



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"CAROL DAVILA", BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL FARMACIE

*Sisteme polimerice multifuncționale pentru administrarea
medicamentelor pe cale vaginală*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GHICA MIHAELA VIOLETA

Student-doctorand:

LUCA IOANA

2026

CUPRINS

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

LISTĂ DE ABREVIERI

INTRODUCERE	1
I. PARTEA GENERALĂ	5
1. ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR PE CALE VAGINALĂ	5
1.1. Generalități	5
1.2. Arii de utilizare ale căii de administrare vaginală	5
1.2.1. Infecții vaginale	5
1.2.2. Contracepție	7
1.2.3. Afecțiuni specifice menopauzei.....	7
1.2.4. Cancerul cervical	8
1.3. Clase de medicamente cu administrare la nivel vaginal	8
1.3.1. Generalități	8
1.3.2. 5-Fluorouracil	10
1.3.3. Diclofenac sodic	13
1.4. Factori implicați în administrarea medicamentelor pe cale vaginală	16
1.4.1. Particularități anatomo-fiziologice ale mediului intravaginal relevante pentru administrarea locală a medicamentelor	17
1.4.2. Caracteristici fizico-chimice asociate substanței active	19
1.5. Provoacări în utilizarea căii vaginale de administrare a medicamentelor	19
2. UTILIZAREA POLIMERILOR ÎN DEZVOLTAREA UNOR SISTEME DE ELIBERARE A MEDICAMENTELOR LA NIVEL VAGINAL	20
2.1. Caracteristici urmărite în dezvoltarea sistemelor terapeutice cu administrare vaginală	20
2.2. Clase de polimeri cu rol important în dezvoltarea și optimizarea sistemelor terapeutice cu administrare vaginală	21
2.2.1. Polimeri naturali	22
2.2.2. Polimeri mucoadezivi	23
2.2.3. Polimeri sensibili la acțiunea unor stimuli externi	25
2.3. Exemple de sisteme polimerice cu administrare intravaginală.....	27

II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	30
3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE	30
4. INFLUENȚA POLIMERILOR MUCOADEZIVI ASUPRA CARACTERISTICILOR FIZICO-CHIMICE ȘI A BIOCOMPATIBILITĂȚII UNOR MATRICI SPONGIOASE COLAGENICE.....	33
4.1. Ipoteza de lucru și obiectivele specifice.....	33
4.2. Materiale și metode.....	34
4.3. Rezultatele analizei de dicroism circular și discuția acestora.....	41
4.4. Rezultatele analizei spectroscopice FT-IR și discuția acestora.....	43
4.5. Rezultatele analizei microscopice SEM și discuția acestora	48
4.6. Rezultatele analizei termogravimetrice și discuția acestora	50
4.7. Rezultatele evaluării unghiului de contact și discuția acestora	52
4.8. Rezultatele evaluării capacității de gonflare a matricilor spongioase și discuția acestora	54
4.9. Rezultatele evaluării biocompatibilității matricilor spongioase și discuția acestora	57
4.10. Concluzii parțiale	60
5. EFECTUL GUMEI GELLAN ASUPRA PROPRIETĂȚILOR MATRICILOR SPONGIOASE PE BAZĂ DE COLAGEN-HPMC DESTINATE ADMINISTRĂRII PE CALE VAGINALĂ.....	62
5.1. Ipoteza de lucru și obiectivele specifice.....	62
5.2. Materiale și metode.....	63
5.3. Rezultatele evaluării proprietăților reologice ale hidrogelurilor proiectate și discuția acestora	69
5.4. Rezultatele analizei de dicroism circular și discuția acestora.....	72
5.5. Rezultatele analizei spectroscopice FT-IR și discuția acestora.....	74
5.6. Rezultatele analizei microscopice SEM și discuția acestora	76
5.7. Rezultatele evaluării unghiului de contact și discuția acestora	77
5.8. Rezultatele evaluării capacității de gonflare a matricilor spongioase și discuția acestora	79
5.9. Rezultatele analizei de degradare enzimatică <i>in vitro</i> și discuția acestora	81
5.10. Rezultatele evaluării biocompatibilității matricilor spongioase și discuția acestora	82
5.11. Concluzii parțiale	83

6. DEZVOLTAREA UNOR MATRICI BIOPOLIMERICE BISTRATIFICATE CU 5-FLUOROURACIL ȘI DICLOFENAC SODIC PENTRU TRATAMENTUL LOCALIZAT AL CANCERULUI DE COL UTERIN.....	85
6.1. Ipoteza de lucru și obiectivele specifice.....	85
6.2. Materiale și metode.....	86
6.3. Rezultatele analizei microscopice SEM și discuția acestora	93
6.4. Rezultatele evaluării unghiului de contact pentru matricile unistratificate și discuția acestora	94
6.5. Rezultatele evaluării capacității de gonflare a matricilor unistratificate și discuția acestora	96
6.6. Rezultatele analizei de degradare enzimatică <i>in vitro</i> a matricilor unistratificate și discuția acestora.....	98
6.7. Rezultatele evaluării proprietăților mucoadezive ale matricilor unistratificate și discuția acestora.....	100
6.8. Rezultatele evaluării cineticii de eliberare <i>in vitro</i> a medicamentelor din matricile unistratificate și discuția acestora	102
6.9. Justificarea sistemelor polimerice bistratificate și raționament de selecție	108
6.10. Rezultatele evaluării activității antiproliferative a matricilor bistratificate asupra celulelor CaSki și discuția acestora	109
6.11. Rezultatele evaluării morfologice a celulelor CaSki și discuția acestora.....	110
6.12. Concluzii parțiale	111
7. CONCLUZII ȘI PERSPECTIVE.....	113
BIBLIOGRAFIE	118

