



**Universitatea Națională de Știință și
Tehnologie POLITEHNICA București**
Facultatea de Inginerie Chimică și Biotehnologii
Departamentul de Știința și Ingineria Materialelor Oxidice
și Nanomateriale

Centrul Național de Micro și
Nanomateriale **CNMN**

OPTIMIZATION IN NANOPARTICLE SYNTHESIS METHODS FOR DRUG DELIVERY SYSTEMS

**OPTIMIZAREA METODELOR DE SINTEZĂ A NANOPARTICULELOR
PENTRU SISTEME CU ELIBERARE CONTROLATĂ DE
MEDICAMENTE**

Conducător de doctorat

Prof. Dr. Ing. Ecaterina ANDRONESCU

Student doctorand

Ing. Cristina CHIRCOV

**București
2023**

CUPRINS

PARTEA I. CONTEXTUL ȘTIINTIFIC ACTUAL ----- 11 -

CAPITOLUL 1. SISTEME CU ELIBERARE CONTROLATĂ DE MEDICAMENTE ----- 11 -

1.1. Direcții principale în domeniu ----- 11 -

1.2. Materiale nanostructurate ----- 14 -

1.2.1. Nanomateriale zero-, mono-, bi- și tridimensionale ----- 14 -

1.2.2. Nanomateriale organice, anorganice, pe bază de carbon și compozite - 16 -

1.2.3. Nanomateriale naturale, accidentale, fabricate și bioinspirate ----- 18 -

1.2.4. Nanomateriale micro-, mezo- și macroporoase ----- 19 -

1.3. Strategii de țintire a sistemelor cu eliberare controlată de medicamente--- 20 -

1.3.1. Țintirea activă și pasivă----- 21 -

1.3.2. Țintirea fizică, chimică și biologică ----- 22 -

1.3.3. Țintirea locală și sistemică ----- 22 -

1.3.4. Țintirea în funcție de locație și de boală----- 23 -

1.3.5. Țintirea inversă, dublă, dublă și combinată----- 23 -

1.4. Eliberarea responsivă la stimuli a sistemele cu eliberare controlată de medicamente
----- 24 -

1.4.1. Responsivitate la pH ----- 25 -

1.4.2. Responsivitate la temperatură ----- 26 -

1.4.3. Responsivitate la reacții redox ----- 27 -

1.4.4. Responsivitate la enzime ----- 28 -

1.4.5. Responsivitate la câmp magnetic ----- 28 -

1.4.6. Responsivitate la câmp electric ----- 29 -

1.4.7. Responsivitate la unde acustice ----- 29 -

1.4.8. Responsivitate la lumină ----- 30 -

1.4.9. Responsivitate la radiații----- 31 -

CAPITOLUL 2. NANOPARTICULE MAGNETICE PENTRU ELIBERAREA CONTROLATĂ DE MEDICAMENTE ----- 32 -

2.1. Structura, proprietățile și sinteza magnetitei ----- 32 -

2.2. Metode de sinteză neconvenționale ----- 36 -

2.2.1. Sinteză solvotermală ----- 36 -

2.2.2. Metoda hidrotermală asistată de microunde ----- 38 -

2.2.3. Abordări microfluidice ----- 40 -

2.2. Strategii de modificare a suprafeței ----- 43 -

2.3. Sisteme cu eliberare controlată de medicamente pe bază de magnetită ---- 43 -

PARTEA II. CONTRIBUȚII ORIGINALE	49 -
CAPITOLUL 3. OBIECTIVELE CERCETĂRII	49 -
CAPITOLUL 4. SINTEZA SOLVOTERMALĂ A SISTEMELOR CU ELIBERARE CONTROLATĂ DE MEDICAMENTE PE BAZĂ DE MAGNETITĂ	53 -
Microsfere de Magnetită pentru Eliberarea Controlată a Acidului Rozmarinic	53 -
CAPITOLUL 5. SINTEZA HIDROTERMALĂ ASISTATĂ DE MICROUNDĂ A SISTEMELOR CU ELIBERARE CONTROLATĂ DE MEDICAMENTE PE BAZĂ DE MAGNETITĂ	73 -
Nanoparticule de Oxid de Fier Acoperite cu Dextran și Încărcate cu Curcumină pentru Terapii Antimicrobiene	73 -
Sisteme de Tip Core-Shell pe Bază de Nanoparticule de Oxid de Fier și Silice Funcționalizate cu Uleiuri Esențiale pentru Terapii Antimicrobiene	100 -
Nanoparticule de Magnetită Încărcate cu Acid Usnic - Studiu Comparativ între Metodele de Sinteză	132 -
CAPITOLUL 6. SINTEZA MICROFLUIDICĂ A SISTEMELOR CU ELIBERARE CONTROLATĂ DE MEDICAMENTE PE BAZĂ DE MAGNETITĂ	151 -
Sinteza Nanoparticulelor de Magnetită prin Intermediul unui Dispozitiv Lab-On-Chip	151 -
Sinteza Microfluidică a Nanoparticulelor de Magnetită Funcționalizate cu -NH ₂ și -COOH	168 -
Sinteza Microfluidică a Nanoparticulelor de Magnetită pentru Eliberarea Controlată a Antibioticelor	187 -
CAPITOLUL 7. CONCLUZII GENERALE ȘI PERSPECTIVE	207 -
CAPITOLUL 8. CONTRIBUȚII ORIGINALE ÎN DOMENIU	211 -
8.1. Lista de publicații	211 -
8.1.1. Publicații incluse în teza de doctorat	211 -
8.1.2. Publicații asociate tezei de doctorat	212 -
8.2. Lista de participări la conferințe	212 -
BIBLIOGRAFIE	213 -

