

Raport activitate

Denumirea proiectului: PLASTURE TRANSDERMIC REALIZAT PRIN METODE LASER PENTRU BOLI CARDIOVASCULARE

Denumire etapa: Etapa I/2011 intermediara cu obiectivul „Selectarea materialelor: polimerilor ce urmeaza a fi procesati prin metode laser”.

Valoare alocata proiectului de la bugetul de stat pentru 2011: 106250 lei.

Introducere

Mortalitatea datorata bolilor cardiace creste dramatic cu varsta. Decesele datorate bolilor de inima ce apar inaintea varstei de 65 de ani sunt, in general, considerate decese premature care pot fi prevenite si sunt, prin urmare, de o importanta majora pentru domeniul sanatatii publice. Hipertensiunea arteriala reprezinta una din cauzele principale ale bolilor de inima, iar in ultimii ani rata de deces datorata acestei boli este in crestere. [D.L. Hoyert *et al.*, Natl. Vital Stat. Rep. **53** 1–48 (2005); J. H. Zhao *et al.* International Journal of Pharmaceutics **337:1-2**, 88-101 (2005)]

Patch-urile transdermice sunt plasturi adezivi ce contin medicamente, si care se aplica pe piele cu scopul de a elibera treptat medicamentul ce il contin, in vederea tratametului sistemic al bolii. Acest sistem terapeutic transdermic este disponibil pe piata farmaceutica inca din anul 1980. Aceasta metoda de administrare a medicamentelor ofera nenumarate avantaje, precum o eliberare controlata a medicamentelor, permite pastrarea unui echilibru la nivelul sangelui, conducand la efecte adverse reduse si, in anumite situatii, la eficacitate imbunatatita in comparatie cu alte forme de dozare. In acest sens, sistemul terapeutic transdermic are o semnificatie clinica particulara pentru prevenirea si tratamentul pe perioada lunga a bolilor cronice precum hipertensiunea arteriala.

In cazul sistemelor transdermice de eliberare controlata a medicamentelor, modul principal de actiune al acestora este chiar prin eliberarea controlata a medicamentelor cu ajutorul inglobarii lor in structuri cu proprietati speciale si controlate, acest lucru facand cruciala selectarea atat a materialelor cat si tehnicilor potrivite pentru controlul eliberarii de medicamente.

Discutii

In cadrul acestei etape a fost realizat un studiu bibliografic in vederea alegerii polimerilor ce urmeaza a fi depusi sub forma de filme subtiri prin tehnica MAPLE (Matrix Assisted Pulsed Laser Evaporation) si care urmeaza sa includa in compozitia lor medicamentul.

Principala provocare in fabricarea de sisteme eficiente transdermice de eliberare a medicamentelor este proiectarea unei matrici polimerice cu urmatoarele caracteristici:

- Biocompatibilitate;
- Compatibilitate chimica cu medicamentul ce urmeaza a fi eliberat;
- Sa ofere eliberare coerenta si eficienta a medicamentului pe tot parcursul vietii produsului;
- Sa fie sigure. [S. Kandavilli *et al.*, Pharmaceutical Technology (2002)]

In studiile raportate in literatura, sunt prezentate sisteme terapeutice transdermice bazate pe nitredipina incorporata intr-o matrice de poliisobutilena folosind azone ca potentator de penetrare [L. P. Ruan *et al.*, J. Controll. Rel. **20**, 231-236 (1992)], precum si plasturi sensibili la presiune din materiale acrilice ce folosesc ca potentator de penetrare d-limonene [N. T. Dnyanesh *et al.*, Drug Dev. Ind. Pharm. **29**, 71-78 (2003)].

Studiile efectuate de noi au condus la selectarea urmatoarelor polimeri:

- Poliisobutilena (PIB);
- Etilceluloza (EC);
- Hidroxipropil (metil)celuloza (HPMC).

Polimerii selectionati si materialele adiacente au fost achizitionate de la Sigma Aldrich (reprezentant in Romania SC Redox SRL).

i) **Poliisobutilena** este unul dintre polimerii de interes (Structura chimica este prezentata in Figura 1) datorita caracteristicilor chimice si fizice (hidrocarbura saturata), de ex. coeficient de difuzie scazut. Proprietatile fizice ale acestui polimer se schimba treptat, odata cu cresterea masei moleculare.

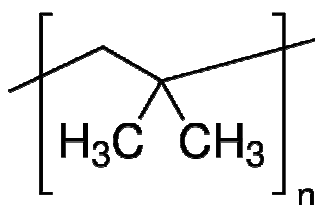


Figura 1 Structura chimica a polimerului poliisobutilena (de la Sigma Aldrich www.sigmaaldrich.com).

O selectie de proprietati ale poliisobutilenei sunt prezentate in tabelul 1.