INTRODUCERE

Administrarea medicamentelor la nivelul mucoaselor reprezintă în multe cazuri o alternativă eficientă pentru calea orală de administrare. Printre mucoasele utilizate în administrarea medicamentelor se numără și mucoasa vaginală [1], având un istoric îndelungat în practica medicală [2,3]. Cu toate acestea, formulările convenționale sunt limitate de timpul de retenție redus și distribuția neuniformă în cavitatea vaginală, aspecte care pot afecta rezultatul terapeutic [4]. Polimerii joacă un rol esențial în dezvoltarea sistemelor moderne de administrare vaginală a medicamentelor, datorită proprietăților precum mucoadeziunea și biocompatibilitatea [2,5]. Utilizarea unor astfel de sisteme terapeutice este deosebit de relevantă în cazul afecțiunilor cervico-vaginale, inclusiv al cancerului de col uterin, unde terapiile localizate pot oferi o alternativă promițătoare la tratamentele standard, reducând efectele adverse sistemice și impactul asupra fertilității [6].

Noutatea tezei de doctorat constă în dezvoltarea unor matrici spongioase bistratificate pe bază de colagen, hidroxipropilmetilceluloză (HPMC) și gumă gellan (GG), pentru co-administrarea pe cale vaginală a două medicamente model cu mecanisme de acțiune complementare – 5-fluorouracil (5-FU) și diclofenac sodic (DNa), destinate tratamentului localizat al leziunilor precanceroase și canceroase ale colului uterin.

Prezenta teză de doctorat este structurată în două părți principale: (i) partea teoretică (*Capitolele 1-2*) care oferă cadrul conceptual privind administrarea vaginală a medicamentelor și rolul polimerilor în dezvoltarea unor sisteme terapeutice moderne, și (ii) partea experimentală (*Capitolele 4-6*), dedicată dezvoltării, optimizării și evaluării unor sisteme polimerice destinate administrării vaginale, cu potențial de aplicare în terapia localizată a leziunilor precanceroase și canceroase ale colului uterin. Într-o primă etapă, au fost concepute și caracterizate matrici spongioase pe bază de colagen și polimeri mucoadezivi (HPMC și Carbomer 940), cu evaluarea compatibilității polimerilor, proprietăților fizico-chimice și morfologice ale sistemelor obținute și a biocompatibilității acestora. Ulterior, sistemele au fost optimizate prin integrarea unui polimer sensibil la stimuli (guma gellan), în vederea îmbunătățirii performanțelor funcționale în condiții care simulează mediul intravaginal. În etapa finală, sistemele selectate au fost încărcate cu două substanțe active cu mecanisme complementare, evaluate din punct de vedere al proprietăților fizico-chimice și funcționale, și integrate, pentru prima dată, într-un sistem bistratificat cu potențial pentru terapia locală a leziunilor precanceroase și canceroase ale colului uterin.

I. PARTEA GENERALĂ

1. ADMINISTRAREA MEDICAMENTELOR PE CALE VAGINALĂ

În ultimii ani, aplicarea medicamentelor la nivelul mucoaselor a atras o atenție semnificativă ca alternativă la căile convenționale, orală și parenterală, datorită caracterului său neinvaziv, ușurinței administrării și posibilității de a dezvolta terapii țintite, reducând în același timp efectele secundare sistemice [1].

Administrarea vaginală a medicamentelor s-a dovedit a fi promițătoare pentru obținerea unor efecte atât la nivel local, cât și sistemic. Aceasta prezintă numeroase aplicații în practica medicală, printre care se numără prevenția și tratamentul infecțiilor vaginale, contracepția, inducerea travaliului, tratamentul afecțiunilor specifice menopauzei sau al cancerului cervical [7].

Cancerul cervical, asociat predominant infecției persistente cu tulpini HPV cu risc crescut, reprezintă o problemă importantă de sănătate la nivel global, pentru care, pe lângă tratamentul chirurgical sau chimioterapic, sunt investigate tot mai intens abordări terapeutice localizate. Administrarea substanțelor active la nivelul mucoasei cervicale poate permite obținerea unor concentrații locale crescute, cu reducerea efectelor sistemice, fiind de interes în special pentru leziunile precanceroase și stadiile incipiente ale bolii [8].

