

Raport științific privind implementarea proiectului
Suporturi magnetice inteligente 3D avansate pentru ingineria și regenerarea tisulară a osului (3D SMARTMAGTISS)

Contract nr.562/2020, Cod proiect: **PN-III-P2-2.1-PED-2019-4524**

Perioada: octombrie – decembrie 2020

Scopul etapei I a proiectului l-a constituit obținerea și caracterizarea primară a compozitelor 3D pentru integrarea osoasă prin combinarea de biopolimeri, SPIONs și compuși bioactivi

Etapa 1. Obținerea suporturilor magnetice bioactive 3D pentru integrarea osoasă prin combinarea de biopolimeri, SPIONs și compuși bioactivi

Activități

- *Corelarea cerințelor tehnologice, funcționale și biologice pentru suporturile magnetice cu stabilitatea compușilor bioactivi, în timpul preparării, în vederea selectării moleculelor biologice*
- *Prepararea lotului de particule magnetice (SPIONs) și caracterizarea acestora*
- *Obținerea și caracterizarea compozitelor 3D pe bază de biopolimeri, fosfați de calciu și SPIONs prin metode biomimetice și includerea de molecule biologice*

Terapia cancerului osos este dependentă de tipul de cancer care a fost inițial identificat și propune 3 variante: radioterapia, chimioterapia și intervenția chirurgicală. Atât radioterapia, cât și chimioterapia fac posibilă vindecarea pacientului, ameliorând durerile în cazul unui cancer avansat, micșorând tumora și, în final, permițând eliminarea celulelor canceroase rămase în urma intervenției chirurgicale. Intervenția chirurgicală permite îndepărtarea tumorii și rezecția regiunii de țesut osos care o înconjoară. În urma eliminării țesutului osos patologic trebuie să se refacă zona de rezecție cu ajutorul principiilor ingineriei tisulare și al proprietăților diverselor clase de biomateriale dezvoltate. Includerea unor substanțe bioactive (medicamente) pot determina eliminarea posibilității de recidivă. O analiză exhaustivă a literaturii de specialitate a condus la selecția a două medicamente antitumorale, utilizate în terapia cancerului osos: Doxorubicină și Docetaxel. Stabilitatea redusă a celor două medicamente în condiții de temperatură, solvenți sau radiații UV (evaluare în culturi celulare) a condus la abordare unei strategii de înglobare în compozite ulterior preparării sistemelor 3D. Particulele magnetice (SPIONs) au fost obținute sub formă material magnetic- magnetită înglobat în în matrice de chitosan, pentru aceasta folosindu-se metoda de gelifierii ionice.

Suporturile au fost obținute prin metoda de co-precipitare a fosfaților de calciu din precursorii săi (CaCl_2 și NaH_2PO_4), utilizând pentru loturile de suporturi biomimetice o serie de biopolimeri hidrofilii (colagen, chitosan, hialuronat de sodiu) implicați în constituția matricii organice din os sau polimeri care pot îmbunătăți proprietățile materialelor, și s-au inclus și particule magnetice (SPIONs - magnetită, 5% soluție coloidală).

Tabel 1. Compoziția și codificarea suporturilor

Codificare	Col %	Cs%	Ca/P	Metodă uscare
7L	50%	50%	1,579	Liofilizare
7U	50%	50%	1,579	Uscare la 37°C
8U	50%	50%	1,721	Liofilizare
8L	50%	50%	1,721	Uscare la 37°C
9U	50%	50%	1,65	Liofilizare
9L	50%	50%	1,65	Uscare la 37°C

Analiza structurală s-a realizat prin spectroscopie în infraroșu cu transformată Fourier (Tabel 3) și difracție cu raze X (difractogramele XRD pentru suporturile 7, 8 și 9 – Figura 1).