Masa moleculara	$M_n \sim 200,000$ GPC/MALLS
	$M_v \sim 420,000$
	$M_w \sim 500,000$
Indice de refractie	$n_{20/D} 1.5045$
Temperatura de tranzitie	$T_g -64^\circ C$
Densitate	$0.92 \text{ g/mL la } 25^\circ C(\text{lit.})$

Tabelul 1 Proprietati ale PIB (sursa Sigma Aldrich).

ii) Etilceluloza (EC)

In Figura 2 este prezentata structura chimica a polimerului EC, iar in tabelul de mai jos sunt prezentate caracteristicile fizice si chimice ale polimerului.

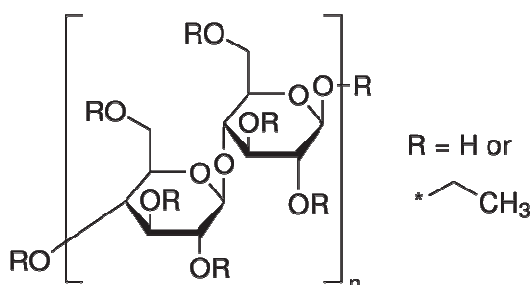


Figura 2 Structura chimica a polimerului EC.

Indice de refractie	$n_{20/D} 1.47(\text{lit.})$
Viscozitate	$4 \text{ cP, } 5\% \text{ in toluen/etanol } 80:20$ (lit.)
Temp. de tranzitie	$155^\circ C$
Densitate	$1.14 \text{ g/mL la } 25^\circ C(\text{lit.})$

Tabelul 2 Proprietati ale EC (sursa

http://www.sigmaaldrich.com/catalog/Lookup.do?N5=All&N3=mode+matchpartialmax&N4=ethylcellulose&D7=0&D10=ethylcellulose&N1=S_ID&ST=RS&N25=0&F=PR

iii) Hidroxipropil (metil) celuloza HPMC

In Figura 3 este prezentata structura chimica a polimerului HPMC. Una dintre cele mai importante proprietati ale acestui polimer este vascozitatea de 40-60 cP (2% in apa, la 20° C)).

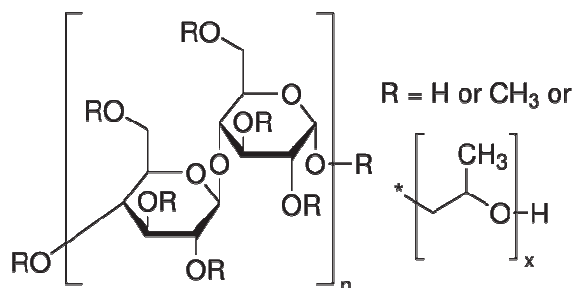


Figura 3 Structura chimica a hidroxipropil(metil) celuloza (sursa

http://www.sigmaaldrich.com/catalog/ProductDetail.do?lang=es&N4=H8384SIGMA&N5=SEARCH_CONCAT_PNOIBRAND_KEY&F=SPEC)

Aplicarea unei game largi de medicamente prin plasturii transdermici este limitata de prezenta "obstacolelor" ce se gasesc in calea de penetrare a acestora prin piele. In consecinta, doza zilnica de medicament ce poate fi eliberata cu ajutorul patch-urilor transdermice este de 5-10 mg, limitand in mod evident metoda de administrare. Un efort semnificativ a fost a deci indreptat catre gasirea unei strategii necesara pentru depasirea impermeabilitatii pielii umane. [H. A. E. Benson, Current Drug Delivery 2, 23-33 (2005)] In acest sens, se utilizeaza substante chimice care reduc temporar bariera pielii si care sunt cunoscute ca acceleratori sau potentatori ai fluxului de medicamente. Dintre aceste substante cel mai des folosite ca potentatori ai permeabilitatii pielii sunt terpenele. Terpenele se gasesc in uleiuri esentiale si sunt compusi formati din atomi de carbon, hidrogen si oxigen, dar care nu sunt aromatici. Acesti compusi sunt fost folositi ca medicamente, precum si ca arome sau condimente. In Figura 4 este prezentata structura chimica a unei terpenice ciclice, limonene.

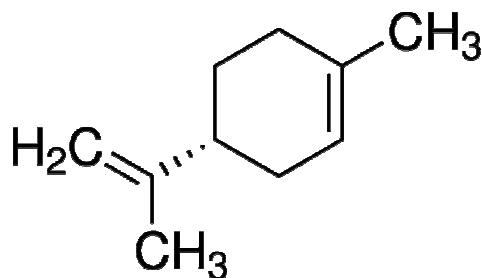


Figura 4 Structura chimica a (R)-(+)-limonene.

Concluzii

In concluzie, se poate afirma ca obiectivul primei etape a fost atins. In cadrul acestei etape s-a achizitionat un spectrofotometru UV-VIS in vederea determinarii concentratiei de medicamente din filme subtiri polimerice. De asemenea, s-au planificat activitati aferente etapei a doua din anul 2012, respectiv:

- depunere prin MAPLE a polimerilor alesi in Etapa I/2011;
- depunere prin MAPLE a amestecurilor de polimeri/ polimeri-medicament;
- caracterizare morfologica si chimica a filmelor subtiri obtinute.

Responsabil proiect

Dr. Alexandra Palla Papavlu