

**PNCDI II - Program IDEI**

**Proiect ID\_989 Contract nr. 644/19.01.2009**

**MICRO SI NANOPARTICULE INTELIGENTE PE BAZA  
DE POLIMERI SENSIBILI LA STIMULI EXTERNI  
SI/SAU POLIMERI CU AMPRENTA MOLECULARA  
FOLOSITE CA SISTEME DE ELIBERARE CU  
AUTOREGLARE A MEDICAMENTELOR**

***Director de proiect:* Dr. Gheorghe FUNDUEANU-CONSTANTIN**

**Perioada de derulare: 2009-2011**

**Buget total: 900 000 RON**

# REZUMAT

Proiectul are ca prim obiectiv *sinteza de sisteme de eliberare controlata a medicamentelor cu autoreglare pe baza de polimeri inteligenti* capabili sa raspunda simultan la doua tipuri de stimuli externi cum ar fi temperatura si pH-ul corpului uman. Se vor proiecta dispozitive inteligente pe baza de polimeri naturali inteligenti, obtinuti prin modificarea chimica a polizaharidelor cum ar fi amidonul, dextransul, pullulanul sau alginatii. Mai mult, acesti polimeri vor fi transformati in micro- si nanoparticule inteligente care ofera avantajul ca pot fi folosite ca implanturi sau ca sisteme de trimitere la tinta (targeting systems).

In al doilea rand, se va proiecta si realiza un *sistem de eliberare a medicamentelor cu autoreglare de tip feedback, care controleaza viteza si momentul de eliberare a medicamentelor*. Momentul de eliberare a medicamentului va fi controlat de catre concentratia unui agent de declansare (amorsare) cum ar fi substantele biochimice, a caror concentratie este ea insasi dependenta de concentratia medicamentului din organism. Cand concentratia agentului de declansare este situata deasupra unui anumit prag, eliberarea este activata. Aceasta induce o scadere a concentratiei agentului de declansare si in final eliberarea medicamentului este stopata. Acest sistem de eliberare a medicamentelor are nevoie de unitate cu proprietati de recunoastere moleculara. Senzorul incastrat in dispozitivul de eliberare a medicamentelor va fi obtinut prin tehnica de amprentare moleculara si va imita rolul de recunoastere al enzimelor, receptorilor din membrane si anticorpilor din organismele vii.

Pe baza conceptului de biomimetism, proiectul va fi focalizat pe imprimarea in hidrogeluri care se umfla. In final, se vor combina sistemele de eliberare a medicamentelor sensibile la stimuli externi cu cele cu amprenta moleculara care pot avea avantaje practice considerabile.

# ECHIPA

*Director de proiect:*

**Dr. Gheorghe FUNDUEANU-CONSTANTIN**

- **Dr. Georgeta MOCANU**
- **Dr. Marieta NICHIFOR**
- **Dr. Marieta CONSTANTIN**

