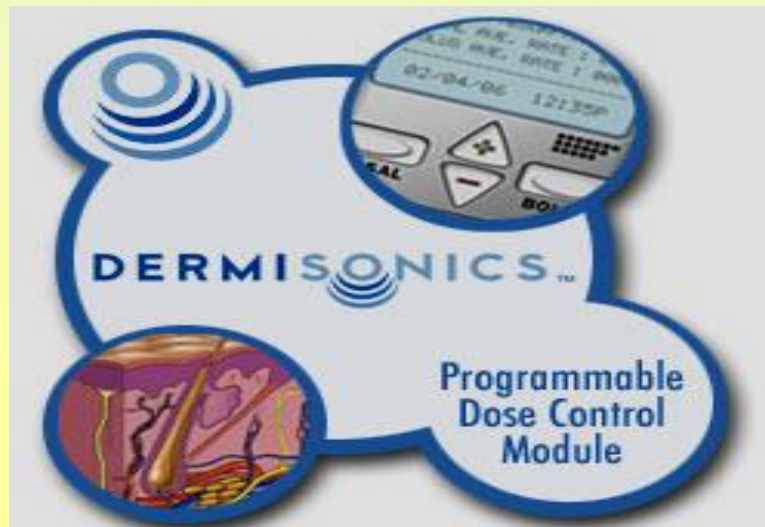
Iontoforza inversa

- Iontoforeza poate fi folosita si in scop invers, pentru indepartarea unor molecule din circulatia naturala
- De exemplu, GlucoWatch, este un dispozitiv fara ac utilizat in scopul monitorizarii concentratiei de glucoza din sange (in cazul diabeticilor) si utilizeaza un semnal proportional cu cantitatea de glucoza din fluidul extracelular

