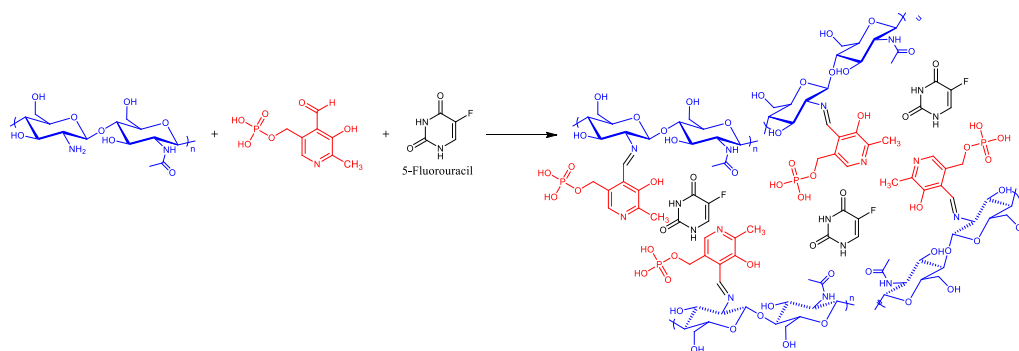


Raport științific

privind obținerea sistemelor de eliberare pe bază de chitosan, piridoxal 5-fosfat și 5-fluorouracil

A doua etapă a proiectului “*Hidrogeluri injectabile pe bază de chitosan utilizate ca matrici biocompatibile și biodegradabile pentru formulări cu 5-fluorouracil cu aplicare locală anticancer (BioDrugSyst)*”, a prevăzut **sinteza și caracterizarea unor sisteme de eliberare pe bază de chitosan, piridoxal 5-fosfat și 5-fluorouracil**, prin realizarea a 4 activități conform anexei II din contractul de finanțare.



Schema 1. Sinteza sistemelor de eliberare pe bază de chitosan, piridoxal 5-fosfat și 5-fluorouracil

În conformitate cu planul de activități, au fost obținute 24 de noi sisteme de eliberare pe bază de chitosan (Ch), piridoxal 5-fosfat (P5P) și 5-fluorouracil (5FU) prin încapsularea *in situ* a medicamentului în matricea de hidrogel. Astfel, au fost obținute 3 serii de sisteme de eliberare, fiecare serie cu un conținut diferit de medicament. Fiecare din cele 3 cantități de medicament a fost încapsulată în 8 matrici diferite, rezultând astfel 24 de sisteme de eliberare. Caracterizarea structurală a fost realizată utilizând spectroscopia în infraroșu, care a demonstrat încapsularea medicamentului în formulările obținute, precum și apariția unor forțe intermoleculare a medicamentului cu matricea. De asemenea, xerogelurile corespunzătoare, obținute în urma liofilizării hidrogelurilor, au fost caracterizate din punct de vedere morfologic și supramolecular prin SEM, POM și WAXRD.

Caracterizarea morfologică a indicat faptul că sistemele de eliberare prezintă o microstructură poroasă, iar medicamentul este încapsulat atât în interiorul pereților porilor, cât și pe suprafața acestora, în funcție de parametrii care au fost variați la obținerea acestora. Cu ajutorul difracției de raze X a fost demonstrată o încapsulare mai fină a medicamentului în interiorul porilor pentru utilizarea de cantități mai mari de reticulant, datorită capacității chitosanului de a gelifia instant în prezența aldehidei. De asemenea, a fost observată reflexia caracteristică pentru sistemele cu o aranjare ordonată stratificată pe distanțe mari, fapt confirmat și prin prezența unei birefrințe intense în microscopie cu lumină polarizată.

Eliberarea medicamentului a fost realizată imersând hidrogelurile în PBS cu pH=7.4 la 37°C și a fost urmărită cu ajutorul spectroforometrului UV-vis, prin monitorizarea absorbanței benzii cu maximul la 265 nm (caracteristică 5FU) pentru fiecare soluție. Datele obținute au demonstrat o eliberare prelungită a

medicamentului, pe parcursul a 15 zile, în mod diferit pentru fiecare parametru variat în etapa de sinteză. Studiul de degradare în prezență de lizozimă a fost realizat în aceleași condiții ca cele de eliberare. S-a observat faptul că în prezență de lizozimă în PBS, eliberarea medicamentului este de 100% după prima zi. La fel ca în cazul eliberărilor *in vitro*, degradarea enzimatică a avut loc în mod diferit în funcție de cei 3 parametri variați.

În concluzie, au fost obținute și caracterizate din punct de vedere structural, morfologic și supramolecular, 24 de formulări pe bază de chitosan, piridoxal 5-fosfat și 5-fluorouracil. Formulările cu o bună biodegradabilitate și o eliberare controlată a medicamentului au fost alese pentru evaluarea biocompatibilității in vitro și in vivo a acestora. Așa cum se poate observa prin compararea rezultatelor cu planul de realizare propus, gradul de realizare a obiectivelor propuse în etapa II este de 100%.

*Tot în această etapă, datele obținute în prima etapă a proiectului, au fost redactate sub forma unei lucrări științifice care a fost acceptată spre publicare în revista *International Journal of Biological Macromolecules* și au fost prezentate la Conferința Internațională "Progress in Organic and Macromolecular Compounds 28th Edition" sub formă de poster cu prezentare.*