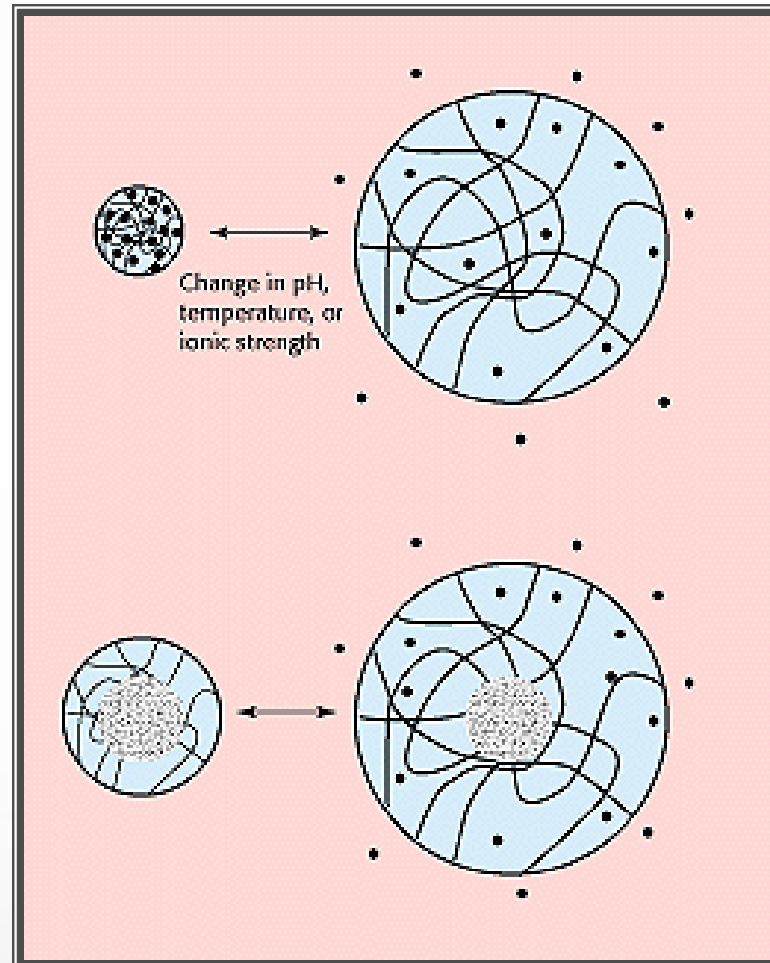
*Tineri doctoranzi:*

- **Cristina Magdalena STANCIU**
- **Ionela OANEA**

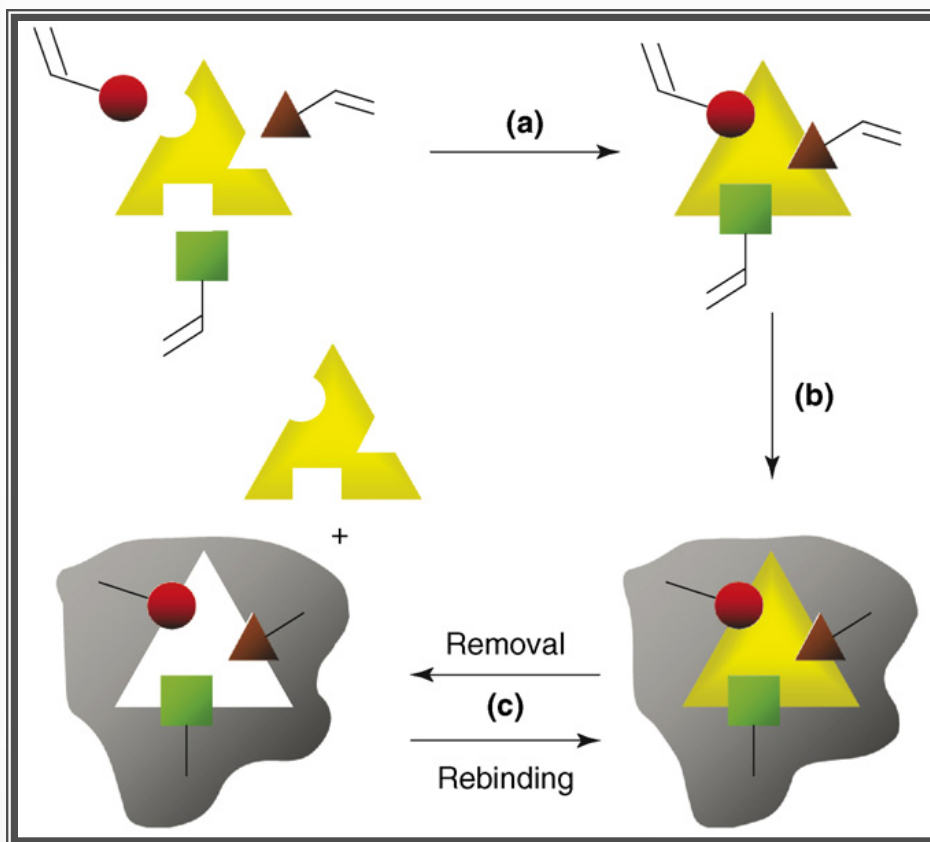
# OBIECTIVE

- Obiectivul general al acestui proiect este crearea de dispozitive avansate de administrare a medicamentelor care sa asigure eliberarea medicamentelor ori de cate ori conditiile fiziologice normale ale organismului sunt disturbate. Aceste sisteme inteligente au capacitatea de a percepe ele inele modificarile anumitor parametri fiziologici (pH, temperatura, prezenta unor substante biochimice) si de a elibera medicamentul ca raspuns la aceste modificari.
- proiectarea si realizarea de sisteme de eliberare a medicamentelor cu autoreglare pe baza de polimeri naturali capabili sa raspunda simultan la doua tipuri de stimuli: pH si temperatura.
- proiectarea unui sistem de eliberare a medicamentelor cu autoreglare de tip feedback pe baza de polimeri cu amprenta moleculara.

*Eliberarea medicamentelor din  
sisteme de eliberare sensibile la  
stimuli externi*



## Imprintarea moleculara



*(a) Formarea unui complex de pre-polimerizare intre templat (galben) si monomerii functionali (rosu, verde si maron) prin interactiuni (necovalente, covalente si/sau coordinative)*

*(b) Polimerizarea cu un exces de agent de reticulare pentru a obtine MIP (gri)*

*(c) Indepartarea templatului (galben) prin spalare si/sau extractiecu formarea cavitatilor specifice de recunoastere ulterioara a templatului*

# BUGET

NR. CRT.	DENUMIRE CAPITOL BUGET	TOTAL VALOARE 2009 (lei)	TOTAL VALOARE 2010 (lei)	TOTAL VALOARE 2011 (lei)	TOTAL VALOARE (lei)