GlucoWatch & principle

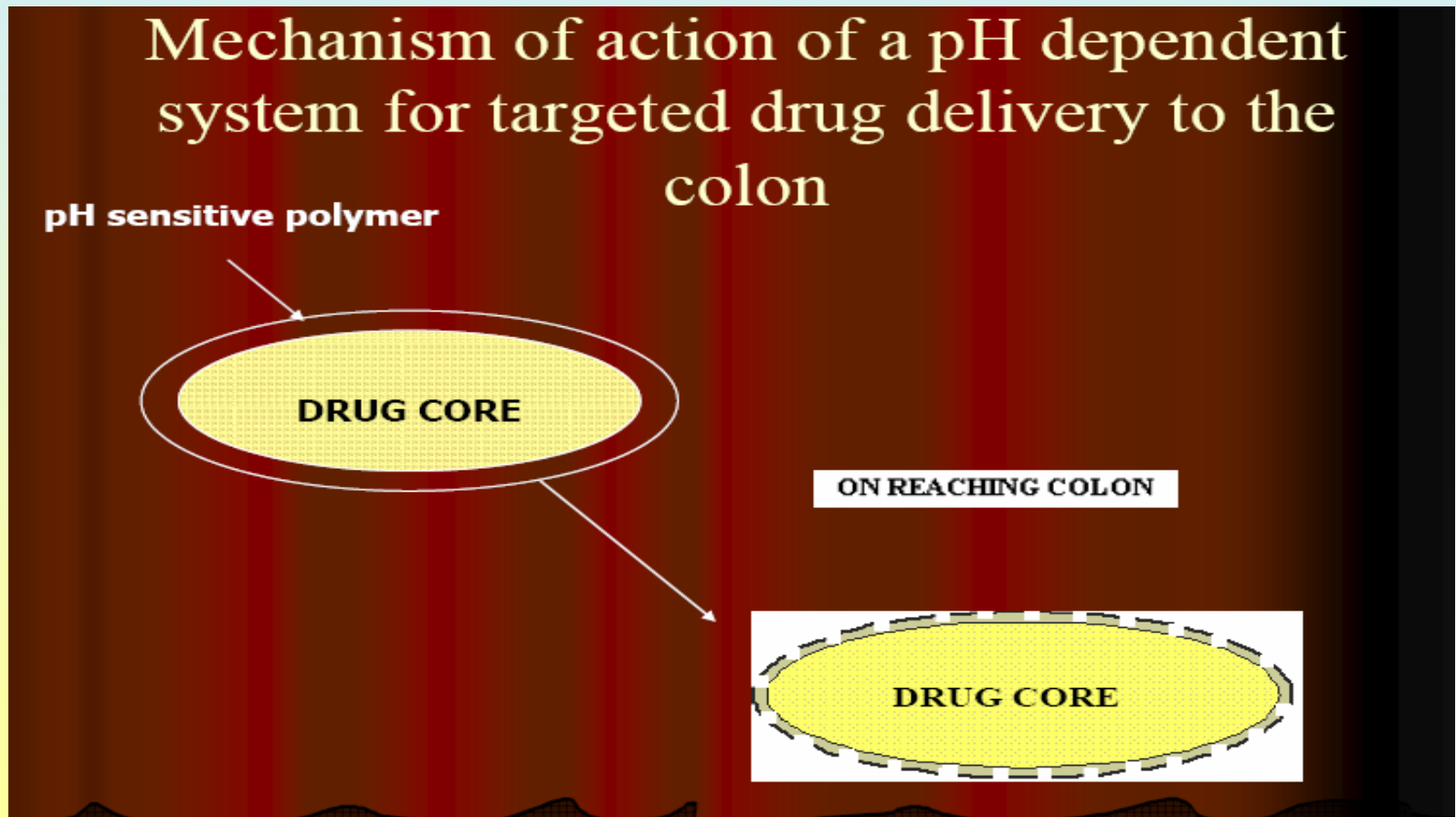


Fonoforeza (sonoforeza)