Numeroase clase de substanțe active sunt în prezent utilizate pentru administrarea la nivel vaginal, cu scop contraceptiv sau în vederea gestionării unor afecțiuni ginecologice. Printre acestea se numără substanțele cu efect antimicrobian, antifungicele, substanțele cu acțiune spermicidă, hormonii, probioticele, antiinflamatoarele și agenții antivirali sau antiproliferativi [9]. În tratamentul localizat al cancerului cervical, agenți precum 5-fluorouracilul, imiquimodul, acidul trans-retinoic, cidofovirul sau interferonul sunt investigați pentru administrare la nivelul mucoasei cervicale, alături de alternative non-farmacologice sau de origine vegetală [10]. 5-Fluorouracilul (5-FU) este un agent chimioterapic antimetabolit bine cunoscut, utilizat pe scară largă în tratamentul unor tumori solide [11] și investigat ca tratament topic pentru neoplazia intraepitelială cervicală [12]. În studiile clinice, 5-FU administrat sub formă de cremă 5%, a demonstrat o eficacitate promițătoare în regresia leziunilor cervicale, cu efecte secundare locale gestionabile [12]. Diclofenacul, un antiinflamator nesteroidian (AINS) cu acțiune antiinflamatoare, analgezică și antipiretică, este studiat în sfera de *drug repurposing* pentru efectele sale anticancerigene, datorită inhibării COX-2 și reducerii inflamației cronice implicate în carcinogeneză [13,14]. În combinație cu 5-FU, diclofenacul a demonstrat efecte citotoxice sinergice asupra mai

multor linii celulare de cancer [15], justificând astfel alegerea sa ca medicament model în cadrul prezentei cercetări.

Performanța sistemelor terapeutice intravaginale depinde atât de particularitățile mediului vaginal (pH, fluid vaginal, microbiotă etc.), cât și de proprietățile substanței active și ale formei farmaceutice, ambele putând influența eliberarea și absorbția medicamentului [7]. Deși administrarea vaginală prezintă numeroase avantaje, mediul intravaginal dinamic și mecanismele naturale de protecție pot reduce eficacitatea tratamentului [16]. Formele farmaceutice convenționale prezintă dezavantaje precum timpul scăzut de rezidență la locul de administrare, disconfortul local și lipsa uniformității dozelor [9,17,18], ce pot fi depășite prin utilizarea polimerilor, ca excipienți multifuncționali, în vederea optimizării sistemelor de cedare a medicamentelor [19,20].

2. UTILIZAREA POLIMERILOR ÎN DEZVOLTAREA UNOR SISTEME DE ELIBERARE A MEDICAMENTELOR LA NIVEL VAGINAL

Dezvoltarea sistemelor terapeutice pentru administrare intravaginală trebuie să țină seama de cerințele clasice de calitate (eficacitate, siguranță, stabilitate) și de particularitățile mediului vaginal. Formulările trebuie să fie biocompatibile, neiritante, stabile la pH acid, mucoadezive și ușor de utilizat [9]. Un atribut esențial al suporturilor destinate administrării medicamentelor la nivel vaginal, este biocompatibilitatea, având în vedere faptul că astfel de sisteme trebuie să interacționeze în siguranță cu suprafața mucoasei fără a declanșa răspunsuri imune, iritații sau toxicitate [21,22]. Un alt aspect critic este mucoadeziunea, care crește timpul de rezidență, biodisponibilitatea și eliberarea țintită a medicamentului [23]. Combinarea biocompatibilității polimerilor naturali cu proprietățile mucoadezive permite crearea unor sisteme eficiente pentru tratamentul infecțiilor, inflamațiilor și leziunilor cervicale [24].

Polimerii sunt esențiali în dezvoltarea și optimizarea sistemelor terapeutice pentru administrare vaginală, contribuind la creșterea stabilității, biodisponibilității și controlului eliberării medicamentelor [2,5]. Polimerii naturali sunt biocompatibili și biodegradabili, prezentând risc minim de reacții imune sau toxicitate [25,26]. Colagenul, datorită capacității sale de a susține aderența celulară, proliferarea și regenerarea țesuturilor [27], contribuie la menținerea integrității mucoasei vaginale și susține repararea epitelului în afecțiuni

inflamatorii sau distrofice [28,29]. În același timp, polimerii mucoadezivi, fie naturali sau derivați, fie sintetici, prelungesc timpul de rezidență al formulărilor prin stabilirea unor interacțiuni cu mucusul și permit eliberarea susținută a medicamentului [30]. Acidul poli-acrilic (carbomer) și hidroxipropilmetilceluloza (HPMC) sunt doi polimeri mucoadezivi utilizați pe scară largă în sistemele de administrare topică și mucozală a medicamentelor, datorită proprietăților lor favorabile care pot maximiza performanța diferitelor formulări farmaceutice [31]. Polimerii sensibili la stimuli, cum este guma gellan, răspund la factori precum ionii din fluidele biologice, conferind proprietăți mucoadezive și asigurând o bună fixare la nivelul mucoasei [32,33]. Guma gellan (GG) se distinge prin biocompatibilitate, stabilitate la pH acid și versatilitate, fiind utilizată nu doar în formulări vaginale, ci și în medicina regenerativă și vindecarea rănilor [34-36].