Cuvinte cheie: magnetită, sinteza nanoparticulelor, metoda solvotermală, metoda hidrotermală asistată de microunde, metoda microfluidică, optimizarea sintezei, sisteme cu eliberare controlată de medicamente

Rezumat

În prezent, cercetarea științifică este martoră a evoluției celei de-a treia generații de sisteme cu eliberare controlată a medicamentelor, ale căror principale direcții de dezvoltare includ utilizarea nanoparticulelor pentru eliberarea țintită și controlată a compușilor bioactivi. În acest context, obiectivul principal este de a realiza proceduri de sinteză optimizate care să permită controlul dimensiunii și distribuției dimensionale a nanoparticulelor, al formei, al chimiei de suprafață și al funcționalității. Astfel, obiectivul principal al prezentei teze de doctorat este în concordanță cu cerințele industriei farmaceutice în ceea ce privește dezvoltarea formulărilor de medicamente. În mod specific, în procesul de dezvoltare a sistemelor cu eliberare controlată a moleculelor de medicament pe bază de nanoparticule, o serie de metode de sinteză neconvenționale și parametri de sinteză asociați au fost investigați pentru potențialul lor de a obține uniformitatea și controlul dimensiunii și distribuției dimensionale a nanoparticulelor, o capacitate mare de încărcare a medicamentului, eliberarea prelungită a moleculelor de medicament și reproductibilitatea procesului. Prin urmare, procesele de sinteză au fost optimizate pentru a îndeplini criteriile descrise anterior care sunt necesare pentru obținerea unor sisteme de eliberare a medicamentelor adecvate și eficiente.

Teza de doctorat este împărțită în două părți principale, prima fiind axată pe o cercetare a literaturii de specialitate care oferă aspecte generale asociate cu conceptele introduse în cadrul tezei, și anume eliberarea de medicamente, eliberarea controlată a compușilor bioactivi și nanomaterialele pentru eliberarea de medicamente în cadrul capitolului 1, precum și structura magnetitei, proprietăți, metode de sinteză neconvenționale și aplicații pentru sistemele de eliberare a medicamentelor. A doua parte a tezei se concentrează pe aspectele experimentale ale tezei, care au fost împărțite în trei capitole distincte care se concentrează pe trei metode de sinteză. În paragrafele următoare, vor fi prezentate concluziile generale desprinse din capitolele experimentale ale tezei, în conformitate cu obiectivele stabilite la începutul studiilor doctorale.

Primul obiectiv stabilit a fost acela de a identifica și selecta metode de sinteză neconvenționale adecvate pentru obținerea nanoparticulelor de magnetită care să permită variația parametrilor de sinteză și, în consecință, ajustarea proprietăților rezultate în ceea ce privește dimensiunea și distribuția dimensională. Prima metodă de sinteză a implicat tehnica solvothermală, care a permis variația unei serii de parametri în timpul procesului de sinteză, și anume temperatura și timpul de reacție, tipul de solvent

utilizat pentru reacție și utilizarea unui agent tensioactiv în cadrul amestecului de reacție. În timp ce literatura de specialitate disponibilă a demonstrat că dimensiunea nanoparticulelor crește odată cu temperatura și timpul și că aceasta depinde direct de tipul de solvent, de exemplu, utilizarea dietilenglicolului reduce dimensiunea nanoparticulelor în comparație cu etilenglicolul, o atenție limitată a fost acordată influenței agentului tensioactiv. În acest fel, capitolul 4 descrie un studiu comparativ între sinteza a două tipuri de purtători pe bază de nanoparticule de magnetită folosind două tipuri de agenți tensioactivi, adică PEG cu diferite greutăți moleculare. Din acest studiu s-au desprins trei concluzii principale, mai exact: (i) tensioactivul utilizat în protocolul de sinteză acționează și ca agent de acoperire, subliniind astfel importanța utilizării unor compuși non-toxici, (ii) utilizarea unei greutăți moleculare mai mari conduce la dimensiuni mai mari ale nanoparticulelor cu distribuții de dimensiuni ușor mai înguste, (iii) diametrul MNP-urilor obținute s-a situat la limita dintre scara nanometrică și cea micrometrică, dovedind astfel nepotrivirea protocolului de sinteză pentru obținerea de DDS-uri nanostructurate și necesitatea selectării unei alte metode. Cu toate acestea, direcția solvotermală ar putea fi, de asemenea, exploatată prin reducerea concentrației ionilor de fier, utilizarea unui solvent diferit pentru reducerea fierului(III) și asigurarea unui proces de încălzire mai rapid al autoclavei (având în vedere gradientul termic lent dinspre exterior spre mediul de reacție din cauza grosimii mari a autoclavei din oțel inoxidabil).