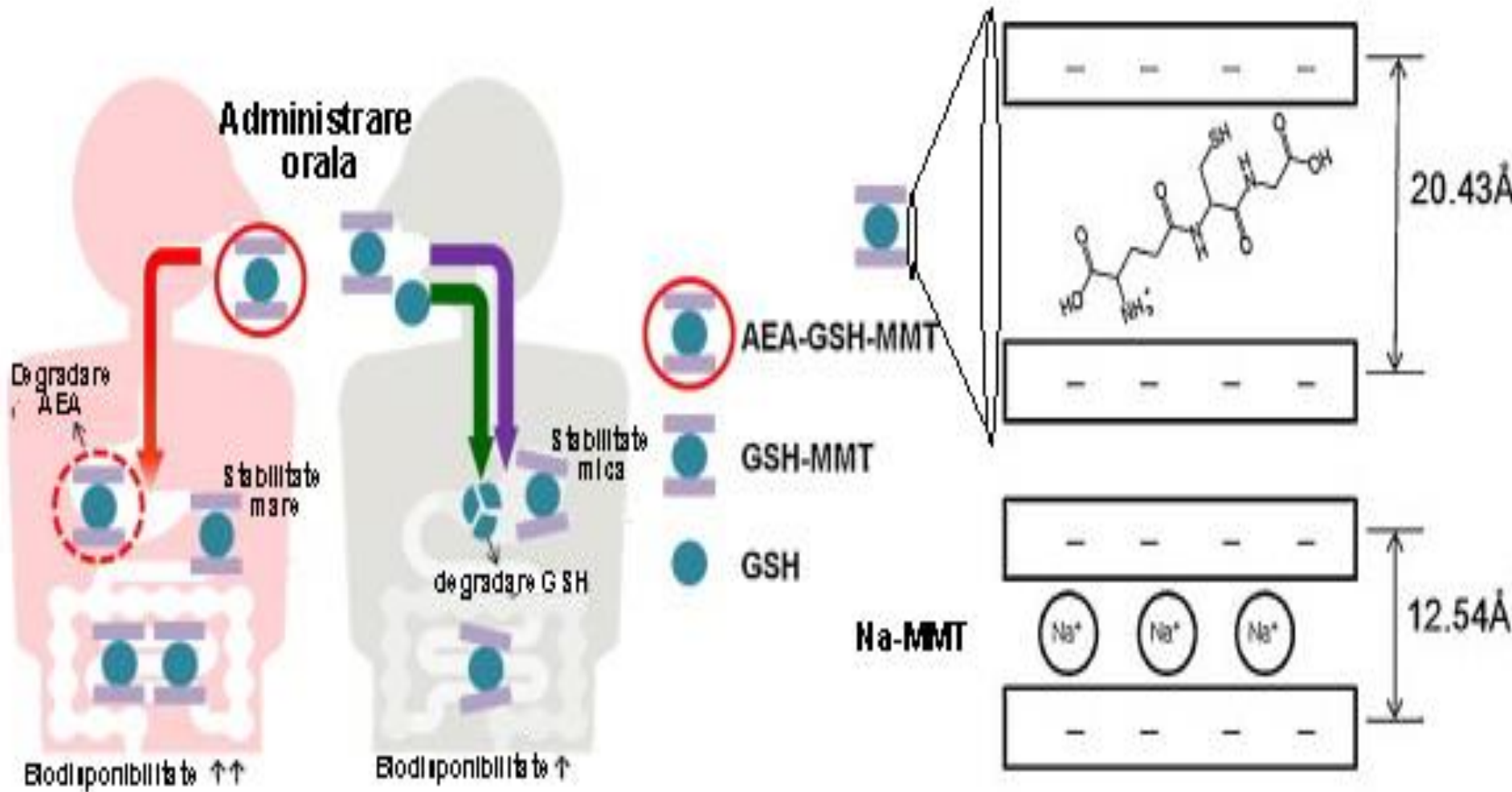
Noi sisteme de eliberare controlata

Sisteme DDS pH senzitive

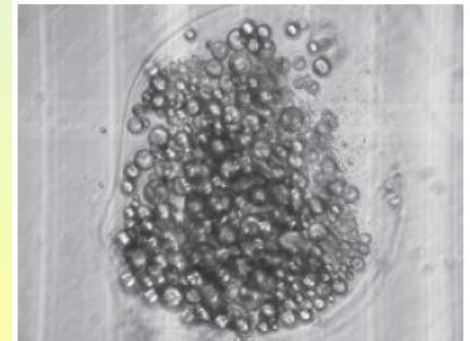
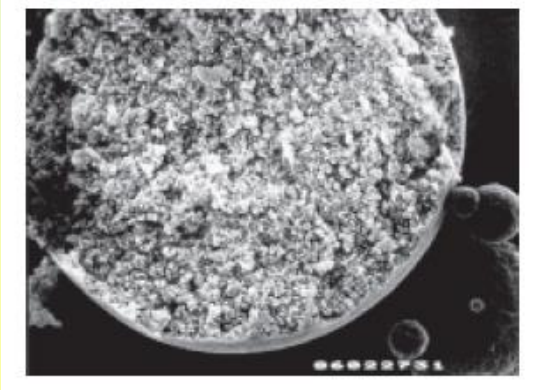
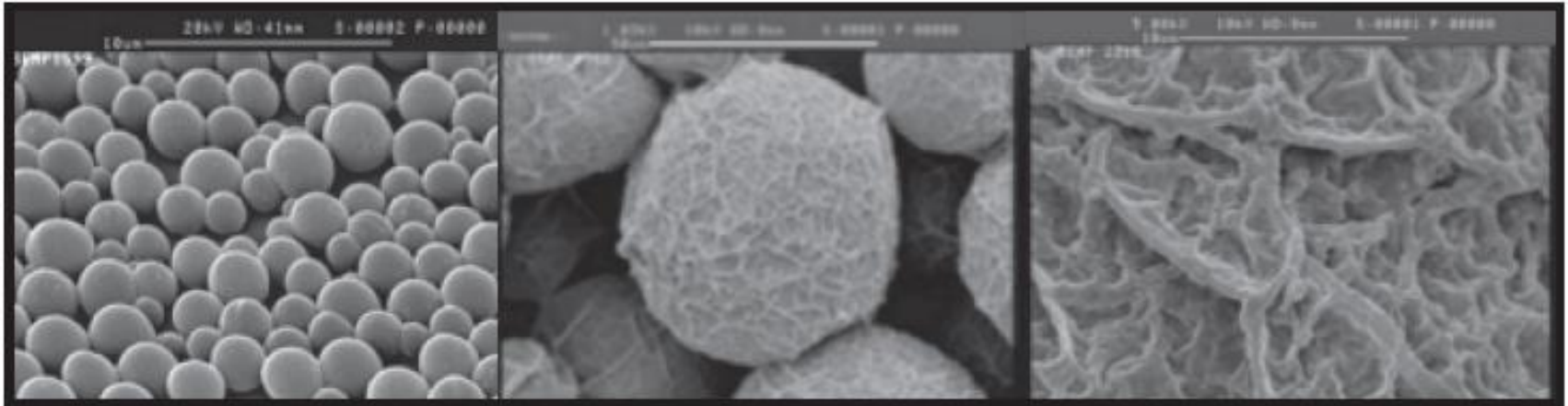


