

Universitatea de Vest din Timișoara

Școala Doctorală de Științe ale Naturii

Domeniul: Chimie

REZUMAT

Al Tezei De Doctorat

**Sinteza și caracterizarea unor substanțe și
materiale cu aplicații medicale/farmaceutice**

Coordonator:

Prof. Dr. Ing. Titus Vlase Dr. Habil

Doctorand:

Okolišan Dorinel

Timișoara

2024

CUPRINS (corespunzător tezei de doctorat)

LISTA PUBLICAȚIILOR.....	IV
LISTA FIGURILOR	V
LISTA TABELELOR.....	VIII
CUVINTE CHEIE ȘI LISTA PRESCURTĂRILOR	X
INTRODUCERE.....	XI
I. STUDIU DE LITERATURĂ	1
I.1. Generalități.....	1
I.2. Polizaharidele. Plastifianți.....	2
I.2.1. κ-caragenanul	4
I.2.2. Hidroxietil celuloza.....	6
I.2.3. Glicerolul	7
I.3. Substanțele active. Sisteme de livrare a medicamentelor	8
I.3.1. Substanțe cu rol de anestezic local	9
I.3.1.1. Mecanismul de acțiune	10
I.3.1.2. Mepivacaina.....	12
I.3.1.3. Lidocaina	12
I.3.1.4. Articaina	13
I.3.1.5. Ropivacaina	13
I.3.1.6. Bupivacaina	13
I.3.2. Substanțe cu rol antiinflamator	14
I.3.2.1. Mecanismul de acțiune	14
I.3.2.2. Diclofenacul sodic	15
I.3.2.3. Meloxicamul	16
I.3.2.4. Dexketoprofen trometamol	16
I.3.2.5. Dexametazona.....	17
I.3.3. Sisteme de livrare a medicamentelor.....	17
I.3.3.1. Livrarea transdermală	18
I.3.3.2. Livrarea pulmonară.....	19
I.3.3.3. Livrarea oculară	20
I.3.4. Membrane polizaharidice.....	21
I.3.4.1. Obținerea filmelor polizaharidice	22
I.4. Tehnici de analiză.....	23
I.4.1. Spectroscopia în infraroșu – IR	23
I.4.2. Analiza termogravimetrică.....	25
I.4.3. Spectroscopia UV-Vis.....	25
I.4.4. DSC- Calorimetrie cu scanare diferențială.....	26
II. STUDIU EXPERIMENTAL. CONTRIBUȚII ORIGINALE	27
II.1. Stabilirea protocolului de lucru.....	27
II.2. Obținerea și caracterizarea membranelor pe bază de κ-caragenan dopate cu un singur medicament din clasa antiinflamatoarelor sau anestezicelor	27
II.2.1. Obținerea și caracterizarea membranelor pe bază de κ-caragenan dopate cu un singur medicament din clasa antiinflamatoarelor	27
II.2.1.1. Introducere	27
II.2.1.2. Materiale și Metode	28

II.2.1.3.	Rezultate și discuții.....	29
II.2.1.3.1.	Sinteza membranelor.....	29
II.2.1.3.2.	Analiza FTIR.....	31
II.2.1.3.3.	Analiza TG/DTG a substanțelor active	37
II.2.1.3.4.	Analiza TG/DTG a membranelor dopate cu substanțe active	41
II.2.1.3.5.	Analiza UV-Vis.....	53
II.2.1.4.	Concluzii.....	55
II.2.2.	Obținerea și caracterizarea membranelor pe bază de κ -caragenan dopate cu anestezice locale	56
II.2.2.1.	Materiale și metode.....	56
II.2.2.2.	Rezultate și discuții.....	58
II.2.2.2.1.	Sinteza membranelor.....	58
II.2.2.2.2.	Analiza FTIR.....	61
II.2.2.2.3.	Analiza TG/DTG a substanțelor active	66
II.2.2.2.4.	Analiza TG/DTG a membranelor cu substanțe active.....	67
II.2.2.2.5.	Analiza DSC	74
II.2.2.3.	Concluzii.....	78
II.3.	Obținerea și caracterizarea membranelor pe bază de κ -caragenan dopate cu combinații de medicamente anestezice și medicamente antiinflamatoare	79
II.3.1.	Obținerea și caracterizarea membranelor pe bază de κ -caragenan dopate cu combinații de articaină și medicamente antiinflamatoare.....	79
II.3.1.1.	Materiale și metode.....	79
II.3.1.2.	Rezultate și discuții.....	81
II.3.1.2.1.	Sinteza membranelor.....	81
II.3.1.2.2.	Analiza FTIR.....	82
II.3.1.2.3.	Analiza TG/DTG.....	86
II.3.1.2.4.	Analiza DSC	91
II.3.1.3.	Concluzii.....	92
II.3.2.	Obținerea și caracterizarea membranelor pe bază de κ -caragenan dopate cu combinații de bupivacaină și medicamente antiinflamatoare	94
II.3.2.1.	Materiale și metode.....	94
II.3.2.2.	Rezultate și discuții.....	95
II.3.2.2.1.	Sinteza membranelor.....	95
II.3.2.2.2.	Analiza FTIR.....	97
II.3.2.2.3.	Analiza TG/DTG.....	100
II.3.2.2.4.	Analiza DSC	105
II.3.2.3.	Concluzii.....	106
II.3.3.	Obținerea și caracterizarea membranelor pe bază de κ -caragenan dopate cu combinații de ropivacaină și medicamente antiinflamatoare.....	108
II.3.3.1.	Materiale și metode.....	108
II.3.3.2.	Rezultate și discuții.....	109
II.3.3.2.1.	Sinteza membranelor.....	109
II.3.3.2.2.	Analiza FTIR.....	111
II.3.3.2.3.	Analiza TG/DTG.....	114
II.3.3.2.4.	Analiza DSC	119
II.3.3.3.	Concluzii.....	120
II.3.4.	Obținerea și caracterizarea membranelor pe bază de κ -caragenan dopate cu combinații de mepivacaină și medicamente antiinflamatoare	122
II.3.4.1.	Materiale și metode.....	122
II.3.4.2.	Rezultate și discuții.....	123
II.3.4.2.1.	Sinteza membranelor.....	123