Astfel, polimerii reprezintă suporturi esențiale în dezvoltarea sistemelor terapeutice pentru administrarea intravaginală a medicamentelor, având roluri importante în controlul eliberării medicamentului și creșterea timpului de contact cu mucoasa. Formele farmaceutice moderne includ geluri, filme, comprimate și matrici spongioase, iar nanotehnologia deschide noi perspective în acest domeniu [2]. În cadrul prezentei cercetări, atenția a fost concentrată asupra matricilor spongioase sau bureților, structuri poroase capabile să absoarbă fluide biologice și să încorporeze medicamente, ce sunt apoi eliberate printr-un mecanism complex bazat pe difuzie, gonflare și eroziune, prezentând avantajul unei administrări localizate și reducerii efectelor sistemice [37]. Pe lângă acestea, sistemele duale sau bistratificate, cum sunt bigelurile [38] sau comprimatele bistratificate [39], permit controlul eliberării medicamentului și combinarea eficienței terapeutice cu stabilitatea îmbunătățită a sistemelor.

Pornind de la avantajele potențiale ale formulărilor bistratificate sau bifazice, precum și de la proprietățile relevante ale matricilor spongioase, obiectivul final al cercetărilor desfășurate în cadrul prezentei teze de doctorat a fost dezvoltarea, pentru prima dată, a unor sisteme de tip matrici spongioase bistratificate. În plus, în ciuda diversității sistemelor de administrare a medicamentelor pe cale vaginală, nu a fost identificată nicio formulare, fie raportată în studii publicate în literatura de specialitate, fie disponibilă comercial, care să integreze combinația specifică a celor trei polimeri (colagen, HPMC, gumă gellan) propusă în cadrul prezentului studiu.

II. CONTRIBUȚII PERSONALE

3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE

Principalul obiectiv al tezei de doctorat a fost reprezentat de dezvoltarea și caracterizarea unor sisteme de eliberare a medicamentelor pe cale vaginală, pe bază de **colagen** – polimer natural și biocompatibil, și alți polimeri care să asigure îmbunătățirea timpului de retenție la locul de administrare – polimeri mucoadezivi și polimeri sensibili la stimuli externi. Aceste sisteme au fost proiectate astfel încât să asigure un echilibru între funcționalitate, eficiență și siguranță, fiind adaptate scopului propus – terapia țintită a leziunilor precanceroase și canceroase ale colului uterin.

Îndeplinirea obiectivului principal s-a realizat prin intermediul următoarelor **obiective specifice**:

- (1) dezvoltarea și selecția unor sisteme polimerice de tip matrici spongioase pe bază de colagen și polimeri mucoadezivi (**HPMC, Carbomer 940**), destinate administrării pe mucoase; evaluarea compatibilității polimerilor și caracterizarea sistemelor obținute din punct de vedere fizico-chimic și al biocompatibilității;
- (2) optimizarea sistemelor selectate prin introducerea unui polimer inteligent, **guma gellan**, și dezvoltarea de hidrogeluri și matrici spongioase cu proprietăți funcționale adecvate administrării intravaginale; evaluarea compatibilității polimerilor și a influenței gumei gellan asupra caracteristicilor sistemelor proiectate, cu selectarea matricilor optime;
- (3) încorporarea a două medicamente model – **5-FU** și **DNa**, în diferite concentrații, în matricile spongioase selectate și testarea acestora din punct de vedere al morfologiei, capacității de gonflare, hidrofiliei, rezistenței la degradare enzimatică, mucoadeziunii și cineticii de eliberare *in vitro*, cu selectarea formulărilor optime;
- (4) dezvoltarea unor **sisteme bistratificate** plecând de la matricile selectate pentru co-administrarea celor două medicamente model;
- (5) evaluarea **efectului antiproliferativ sinergic** *in vitro* pe linia celulară de cancer cervical CaSki ca metodă de validare a funcționalității sistemelor dezvoltate în aplicațiile propuse;
- (6) diseminarea rezultatelor prin publicarea de articole științifice și prezentarea rezultatelor sub formă de comunicări orale sau postere la manifestări științifice.

4. INFLUENȚA POLIMERILOR MUCOADEZIVI ASUPRA CARACTERISTICILOR FIZICO-CHIMICE ȘI A BIOCOMPATIBILITĂȚII UNOR MATRICI SPONGIOASE COLAGENICE

Obiectivul principal al acestui studiu a constat în dezvoltarea și caracterizarea unor matrici spongioase pe bază de colagen și doi polimeri mucoadezivi, și anume hidroxipropilmetilceluloza (HPMC) și Carbomerul 940 (CBM), destinate administrării pe mucoase. Totodată, s-a avut în vedere evaluarea compatibilității dintre polimerii mucoadezivi și colagen și a proprietăților suporturilor polimerice dezvoltate (fizico-chimice și biologice), cu scopul de a selecta compozițiile optime care au stat la baza etapelor ulterioare de dezvoltare [40].