DDS cu administrare orala

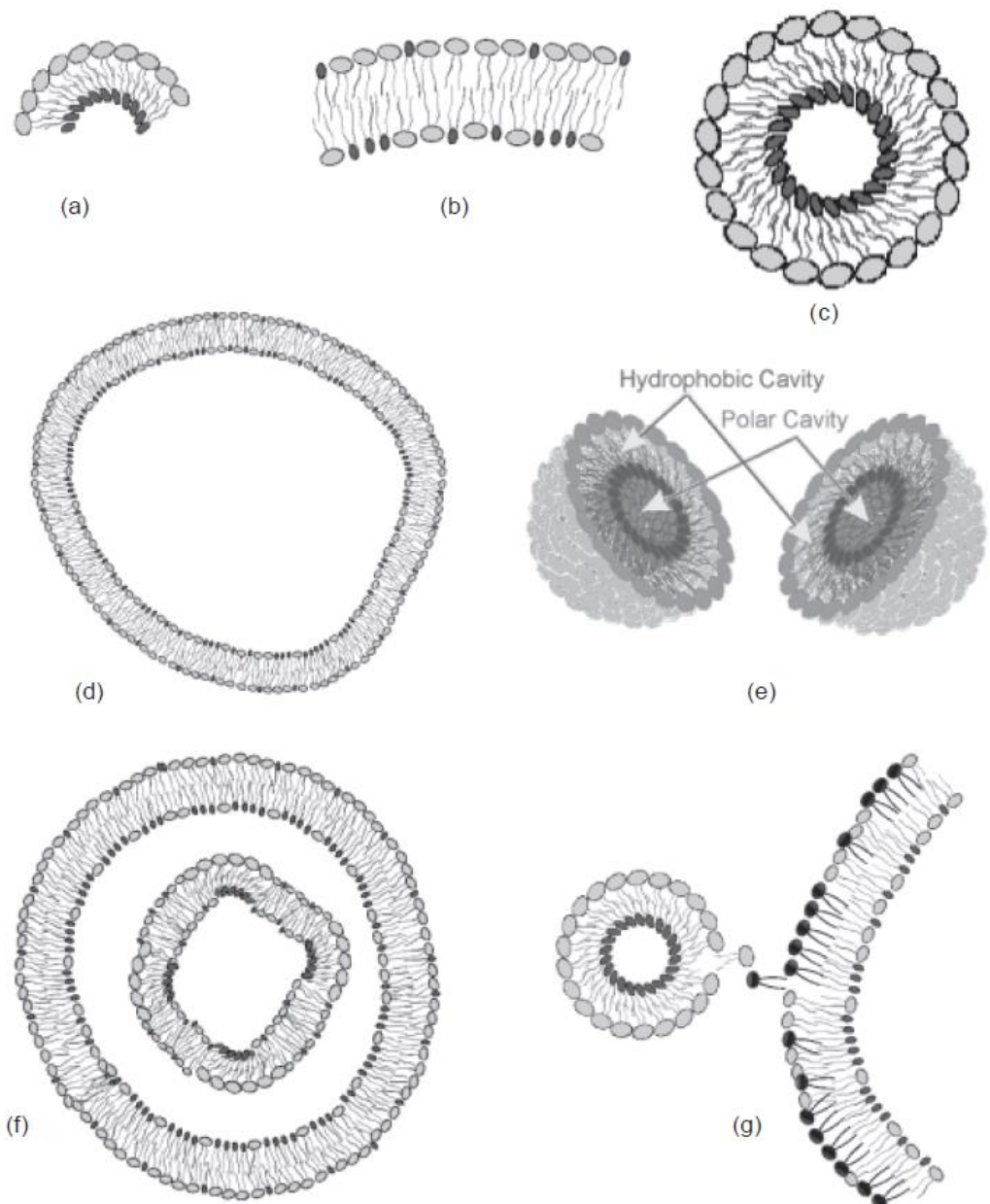
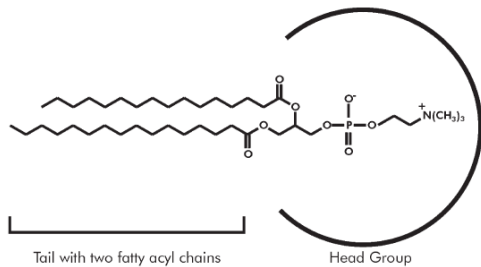
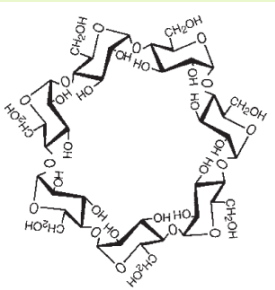
Aplicatii ale sistemelor cu eliberare controlata pe baza de MMT



