

Sisteme cu eliberare țintită de substanțe farmaceutic active

Cuvinte cheie: sisteme cu eliberare controlată de medicamente; sisteme cu eliberare țintită de medicamente; magnetită; ferită de cobalt; compozite magnetice; magnetită-silice pură și funcționalizată; compozite silice-dioxid de titan de tip SBA-15.

Scopul tezei de doctorat a fost elaborarea unor sisteme cu eliberare țintită de agent antitumoral pe bază de transportori anorganici ce conțin transportori de tip nanoparticule magnetice acoperite cu silice mezoporoasă. *Contribuții originale* ale acestei lucrări au fost: obținerea pentru prima dată a feritei de cobalt prin coprecipitare, direct în soluție apoasă, la temperatura de 60°C; obținerea unor compozite magnetită/ferită de cobalt-silice mezoporoasă de tip MCM-41 și studiul toxicității acestora, la nivel celular; încapsularea eficientă a doxorubicinei în vehicule magnetice, magnetită-silice mezoporoasă pură și funcționalizată cu grupări folat pentru acumulare pasivă în țesut tumoral, cu efecte toxice diminuate față de agentul citostatic administrat ca soluție apoasă, sinteza materialelor compozite pe bază de oxitettraciclină folosind transportori silice-dioxid de titan mezostructurați de tip SBA-15. Pentru atingerea scopului propus au fost desfășurate mai multe activități: (i) obținerea nanoparticulelor de magnetită și ferită de cobalt prin coprecipitare folosind ca stabilizator acid oleic, copolimerul Pluronic P123 sau CTAB sau prin descompunerea $\text{Fe}(\text{acac})_3$; (ii) obținerea unor compozite ferită-silice mezoporoasă folosind două metode; (iii) prepararea unor materiale silice-dioxid de titan de tip SBA-15, cu un conținut de 4,5-30%(mol.) titan prin metoda sol-gel combinată cu tratamentul hidrotermal; (iv) dezvoltarea unor sisteme cu eliberare controlată de oxitettraciclină pe bază de transportori silice-dioxid de titan și determinarea profilele de eliberare *in vitro* a oxitettraciclinei de pe suporturile anorganice utilizate; (v) proiectarea unor sisteme cu eliberare țintită de doxorubicină prin încapsularea acestora în compozite magnetice mezoporoase și determinarea profilelor de eliberare a agentului citostatic în fluid biologic ce simulează mediul celular tumoral.

Targeted delivery systems for active pharmaceutical ingredients

Keywords: drug delivery systems; targeted delivery systems; magnetite; cobalt ferrite; magnetic composites; magnetite-silica; cobalt ferrite-mesoporous silica composite; SBA-15-type silica-titania composites.

The aim of this PhD thesis consists in the development of targeted delivery systems for active pharmaceutical ingredients based on magnetic nanoparticles coated with mesoporous silica as carriers, the chosen citostatic agent being doxorubicin. The *original contributions* of this thesis were: the preparation for the first time of cobalt ferrite by coprecipitation method, directly in the aqueous solution, at the low temperature, 60°C; the synthesis of magnetite/cobalt ferrite – mesoporous MCM-41 silica composites; assessment of their toxicity at the cellular level; efficient encapsulation of doxorubicin into the mesopores of magnetite coated with either pristine or functionalized mesoporous silica with folate groups for passive accumulation in tumor tissue; development of oxytetracycline delivery systems containing mesostructured SBA-15-type silica-titania composites. To achieve the proposed goal, several activities have been carried out: (i) obtaining of magnetite and cobalt ferrite nanoparticles with spinel structure by coprecipitation method in the presence of oleic acid, copolymer triblock Pluronic P123 and CTAB or by decomposition $\text{Fe}(\text{acac})_3$; (ii) obtaining of ferrite-silica composite materials using two methods; (iii) preparation of SBA-15-type mesostructured silica-titania composites with 4,5-30% (mol) Ti by sol-gel method assisted by hydrothermal treatment; (iv) the development of oxytetracycline delivery systems based on silica-titania carriers and determination of antibiotic release profiles; (v) development of targeted delivery systems by doxorubicin encapsulation into mesopores of magnetic composite vehicles consisting in magnetite nanoparticles coated with pristine or functionalized silica with 3-aminopropyl or folate moieties; (vi) determination of doxorubicin release profiles in the biological fluid simulating the tumor cell environment.