Hidrogelurile individuale de colagen fibrilar de tip I (de origine bovină, obținut în Departamentul de Colagen, ICPI - INCDTP, București), HPMC și Carbomer 940 au fost preparate și combinate în proporții diferite pentru obținerea hidrogelurilor mixte (COL-HPMC și COL-CBM). Atât hidrogelurile simple, cât și cele combinate au fost liofilizate pentru a obține matrici spongioase. Caracterizarea sistemelor a vizat (i) compatibilitatea polimerilor (dicroism circular, spectroscopie FT-IR, analiză termogravimetrică) și (ii) evaluarea matricilor din perspectiva morfologiei (SEM), capacității de gonflare, hidrofiliei (unghi de contact) și a biocompatibilității cu fibroblaști umani.

Analiza de dicroism circular (DC) a confirmat menținerea structurii triplu elicoidale a colagenului în prezența celor doi polimeri mucoadezivi, modificări mai pronunțate fiind observate la adăugarea de Carbomer 940 (Figura 4.1).

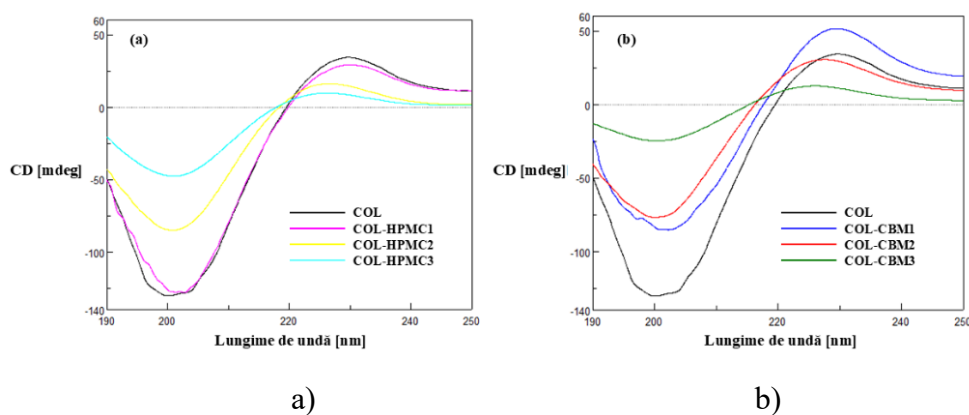


Fig. 4.1. Spectrele DC ale hidrogelurilor din seria a) COL-HPMC și b) COL-CBM

Spectrele FT-IR (Figura 4.2) au evidențiat picurile caracteristice tuturor polimerilor încorporați, cu variații de poziție sau intensitate dependente de compoziția matricilor.

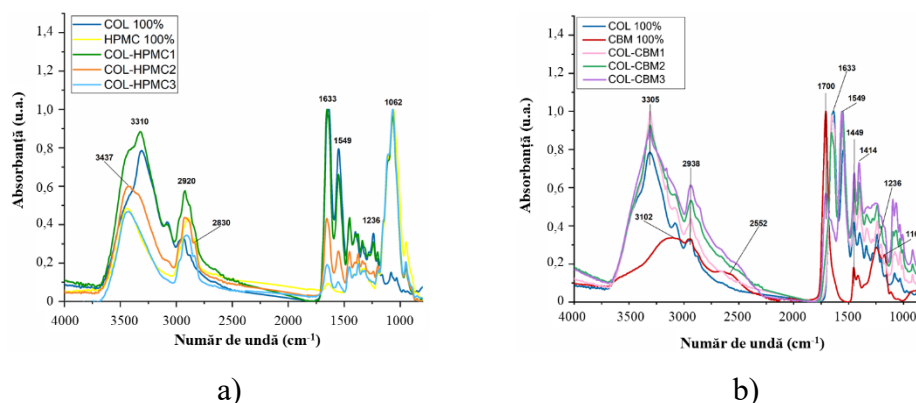


Fig. 4.2. Spectrele FT-IR ale probelor din seria a) COL-HPMC și b) COL-CBM

Deconvoluția regiunii spectrale caracteristice Amidei I a permis identificarea contribuției diferitelor tipuri de structuri secundare, tipul structural α -helix fiind predominant în matricile cu conținut ridicat de collagen și fiind înlocuit parțial de alte tipuri structurale (conformație aleatorie) odată cu creșterea proporției de polimeri mucoadezivi. Pentru ambele serii, s-a observat o deplasare fină a benzilor de absorbție (Amidă I) către numere de undă mai mari, și mai evidentă pentru proba COL-CBM3 (Figura 4.3).