Microsfere pt DDS



**Microsfere de chitosan
50-150um**



B-ciclodextrina

fosfolipid=>lipozom

Cross-Section of TPR/TSR Bead Composition

Combination Layer

(water-insoluble
+ enteric polymers)

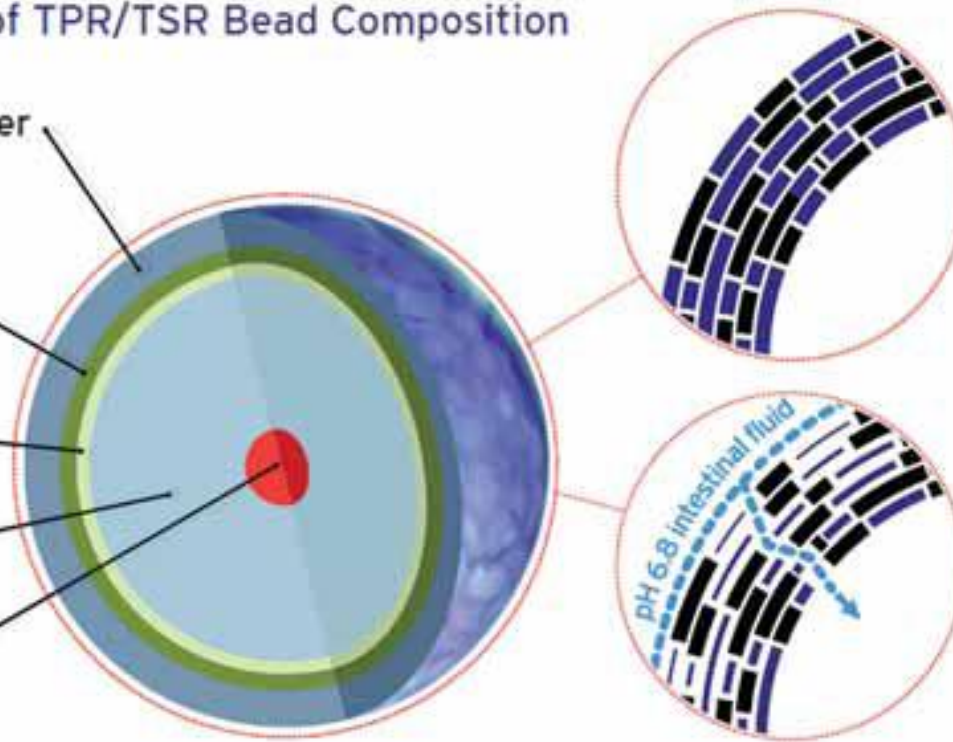
SR Coating

(Optional; SR coat
creates TSR beads)

Seal Coat

Drug / Binder

Sugar Sphere (core)



A. Close-up of Combination Layer

Combination Layer is composed
of a randomized arrangement of:

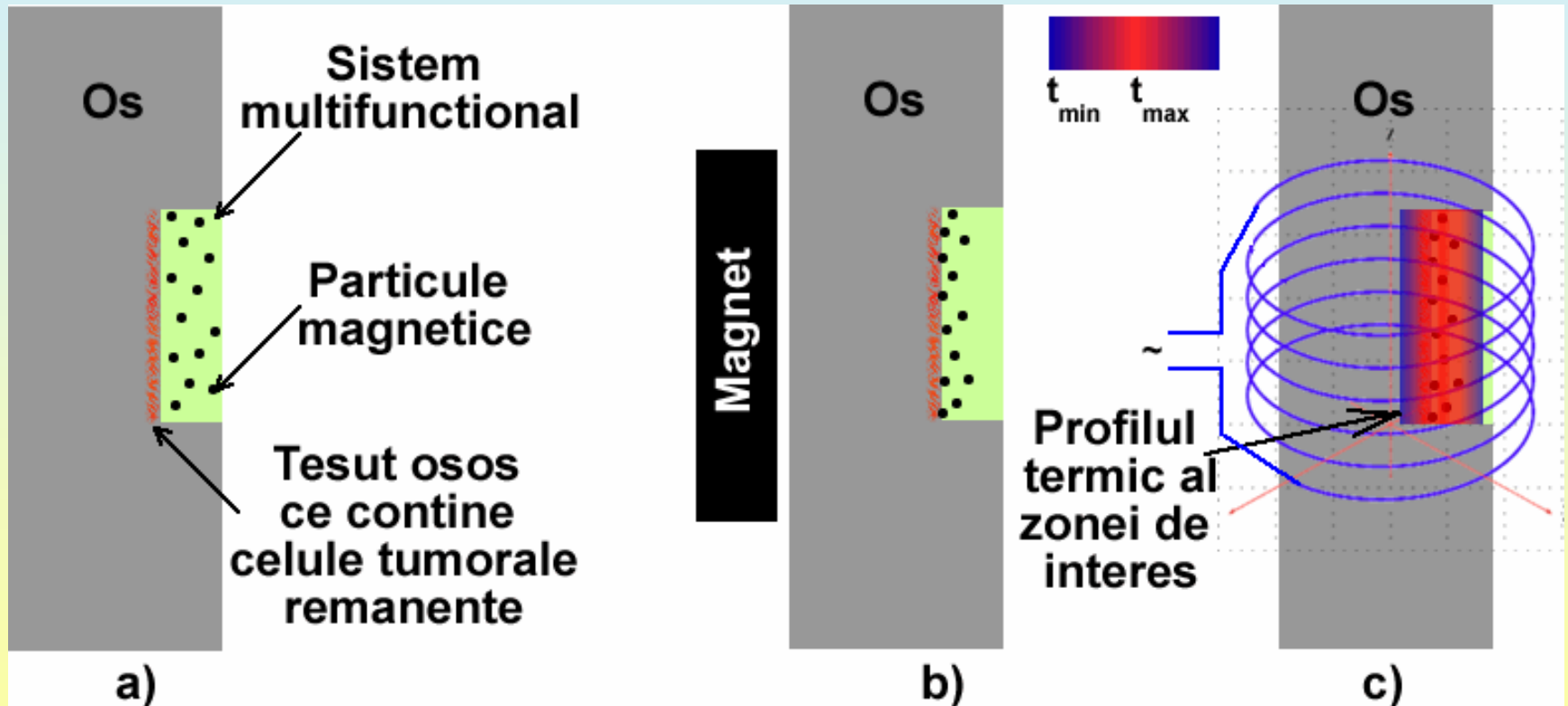


B. Mechanism of Drug Release:

Random dissolution of
HP-55 in intestinal fluid
creates nano-channels

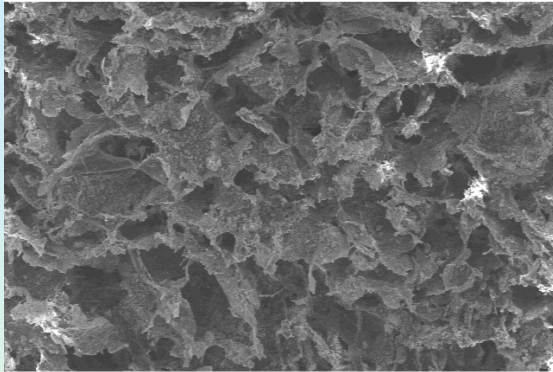
Diffucaps® – Customised Drug Release Bead (A) soaked in pH 1.2 or resident in the stomach and (B) soaked in pH 6.8 or in transit in the intestinal tract.