Cea de-a doua sinteză s-a bazat pe metoda hidrotermală asistată de microunde, care a permis variația presiunii, temperaturii și timpului de reacție impuse. Protocolul de sinteză a implicat co-precipitarea ionilor de fier într-un mediu alcalin, urmată de tratamentul hidrotermal asistat de microunde al precipitatului obținut. În acest context, capitolul 5 descrie trei studii care se concentrează pe comparația dintre patru tipuri de nanoparticule de magnetită obținute prin diferiți parametri de tratament și între co-precipitarea și sinteza hidrotermală asistată de microunde, fie cu încărcare de medicament post-sinteză în stratul de silice, fie cu încărcare de medicament in situ. În primul studiu, parametrii de sinteză au implicat o presiune impusă de 10 și 80 bar, o temperatură de 60 °C și un timp de reacție de 30 și 60 de minute. Principala concluzie a acestui studiu este că, deși condițiile de reacție la presiune ridicată conduc la formarea de faze cristaline secundare, adică goetit, distribuția dimensională este semnificativ mai îngustă. În acest context, următoarele două studii s-au axat pe optimizarea parametrilor de tratament hidrotermal care ar putea asigura o distribuție dimensională îngustă,

prevenind în același timp formarea fazelor secundare. Astfel, parametrii au implicat o presiune impusă de 60 bar, o temperatură de 80 °C și un timp de reacție de 30 de minute. În timp ce ambele studii s-au axat pe comparația dintre co-precipitarea și sinteza hidrotermală asistată de microunde, protocoalele au fost diferite, deoarece un studiu a implicat acoperirea cu silice post-sinteză și încărcarea medicamentului, în timp ce în celălalt studiu, compusul bioactiv a fost adăugat la soluția de precursor de fier. Parametrii de sinteză actuali nu au determinat formarea de goetit, iar nanoparticulele de magnetită obținute au fost caracterizate de o distribuție îngustă a dimensiunilor. Cu toate acestea, efectuând încărcarea medicamentului in situ, creșterea concentrației de medicament a dus la distribuții de dimensiuni mai înguste, dar la dimensiuni mai mari ale nanoparticulelor. Un alt aspect important observat în cadrul acestui capitol rezidă în necesitatea efectuării concomitente a sintezei, acoperirii și încărcării cu medicament pentru a evita formarea de particule cu mai multe nuclee în coajă. Astfel, această metodă de sinteză nu este potrivită pentru învelișurile polimerice, deoarece acestea nu sunt rezistente la condițiile de înaltă presiune și temperatură ridicată impuse.

Cea de-a treia și ultima metodă de sinteză a implicat tehnica microfluidică, prin intermediul căreia concentrația precursorilor de fier și debitul soluțiilor de precursor de fier și de agent de precipitare au putut fi variate. Astfel, capitolul 6 implică trei studii care descriu sinteza nanoparticulelor de magnetită, funcționalizarea acestora și încărcarea lor cu medicamente. Primul studiu a investigat influența concentrațiilor de fier(III) și fier(II) și a debitului soluțiilor de precursori. Metoda microfluidică asigură cea mai îngustă distribuție a dimensiunilor dintre cele trei tipuri de metode de sinteză descrise, în special atunci când se utilizează concentrații mai mari. Prin urmare, cel de-al doilea studiu a implicat o concentrație masică totală de 1% pentru soluția de precursor, în timp ce debitul a fost variat atât pentru soluțiile de precursor, cât și pentru cele de agent de precipitare. În plus, în soluția de agent de precipitare au fost adăugate două tipuri de agenți de funcționalizare la trei concentrații diferite. Rezultatele optime în ceea ce privește funcționalizarea au fost obținute pentru probele cu debite mai mari, deoarece acestea determină turbulențe în cadrul canalelor microfluidice. Prezența agenților de funcționalizare nu a crescut dimensiunea nanoparticulelor, așa cum s-a întâmplat în cazul metodei hidrotermale asistate de microunde, iar distribuția îngustă a dimensiunilor s-a menținut. Astfel, studiul final a descris sinteza concomitentă și încărcarea medicamentului, care a comparat două tipuri de antibiotice în scopuri antimicrobiene. Principala concluzie care ar putea fi trasă din acest studiu este că capacitatea de încărcare

a medicamentului nu depinde doar de parametrii de sinteză, ci și de tipul de moleculă de medicament utilizat. Direcția microfluidică pare a fi cea mai promițătoare în obiectivul de a dezvolta sisteme de eliberare a medicamentelor cu un grad ridicat de uniformitate și reproductibilitate. În acest context, pasul viitor ar trebui să implice utilizarea unei platforme microfluidice care să permită concomitent sinteza, acoperirea și încărcarea medicamentului. În acest mod, s-ar putea obține o capacitate crescută de încărcare a medicamentului datorită prezenței unui strat polimeric pe suprafața nanoparticulelor care ar putea spori interacțiunile cu moleculele de medicament.