

REZUMAT

Teza de abilitare intitulată “**APLICAȚII BIOMEDICALE ALE POLIMERILOR. POLIMERI INTELIGENȚI UTILIZAȚI PENTRU OBȚINEREA SISTEMELOR DE ELIBERARE CONTROLATĂ A MEDICAMENTELOR**” include cele mai reprezentative rezultate obținute după susținerea tezei de doctorat (28 Septembrie 1999).

Lucrarea cuprinde trei secțiuni principale: **Secțiunea I** – Cariera profesională și academică **Secțiunea II** – Realizări științifice și **Secțiunea III** – Planul de dezvoltare științific și profesional.

SECȚIUNEA I – CARIERA PROFESIONALĂ ȘI ACADEMICĂ

Această secțiune se referă la activitatea științifică și profesională pe care am desfășurat-o după susținerea tezei de doctorat care s-a axat în principal pe conceperea și realizarea de sisteme inteligente pentru eliberarea controlată cu auto-reglare a medicamentelor sau a altor substanțe biologic active. În această secțiune se prezintă principalele direcții de cercetare abordate și realizările semnificative în aceste domenii. De asemenea, se menționează revistele de specialitate de prestigiu în care au fost publicate rezultatele cercetării, proiectele naționale și internaționale obținute prin concurs, precum și premiile și bursele de studiu obținute în această perioadă.

SECȚIUNEA II – REALIZĂRI ȘTIINȚIFICE

Această secțiune cuprinde și descrie cele mai semnificative rezultate științifice obținute în această perioadă în domeniul eliberării controlate a substanțelor bioactive. Sistemele “inteligente” de eliberare controlată a medicamentelor au fost concepute pentru a elimina neajunsurile sistemelor clasice care pun în libertate cu viteză constantă principiile active. Aceste dispozitive progresiste au capacitatea de a percepe unele modificări ale parametrilor fiziologici normali (pH, temperatură, prezența unor biomolecule) și de a elibera o anumită doză de medicament ca răspuns la aceste modificări. Mai mult, aceste sisteme pot conține un senzor capabil să detecteze aceste schimbări și să transmită un semnal unui element de livrare (actuator) care se obține de obicei dintr-un hidrogel. Aceste dispozitive au fost construite din

polimeri inteligenți sau polimeri sensibili la stimuli externi. Dintre polimerii sensibili la stimuli externi, cei sensibili la pH și temperatură au fost folosiți în aceste studii deoarece aceștia folosesc schimbările de pH și temperatură din organismul uman ca “agenți de declanșare” (“triggering agents”) în eliberarea controlată de medicamente.

Ca urmare activitatea științifică (**Secțiunea I**) a fost concentrată în patru capitole:

Capitolul I: *Sisteme de eliberare controlată a medicamentelor sensibile la pH*

Capitolul II: *Sisteme de eliberare controlată a medicamentelor sensibile la temperatură*

Capitolul III: *Sisteme de eliberare controlată a medicamentelor sensibile la pH/temperatură*

Capitolul IV: *Sisteme termosensibile de eliberare controlată a medicamentelor pe bază de β -ciclodextrină*

Sistemele de eliberare controlată a medicamentelor sensibile la pH (**Capitolul I**) au fost concepute pentru a “exploata” variația pH-ului în diferite compartimente ale organismului uman. Aceste sisteme controlează momentul și viteza de eliberare a medicamentelor ca răspuns la modificarea pH-ului de la 1,2 în sucul gastric la pH =7,4 în colon. Polimerii folosiți conțin grupe carboxilice care au o valoare $pK_a = 4,5-5$ și deci sunt în stare protonată în sucul gastric (pH =1,2) și ionizată în fluidul intestinal (pH = 7,4). Acești polimeri au fost transformați în microgeluri termosensibile care nu se umflă în sucul gastric, oprind difuzia medicamentului și protejându-l de acțiunea degradantă a acestuia, dar se umflă foarte mult în sucul intestinal unde eliberează în mod controlat medicamentul.

Sistemele de eliberare controlată a medicamentelor sensibile la temperatură (**Capitolul II**) au proprietatea de a elibera medicamentul ori de câte ori temperatura corpului uman se abate de la valorile normale și deci au capacitatea de auto-reglare. Aceste sisteme au la bază poli(N-izopropilacrilamida) (poli(NIPAAm)) deoarece acest polimer prezintă o tranziție de fază abruptă (“lower critical solution temperature”, LCST) la aproximativ 32 °C. Pentru a aduce temperatura de tranziție la valoarea temperaturii corpului uman, NIPAAm a fost copolimerizată cu monomeri hidrofilici cum ar fi acrilamida (AAm) și hidroxietilacrilatul (HEA). Acești copolimeri au fost transformați prin metode originale în microsferă poroase termosensibile care au viteze de umflare/colapsare foarte mari și care pun în libertate medicamentul printr-un mecanism de tip pulsatoriu. Pentru a obține sisteme de eliberare care să fie biodegradabile și să pună în libertate

medicamentul printr-un mecanism de tip "ON-OFF", au fost grefați polimeri liniari termosensibili pe microsferă de pululan.