1.	CHELTUIELI DE PERSONAL	45956	279044	125000	450000
2.	CHELTUIELI INDIRECTE	22978	154165	71429	248572
3	MOBILITĂȚI	5000	51800	28200	85000
4.	CHELTUIELI DE LOGISTICĂ	17977.93	73079.07	25371	116428
5.	TOTAL	91911.93	558088,07	250000	900000

## REPARTIZAREA CHELTUIELILOR pentru 2009

Denumire capitol buget		Cheltuieli de personal	Cheltuieli indirecte	Mobilitati	Cheltuieli de logistica	Total
Valoare (RON)	Etapa Intermediara	24536	12268	5000	7268.63	49072.63
	Etapa Finala	21420	10710	0	10709.3	42839.30
TOTAL		45956	22978	5000	17977.93	91911.93



# ETAPA I -2009

## OBIECTIVE REALIZATE

### Faza Intermediara 1.05-10.09.2009

*Actualizarea bazei bibliografice privind sinteza micro- si nanoparticulelor inteligente pentru eliberarea controlata a medicamentelor.*

- *Actualizarea bazei de date privind tehnicile de obtinere a micro- si nanoparticulelor din:  
polimeri inteligenti  
polimeri cu amprenta moleculara*

*Experimente preliminare privind sinteza de polimeri naturali, sensibili la stimuli externi (pH, temperatura)*

- *sinteza de polimeri sensibili la pH si temperatura prin copolimerizarea radicalica a monomerilor sensibili la temperatura cu monomeri ce contin grupe functionale sensibile la pH*
- *tehnicele de grefare a polimerilor sintetici pe polimeri naturali*

## **Faza Finala 11.09-4.12.2009**

*Experimente preliminare privind sinteza de polimeri cu amprenta moleculara.*

*- sinteza de polimeri cu amprenta moleculara in retele macromoleculare rigide si flexibile*

*Sinteza sistemelor de eliberare controlata cu autoreglare din polimeri preformati naturali capabili sa raspunda simultan la pH si temperatura*