Tabel 2. Benzi FTIR identificate

Suport	Benzi tipice (cm-1)	Grupe funcționale
7L	3422	OH
8L	3415	
9L	3419	
7L	1651	Amida I, C=O
8L	1650	
9L	1653	
7L	1239	Amida III, N-H
8L	1237	
9L	1241	
7L	1029	C-O-C
8L	1027	
9L	1031	
7L	601	PO_3^{-4}
8L	599	
9L	603	
7L	562	Fe-O
8L	561	
9L	564	

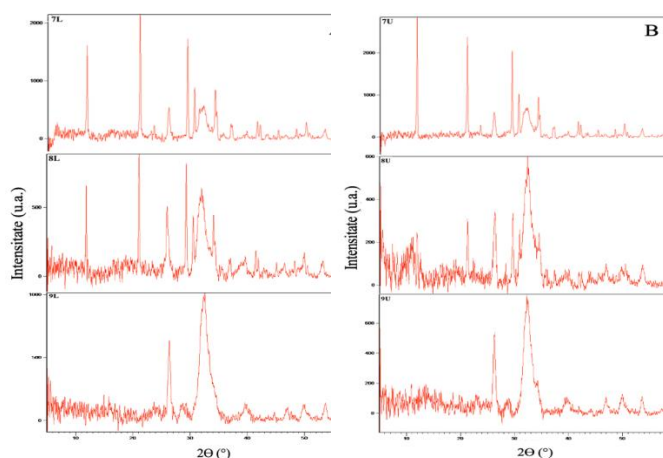


Figura 1. XRD pentru probele liofilizate (A) și pentru probele uscate (B)

Tabel 3. Fosfați de calciu identificați (conform JCPDS)

Unghi 2θ (°)	Intensitate (u.a.)	Index conform JCPDS	Formula chimică
26	002	44-0778	$Ca_{10}(PO_4)_6 \cdot (OH)_2$
28	210	44-0810	$Ca_3H_2(P_2O_7)_2 \cdot H_2C$
31	112	72-1243	$Ca_{10}(PO_4)_6 \cdot (OH)_2$
49	213	72-1243	$Ca_{10}(PO_4)_6 \cdot (OH)_2$
53	004	02-1350	$CaHPO_4$

S-au observat picuri pentru cei trei biopolimeri (Amide I, C=O, Amide II, N-H, funcțiile OH, grupari alifactice) fosfații de calciu (PO_3^{-4} la 563 cm^{-1}) și nanoparticule magnetice. Picurile caracteristice specifice fosfaților de calciu ce pot fi asociate planelor (002), (210), (112), (213) și (004) unei celule cubice elementare (JCPDS file, PDF No. 65-3107) și unghiurile cu care acestea sunt corelate sunt redate în tabelul 4, indicând existența mai multor forme de fosfați de calciu.

Caracterizarea în fluide biologice simulate Un aspect important în utilizarea materialelor în contact cu osul îl reprezintă comportamentul în mediul biologic, testat *in vitro* în lichide biologice simulante. În cadrul lucrării s-a analizat interacțiunea cu soluție PBS. Retenția, de PBS la compozitelor cu nanoparticule magnetice sunt dependente de raportul Ca/P, un maxim atingându-se la materialul S3, care prezintă raport $Ca/P = 1.65$. Datele indică faptul că raportul Ca/P aduce importantă contribuție asupra interacțiunilor electrostatice dintre grupările hidrofile ale polimerilor și ionii de PO_4^{3-} și Ca^{2+} din structura materialelor.

Management proiect. Diseminare rezultate.

Rezultatele experimentale din cadrul proiectului au fost incluse în următoarele lucrări în pregătire:

Lucrari in pregătire pentru publicare

1. Synthesis of Poly(Ethylene brassylate-co-squaric acid) as Potential Essential Oil Carrier, revista vizată - Pharmaceutics

2. Polymeric Carriers Designed for Encapsulation of Essential Oils with Biological Activity; revista vizată - Pharmaceutics
3. Composite scaffolds with inclusion of magnetite nanoparticles for bone tissue engineering – se vizează publicarea în revistă științifică sau proceedings conferință ISI

1. **Bibliografie:**

2. G. Fernandez de Grado et al, *J Tissue Eng*, 9, 2018;
3. J. Jeong et al, *Biomater Res*, 23 (2019) 4;
4. S.S.K. Sarkar, B.T. Lee, *Korean J Intern Med*, 30 (2015) 279-293;
5. C.J. Kowalczewski, J.M. Saul, *Front Pharmacol*, 9 (2018) 513;
6. Mohseni-Bandpi, B.Kakavandi, R. R.Kalantary, A. Azari, & A. Keramati, *RSC Advances*, 5(89), 73279–73289. (2015);
7. Stani, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 229: 118006. (2020);
8. L Berzina-Cimdina, N. Borodajenko, *Mater Sci, Eng Technol*, pp. 123-148(2012)

Prof.dr. Liliana Verestiuc