Eliberarea medicamentului în acest caz a fost controlată de extensia/contractarea lanțului polimeric termosensibil pendent, acesta acționând ca o valvă. Corelarea lungimii lanțului termosensibil cu dimensiunea moleculei de substanță biologic activă în vederea reglării mecanismului de eliberare a principiului activ s-a determinat prin metoda cromatografiei de excludere sterică inversă.

Sistemele de eliberare controlată a medicamentelor sensibile la pH/temperatură (Capitolul III)

au proprietatea de a răspunde simultan la pH și temperatură modificându-și solubilitatea sau gradul de umflare în funcție de cei doi parametri. Poli(N-izopropilacrilamida-co-acid metacrilic-co-metacrilat de metil), sub formă liniară, a fost conceput și realizat pentru a fi insolubil în fluidul gastric la pH = 1,2 și T = 36 °C dar cu diferite solubilități la pH = 6,8 și 7,4. Acesta a fost folosit ca adjuvant enterosolubil în combinație cu acetobutiratul de celuloză pentru eliberarea ADN-ului în fluidul intestinal, după administrare pe cale orală.

Sub formă de microgeluri, NIPAAm copolimerizat cu monomeri sensibili la pH cum ar fi acidul maleic, acidul metacrilic sau aminoetil-acrilamida, a fost folosit pentru obținerea sistemelor de eliberare controlată cu auto-reglare. Aceste hidrogeluri, la anumite rapoarte molare ale comonomerilor, și în condiții fiziologice, își pierd sensibilitatea la temperatură datorită ionizării unităților sensibile la pH. În mod remarcabil, după interacțiunea electrostatică a acestor grupe cu unele substanțe biologic active (biomoleculă), hidrogelul își recapătă termosensibilitatea și colapsează, eliberând o anumită doză de medicament. Hidrogelurile concepute și realizate în acest studiu constituie punctul de plecare pentru obținerea unei noi generații de sisteme de eliberare controlată pe baza unui senzor și a unui actuator. Grupările sensibile la pH joacă rolul de senzor deoarece acestea redau termosensibilitate sistemului numai după interacțiunea electrostatică cu anumite biomoleculă, iar hidrogelul pe bază de NIPAAm joacă rolul de actuator deoarece acesta se contractă numai după această interacțiune.

Sistemele termosensibile de eliberare controlată a medicamentelor pe bază de β-ciclodextrină (Capitolul IV)

au fost concepute pentru a cumula proprietățile termosensibile ale N-izopropilacrilamidei cu cele de reținere selectivă a unor compuși bioactivi și de biodegradabilitate ale β-ciclodextrinei. Ciclodextrinele sunt cunoscute ca oligozaharide ciclice

care au o cavitare hidrofobă în care pot reține medicamente sau alți compuși cu caracter hidrofob.

În plus, fiind derivați de amidon, ciclodextrinele pot fi degradate de către enzimele specifice amidonului. Pentru a putea fi utilizată ca monomer și ca agent de reticulare, β -ciclodextrina a fost funcționalizată cu mai mult de o legătură dublă pe moleculă. Microgelurile obținute au fost caracterizate de viteze mari de umflare/colapsare și de o capacitate mare de reținere a medicamentelor (diclofenac). Aceste sisteme au fost capabile să pună în libertate diclofenacul printr-un mecanism de tip pulsatoriu. De asemenea, studiile de degradare "in vitro" au arătat că degradarea microgelurilor are loc la suprafață și numai în prezența α -amilazei.

SECȚIUNEA III – PLANUL DE DEZVOLTARE ȘTIINȚIFIC ȘI PROFESIONAL

Dezvoltarea științifică va avea în vedere continuarea temelor deja abordate referitoare la polimeri sensibili la stimuli externi folosiți în eliberarea controlată a principiilor active și la alte tipuri de aplicații biomedicale. Se va avea în vedere dezvoltarea de sisteme sensibile și la alte tipuri de stimuli cum ar fi tăria ionică, prezența glucozei și a altor biomolecule, precum și creșterea selectivității acestora.

Dată fiind experiența în utilizarea polimerilor pentru aplicații biomedicale se vor concepe și realiza biomateriale polimerice biomimetice pentru ingineria țesuturilor și medicina regenerativă. Nu în ultimul rând se vor crea materiale hibride care să cumuleze proprietățile de biocompatibilitate și biodegradabilitate ale polimerilor naturali cu cele de rezistență mecanică ale polimerilor sintetici.