II.3.4.2.2. Analiza FTIR.....	125
II.3.4.2.3. Analiza TG/DTG.....	130
II.3.4.2.4. Analiza DSC	135
II.3.4.3. Concluzii.....	136
II.3.5. Obținerea și caracterizarea membranelor pe bază de κ-caragenan dopate cu combinății de lidocaină și medicamente antiinflamatoare	138
II.3.5.1. Materiale și metode.....	138
II.3.5.2. Rezultate și discuții.....	139
II.3.5.2.1. Sinteza membranelor.....	139
II.3.5.2.2. Analiza FTIR.....	141
II.3.5.2.3. Analiza TG/ DTG.....	144
II.3.5.2.4. Analiza DSC	149
II.3.5.3. Concluzii.....	150
III. Concluzii Generale	152
IV. Bibliografie.....	156
V. Anexe	167

Cuvinte cheie: Membrane polizaharidice; Biopolimeri; κ -caragenan; Anestezice locale; Medicamente antiinflamatoare; Sisteme de livrări;

Lista Publicațiilor

1. **Okolišan Dorinel**, Gabriela Vlase, Titus Vlase, and Claudiu Avram. 2022. "Preliminary Study of κ -Carrageenan Based Membranes for Anti-Inflammatory Drug Delivery" *Polymers* 14, no. 20: 4275. <https://doi.org/10.3390/polym14204275>
2. **Okolišan Dorinel**, Vlase Titus, Vlase Gabriela, Ionela-Amalia Bradu and Claudiu Avram. „Thin polysaccharide films as carriers for local anesthetic drugs”. *J. Therm. Anal. Calorim* (2023). <https://doi.org/10.1007/s10973-023-12635-x>

LISTA CONFERINȚELOR DIN PERIOADA DOCTORALĂ

1. **Dorinel OKOLIȘAN**, Gabriela VLASE, Titus VLASE, Claudiu AVRAM. *Preliminary study of κ -carrageenan based membranes for anti-inflammatory drug delivery* la 1st Central and Eastern European Conference on Physical Chemistry & Materials Science (CEEC-PCMS1), PS2.35, pag. 177 în Book of Abstracts.
2. **Dorinel Okolišan**, Gabriela Vlase, Amalia Bradu, Alexandru Pahomi, Mădălin Bunoiu, Titus Vlase. *Thin polysaccharide films as carriers for local anesthetic and anti-inflammatory drug* la 16th Mediterranean Conference on Calorimetry and Thermal Analysis (MEDICTA 2023), P.C16, pag.71 în Book of Abstracts.
3. **Dorinel Okolišan**, Titus Vlase, Gabriela Vlase. *Polysaccharide membranes as a delivery agent for local anesthetic drugs* la 31st Symposium on Thermal Analysis and Calorimetry "Eugen Segal" of the Commission for Thermal Analysis and Calorimetry of the Romanian Academy (CATCAR31). P.P.6.

REZUMAT

Prezenta teză de doctorat „*Sinteza și caracterizarea unor substanțe și materiale cu aplicații medicale/farmaceutice*”, elaborată în limba română, este formată din două părți distincte, partea de studiu de literatură și partea de contribuții originale.

Scopul după care a fost ghidată această cercetare îl reprezintă explorarea potențialului polizaharidelor în dezvoltarea de membrane transdermice, care ar putea să ofere o modalitate neinvazivă și convenabilă de administrare a principiilor active.