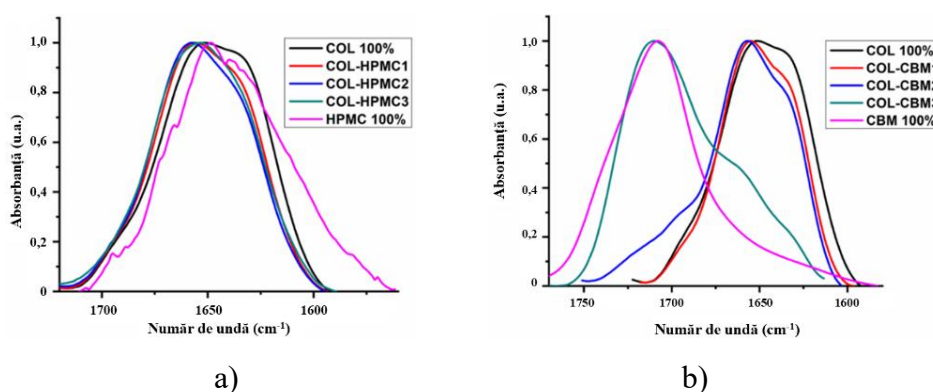


Fig. 4.3. Suprapunerea spectrelor FT-IR analizate în intervalul 1770-1580 cm^{-1} (Amidă I) pentru probele din seria a) COL-HPMC și b) COL-CBM

Imaginile SEM (Figura 4.4) au revelat o structură microporoasă pentru collagen, cu pori mari interconectați prin fibre collagenice, în timp ce carbomerul a prezentat o rețea similară, dar mai compactă și cu pori de dimensiuni mai mici. HPMC a prezentat o morfologie multistratificată, lamelară, iar matricile biocompozite au combinat caracteristicile polimerilor constitutivi.

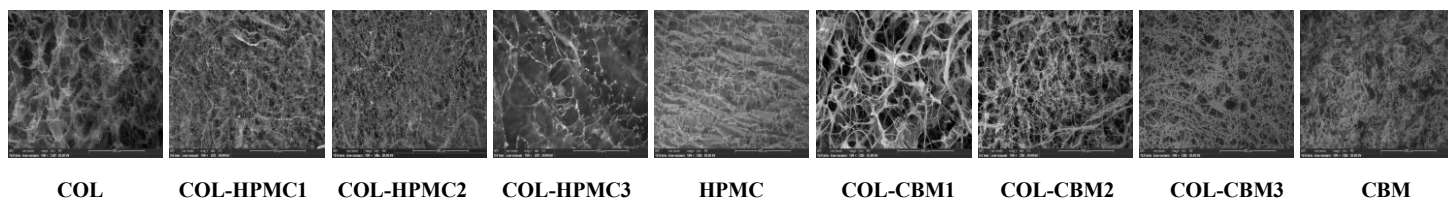


Fig. 4.4. Imaginile SEM obținute pentru matricile COL-HPMC și COL-CBM

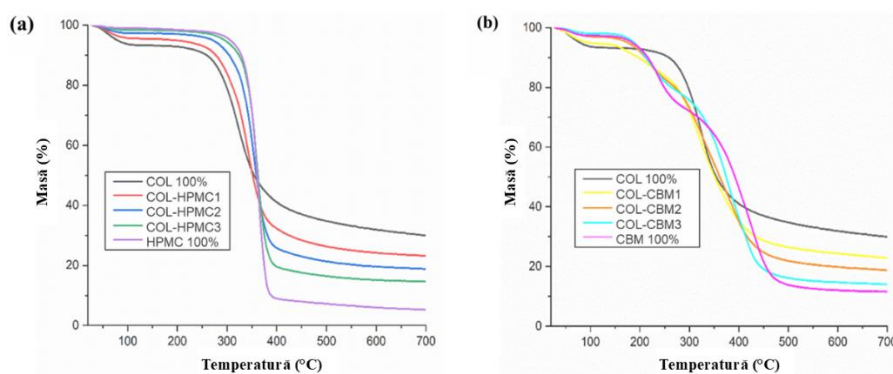


Fig. 4.5. Termogramele TGA ale probelor a) COL-HPMC și b) COL-CBM

Analiza termogravimetrică (TGA) a evidențiat o îmbunătățire a stabilității termice a matricilor colagenice corelată cu adăugarea de HPMC, în timp ce adăugarea de Carbomer a condus la o degradare termică mai accentuată, desfășurată în mai multe etape (Figura 4.5).

Analiza goniometrică (Figura 4.6) a relevat caracterul hidrofил al matricilor spongioase, obținându-se valori ale unghiului de contact <math>< 90^\circ</math> pentru toate probele analizate.