*- sinteza de polimeri liniari semitelechelici sensibili la pH si temperatura cu o temperatura critica de insolubilizarea (LCST) de 36°C in conditii de pH fiziologic*

*- Determinarea masei moleculare si a distributiei masei moleculare prin metoda dozarii grupelor terminale, cromatografie pe gel permeabil si masuratori de vascozitate.*

*- Influenta pH-ului si al raportului molar al comonomerilor in copolimer asupra LCST, determinata prin metoda punctului de ceata si microcalorimetrie*

## ARTICOLE PUBLICATE – ETAPA I / 2009

### Prevazute-4; realizate-6

1. Fundueanu G., Constantin M., Ascenzi P.  
Fast-responsive porous thermoresponsive microspheres for controlled delivery of macromolecules  
*International Journal of Pharmaceutics* 379 (1): 9-17, 2009.
2. Fundueanu G.; Constantin M.; Ascenzi P.  
Poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylamide) cross-linked thermoresponsive microspheres obtained from preformed polymers: Influence of the physico-chemical characteristics of drugs on their release profiles  
*Acta Biomaterialia* 5(1): 363-73, 2009.
3. Fundueanu G, Constantin M, Stanciu C, Theodoridis G, Ascenzi P.  
pH- and temperature-sensitive polymeric microspheres for drug delivery: the dissolution of copolymers modulates drug release  
*J Mater Sci Mater Med.* 2009, Jun 27.
4. Fundueanu G., Constantin M., Stanciu C., Mihalcea I.,  
Preparation of pullulan microspheres with thermosensitive properties as temperature- controlled drug delivery system  
*Annals of West University of Timisoara. Series of Chemistry* 18(1): 81-92, 2009
5. Constantin M., Fundueanu G.,  
Cyclodextrin-containing poly(vinyl alcohol) as non-viral gene delivery systems. 1. Preparation of polymers  
*Revue Roumaine de Chimie* 54 (11-12), 2009.
6. Stanciu C. M., Nichifor M., Simionescu B. C.  
New biocompatible polyesters based on bile acids  
*Revue Roumaine de Chimie* 54 (11-12), 2009.

## PREZENTARI LA MANIFESTARI STIINTIFICE

1. Gheorghe Fundueanu, Marieta Constantin  
Microspheres d'alcool polyvinylique sensibles au pH et a la temperature, utilisees comme systemes a liberation controlee des medicaments  
*9<sup>eme</sup> Colloque Franco-Roumain sur les Polymeres, 27-29 august 2009* (comunicare).
2. Marieta Constantin, Gheorghe Fundueanu,  
Synthese des polymeres d'alcool polyvinylique avec des unites de cyclodextrine comme des vecteurs pour la therapie genique  
*9<sup>eme</sup> Colloque Franco-Roumain sur les Polymeres, 27-29 august 2009* (comunicare).
3. Gheorghe Fundueanu, Marieta Constantin  
Prepararea si caracterizarea microsferelor de pullulan termosensibile pentru eliberarea medicamentelor controlata de temperatura  
*ZILELE ACADEMICE IEȘENE 8-10 octombrie 2009* (comunicare).
4. Marieta Constantin, Ionut Mihalcea, Gheorghe Fundueanu,  
Synthesis and characterisation of cationic pullulan  
*International Conference RICCGE XVI, 9-12 septembrie 2009* (poster).
5. Gheorghe Fundueanu, Marieta Constantin, Ionut Mihalcea, Cristina Stanciu  
Preparation of pullulan microspheres with thermosensitive properties as temperature-controlled drug delivery system  
*11th Edition of Academic Days Timisoara, Chemistry 28-29 May 2009* (poster).
6. G. Mocanu, D. Mihai, V. Dulong, L. Picton, D. Lecerf, M. Moscovici  
Synthesis and characterization of new thermo responsive amphiphilic and anionic pullulan derivatives  
*European Polymer Congress (EPF '09), Graz, Austria, 12-17 iulie 2009* (poster).