Sistem multifuncțional de tratare a cancerului osos

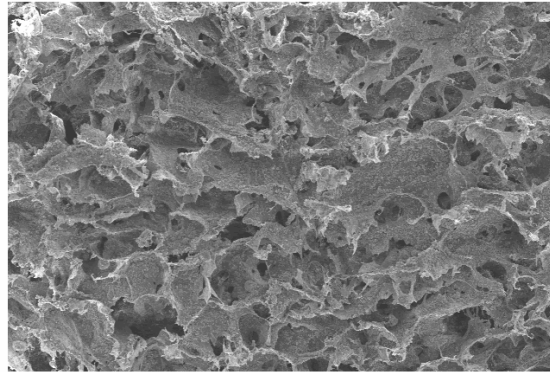


| Sample | Main characteristics/advantages |
|---|--|
| COLL/HA | Composite material based on collagen and hydroxyapatite with regenerative role. |
| COLL/HA-Ag | Composite material based on collagen, hydroxyapatite and silver nanoparticles with regenerative and antiseptic/ antitumoral role. Besides the native antitumoral activity of the silver, it is a promising material for phototherapy. |
| COLL/HA-CisPt | Composite material based on collagen, hydroxyapatite and cisplatin with regenerative and antitumoral role. The main goal of this system is the low level of systemic toxicity because of the locoregional delivery of the cisplatin and reduced interaction with healthy tissue. Due to the “targeted delivery” the amount of cisplatin could be reduced. |
| COLL/HA-Fe₃O₄ | Composite material based on collagen, hydroxyapatite and magnetite nanoparticles with regenerative and antitumoral role. The antitumoral activity is induced by the hysteresis loop of the magnetite. The main advantages of the use of magnetite are: biocompatibility and good antitumoral activity when exposed to an external, proper electromagnetic field. |
| COLL/HA-Fe₃O₄-Ag FIM 2016 | Composite material based on collagen, hydroxyapatite, magnetite and silver nanoparticles with regenerative and antiseptic/antitumoral role. This system joins the advantages of the COLL/HA-CisPt and COLL/HA-Fe ₃ O ₄ multifunctional systems. |

material compozit obtinut prin liofilizare

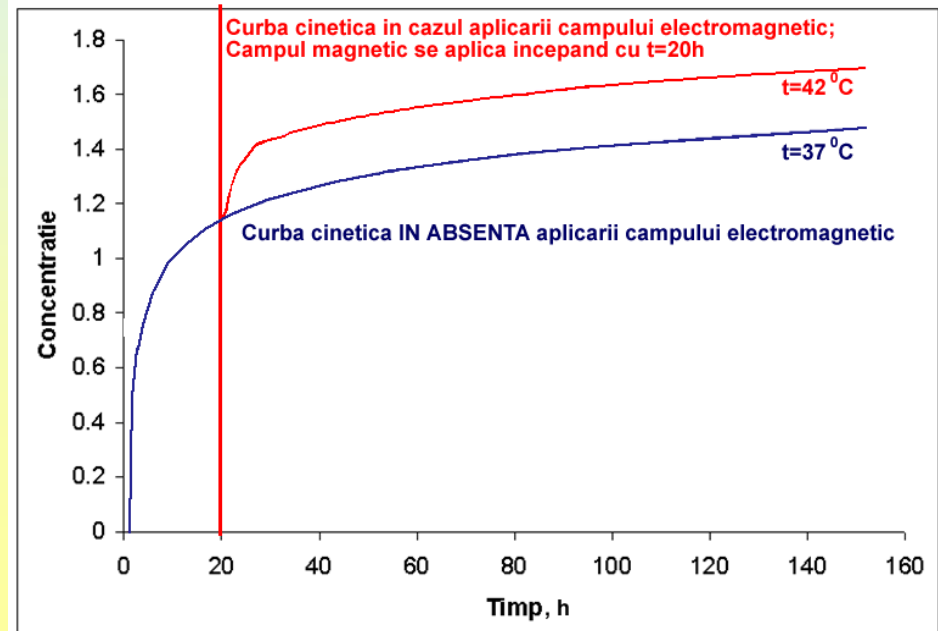
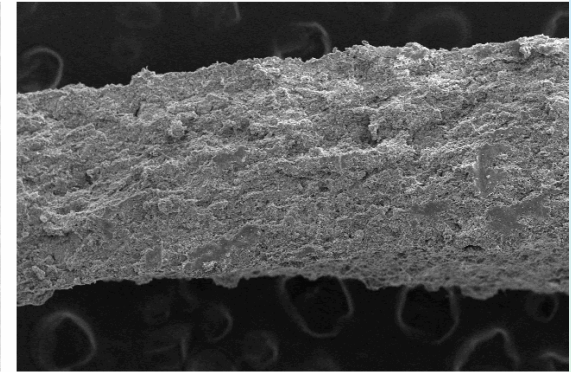


material compozit obtinut prin uscare mixta: uscare controlata (24h) urmata de liofilizare



50x, 1 mm

material compozit obtinut prin uscare controlata la 37°C si 60% umiditate



Introducere

61

Va mulțumesc pentru atenție!