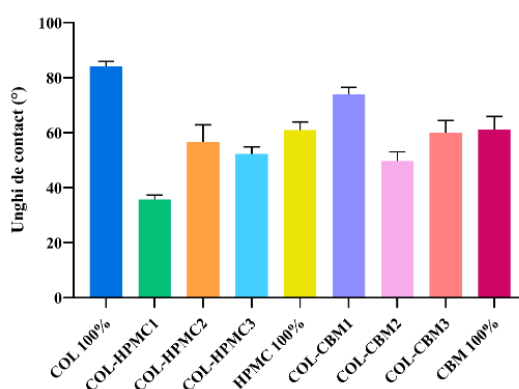


Fig. 4.6. Reprezentarea comparativă a valorilor medii ale unghiului de contact obținute pentru matricile spongioase COL-HPMC și COL-CBM

Analiza capacității de gonflare a matricilor spongioase (Figura 4.7) a evidențiat o capacitate adecvată de absorbție a apei pentru matricile COL 100%, COL-HPMC1, COL-CBM1 și COL-CBM2, acestea menținându-și integritatea structurală pe toată durata experimentelor (72h).

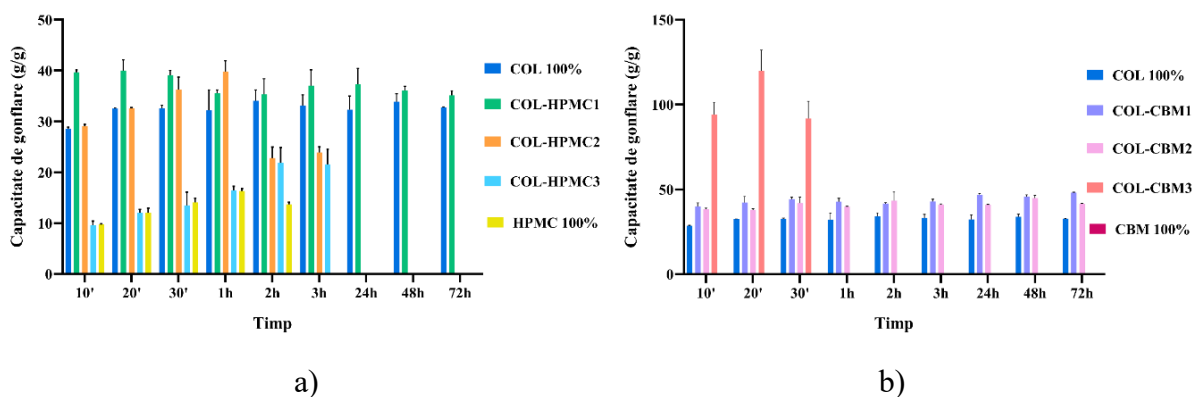


Fig. 4.7. Capacitatea de gonflare (g/g) a matricilor din seria a) COL-HPMC și b) COL-CBM pe parcursul intervalului de testare de 72 de ore

Cu excepția probei CBM 100%, toate probele au demonstrat o bună biocompatibilitate, menținând viabilitatea (Figure 4.8) și capacitatea de migrare celulară (Figura 4.9).

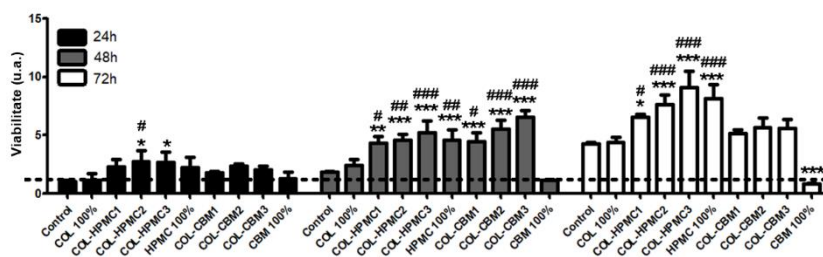


Fig. 4.8. Testul XTT care arată viabilitatea fibroblaștilor umani adulți după 24, 48 și 72 de ore de incubare în prezența extractelor de matrici spongioase (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ față de Control la fiecare moment, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ față de COL, la fiecare moment).

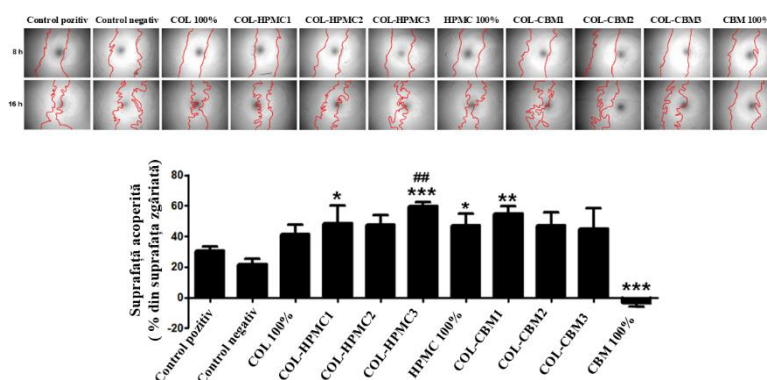


Fig. 4.9. Testul “zgârieturii” *in vitro*: panoul superior - microscopie cu contrast de fază care arată zona zgâriată la 0h și 16h (măgnificație 5x), panoul inferior - cuantificarea zonei acoperite ca procent din zona zgâriată, unde controalele pozitive și negative au fost mediu cu ser și mediu fără ser (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ față de controlul pozitiv, ## $p < 0,01$, față de COL).