În prima parte a tezei a fost realizată o cercetare a literaturii ce corespunde tematicii tezei de doctorat. Prin urmare, acest capitol cuprinde informații selectate din literatura de specialitate, publicată în ultimii 20 de ani, pentru a putea descrie cât mai detaliat noțiuni elementare despre polizaharide, κ -caragenan, glicerol, hidroxietil celuloză, anestezice locale de tip amidic și medicamente antiinflamatoare, precum și câteva generalități despre tehnicile de analiză utilizate în această cercetare. Prin urmare se pot găsi informații cu privire la noțiunile elementare ale polizaharidelor și unitățile constituente ale acestora, cercetarea fiind axată pe evidențierea naturii κ -caragenanului și a hidroxietil celulozei, polizaharide cu rol de biopolimer ce pot fi utilizate în formularea diferitelor sisteme de livrare a medicamentelor. Pe lângă acestea este prezentată și o descriere a proprietăților fizico-chimice ale glicerolului, un plastifiant adesea folosit în sistemele de livrare a medicamentelor. De asemenea, acest capitol prezintă o descriere a noțiunilor elementare ale substanțelor cu rol de anestezic local dar și a celor cu rol antiinflamator, clasificarea acestora și mecanismul lor de acțiune. Mai multe subcapitole pun în evidență informații generale ale unor anestezice locale printre care: Lidocaina, Mepivacaina, Bupivacaina, Articaina și Ropivacaina, precum și a unor substanțe utilizate ca și medicamente antiinflamatoare: Diclofenacul de sodiu, Meloxicamul, Dexketoprofen trometamolul și fosfatul de Dexametazonă.

Partea a doua, alcătuită din cinci studii organizate în două capitole și cinci subcapitole, reprezintă partea experimentală respectiv contribuțiile originale, fiind axată pe obținerea membranelor de κ -caragenan dopate fie cu un singur medicament fie cu diferite combinații de anestezic local și medicament antiinflamatoare. Toate obiectivele, atât cele asociate părții de cercetare a literaturii cât și ale părții experimentale au fost îndeplinite, ceea ce a dus la obținerea de membrane de κ -caragenan, prin metode simple și eficiente. Totodată, accentul a fost pus pe determinarea și înțelegerea interacțiunilor ce pot apărea la nivel de legături interatomice, prin intermediul analizei FTIR, dar și domeniul de stabilitatea și comportamentul termic al principiilor active și al membranelor dopate, prin analiza TG/DTG și DSC.

În cadrul primului capitol al părții experimentale accentul a fost pus pe obținerea a două tipuri de membrane biopolimerice dopate cu un singur principiu activ. Astfel, în cazul *membranelor dopate cu un singur medicament antiinflamator*, analiza UV-Vis și analiza FTIR pun în evidență reușita incorporării substanței active în matricea polimerică, atât prin prezența unor peak-uri caracteristice principiilor active cât și prin suprapunerea maximelor de absorbție. Prin intermediul analizei TD/DTG a fost studiat și determinat comportamentul și domeniul de stabilitatea termică atât a substanțelor active cât și a matricei polimerice. Prin urmare reușita obținerii membranelor dorite a dus în mod direct la validarea protocolului

experimental propus, ulterior acesta fiind utilizat și în cadrul celorlalte studii efectuate. În urma acestui studiu a fost publicată lucrarea: **Okolišan Dorinel, Gabriela Vlase, Titus Vlase, and Claudiu Avram.** 2022. "Preliminary Study of κ -Carrageenan Based Membranes for Anti-Inflammatory Drug Delivery" *Polymers* 14, no. 20: 4275.

<https://doi.org/10.3390/polym14204275>

În ceea ce ține de studiul **membranelor dopate cu un singur anestezic local**, au fost obținute zece membrane în care a fost reușită incorporarea anestezicelor locale dintre care cinci membrane de tipul A și cinci membrane de tipul B. Prezența nealterată a „amprenteii” FTIR a κ -caragenanului ne spune clar că anestezicele incorporate nu induc nicio modificare chimică acestui polizaharid, indiferent dacă e vorba de membranele de tipul A sau B. Rezultatele analizei TG/DTG ne indică faptul că membranele sunt nealterate în domeniul temperaturii de 35-100 °C, chiar dacă în jur de 65-70 °C începe lichefierea matricei polizaharidice. Datorită efectelor termice care apar pe curbele DSC ale probelor precum și a diferenței de compoziție, există o deosebire clară între comportamentul și stabilitatea termică a celor două tipuri de membrane. În urma acestui studiu a fost publicată lucrarea: **Okolišan Dorinel, Vlase Titus, Vlase Gabriela, Ionela-Amalia Bradu and Claudiu Avram.** „Thin polysaccharide films as carriers for local anesthetic drugs”. *J. Therm. Anal. Calorim* (2023). <https://doi.org/10.1007/s10973-023-12635-x>

În cadrul celui de-al doilea capitol al părții experimentale, alcătuit din cinci subcapitole, accentul a fost pus pe obținerea membranelor biopolimerice dopate cu combinații de anestezic local și medicament antiinflamator. Astfel, au fost obținute membrane în care fiecare anestezic local a fost combinat pe rând cu fiecare medicament antiinflamator. Prin urmare, fiecare combinație de principii active a fost studiată și analizată în vederea determinării posibilelor interacțiuni fie între principiile active fie între acestea și matricea polimerică a membranelor rezultate. Mai mult a fost urmărit comportamentul termic al membranelor rezultate, pentru a determina impactul combinațiilor de principii active asupra domeniului de stabilitate și deziintegrare a membranelor dopate.

Primul studiu asociat acestui capitol îl reprezintă obținerea de **membrane cu combinații de Articaină și medicamente antiinflamatoare**. În urma acestui studiu au fost obținute patru membrane elastice a căror aspect fizic diferă, singurele membrane transparente fiind membranele CCGAT și CCGAR. Culoarea membranei CCGAM se datorează soluției de meloxicam. A fost constatat că membrana CCGAT prezintă un grad de lipire superior celorlalte membrane obținute. Studiul FTIR pune în evidență reușita incorporării substanțelor active în matricea membranei prin apariția peak-urilor caracterice unor legături interatomice. Analiza TG/DTG indică o stabilitate termică în intervalul de temperatură de 25-100 °C iar în urma analizei DSC se poate spune că procesul de descompunere a membranelor începe la ≈ 230 °C și este unul continuu.

Cel de-al doilea studiu asociat acestui capitol îl reprezintă obținerea de **membrane cu combinații de bupivacaină și medicamente antiinflamatoare**. Acest studiu, duce la obținerea a patru membrane polizaharidice care, deși alcătuite de din aceeași matrice polimerică, prezintă aspect diferit, precum. Descompunere membranelor are loc la temperaturi mai > 220 °C, excepție fiind membrana cu fosftaul de dexametazonă unde descompunerea începe în jurul valorii de 214,67 °C. În ceea ce ține de lichefierea matricei polimerice, în cazul

membranei CCGBM, T_{max} , al acestui efect termic este deplasat la o temperatură mult mică comparativ cu celelalte membrane analizate.

Cel de-al treilea studiu asociat acestui capitol îl reprezintă obținerea de **membrane cu combinații de ropivacaină și medicamente antiinflamatoare**. Ca și în studiile precedente, medicamentele antiinflamatoare dar și anestezicul local contribuie la aspectul fizic al acestora. Banda amidică II confirmă prezența ropivacainei în toate membranele obținute dar și apartenența acestui compus în clasa anestezicilor de tip amidic. În cadrul analizei DSC a fost observat că se poate face o legătură între gradul de uscare al membranelor și apariția efectului endoterm al pierderii de apă adsorbită (cazul probelor CCGRD și CCGRR).

Cel de-al patrulea studiu asociat acestui capitol îl reprezintă obținerea de **membrane cu combinații de mepivacaină și medicamente antiinflamatoare**. În cadrul acestui studiu, au fost obținute patru membrane al căror aspectul fizic, ne oferă următoarele informații: datorită caracterului lipicios al membranelor transparente, acestea necesită o manipulare mai atentă astfel încât să fie evitată crearea unor cute pe suprafața lor. Datele obținute în urma analizei termogravimetrice ne indică o stabilitate termică a membranelor obținute în domeniul temperaturii de $\approx 37-100$ °C. Singura membrană în care cu certitudine un anumit proces termic poate fi atribuit descompunerii termice a antiinflamatorului este membrana CCGMM, în care meloxicamul prezintă un proces al descompunerii la o temperatură mai mare de 300°C.

Cel de-al cincilea studiu asociat acestui capitol îl reprezintă obținerea de **membrane cu combinații de lidocaină și medicamente antiinflamatoare**. Membranele CCGLR și CCGLT, elastice și cu un caracter lipicos, se comportă precum parafilmul datorită hidroxietil celulozei și glicerolului. Intensitatea mărită a benzii amidice în membrana CCGLD se datorează faptului că la această lungime de undă are loc $\nu_{C=C}$ care este conjugată cu oxigenul cetonic al fragmentului de 2,5-ciclohexadien-1-onă. Prin intermediul studiului DSC s-a observat impactul cristalizării fosfatului de dexametazonă, din membrana CCGLD, asupra procesului de topire a matricei polizaharidice care este aproape invizibil pe curba DSC a acestei membrane. Mai mult, deși același anestezic a fost incorporat în membranele obținute, natura medicamentului antiinflamator influențează în mod direct procesul exoterm al descompunerii substanțelor active.