Datele obținute pentru evaluarea capacității de migrare celulară în prezența biomaterialelor testate au fost validate prin evaluarea morfologiei celulare prin microscopie de fluorescență (Figura 4.10).

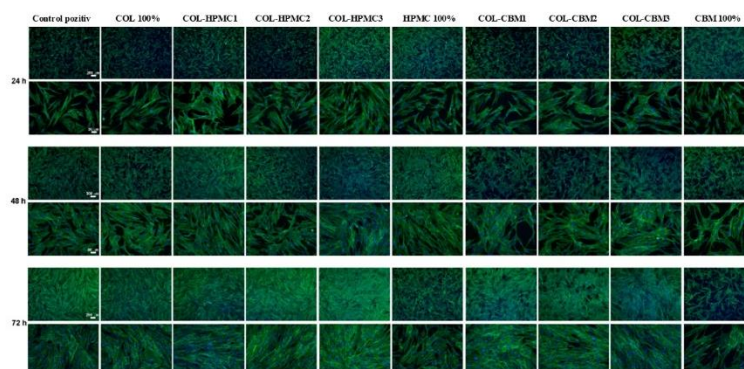


Fig. 4.10. Imagini ale colorării bazate pe fluorescență a citoscheletului de actină (verde) și a nucleului (albastru): panourile superioare - evaluarea densității celulare (bară = 200 μm), panourile inferioare - organizarea citoscheletului și a fibrelor de stres (F-actină) (bară = 50 μm).

Adăugarea HPMC în probe a indus o creștere a proliferării celulare, cele mai bune rezultate fiind obținute pentru proba COL-HPMC3, care a demonstrat în continuare un anumit efect chemoatractiv față de fibroblaștii umani (Figura 4.11).

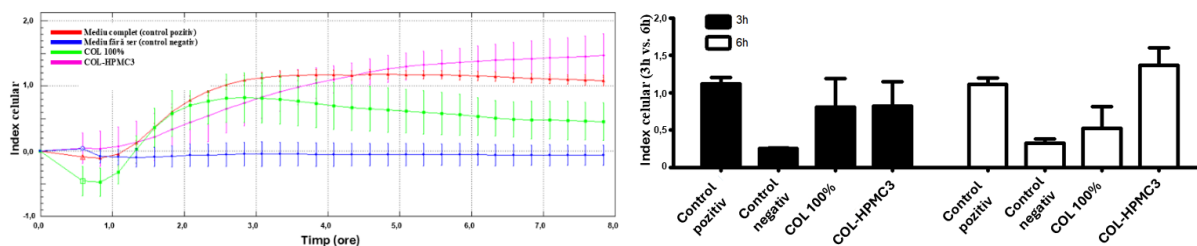


Fig. 4.11. Evaluarea dependentă de timp a migrării chemotactice a fibroblaștilor umani adulți. Diagrama ilustrează comparativ indicele de migrare la 3, și respectiv, la 6 ore.

Având în vedere toate rezultatele obținute, probele COL-HPMC au avut o performanță superioară pe parcursul analizelor, comparativ cu probele COL-CBM, reprezentând un punct de plecare pentru etapele viitoare ale studiului.

5. EFECTUL GUMEI GELLAN ASUPRA PROPRIETĂȚILOR MATRICILOR SPONGIOASE PE BAZĂ DE COLAGEN-HPMC DESTINATE ADMINISTRĂRII PE CALE VAGINALĂ

În această etapă, s-a urmărit optimizarea sistemelor pe bază de collagen și HPMC dezvoltate anterior, prin integrarea gumei gellan, un polimer sensibil la stimuli, cu capacitate bună de gonflare și stabilitate în mediul acid specific vaginului.

Astfel, obiectivul studiului a constat în dezvoltarea și evaluarea unor hidrogeluri și a matricilor spongioase corespunzătoare, pe bază de collagen, HPMC și gumă gellan, ca sisteme polimerice sigure, eficiente și biocompatibile pentru administrare vaginală [41].

Hidrogelurile de collagen fibrilar de tip I, HPMC și gumă gellan au fost preparate și combinate în diferite proporții pentru a obține hidrogelurile mixte ce au stat la baza matricilor spongioase obținute ulterior prin liofilizare. Atât hidrogelurile, cât și matricile spongioase au fost codificate S1-S8.

Reogramele obținute în cadrul analizei reologice a hidrogelurilor pe bază de collagen HPMC și GG sunt ilustrate în Figura 5.1. Analizând reogramele, se poate observa că toate hidrogelurile au prezentat un comportament pseudoplastic, facilitând administrarea și distribuția locală. Datele experimentale au verificat modelul Legii puterii, iar analiza parametrilor reologici m (indice de consistență) și n (indice de curgere) a indicat faptul că guma gellan a influențat mai mult consistența, iar HPMC – pseudoplasticitatea hidrogelurilor, ambele proprietăți fiind esențiale pentru etalarea și menținerea formulărilor la nivelul mucoasei.

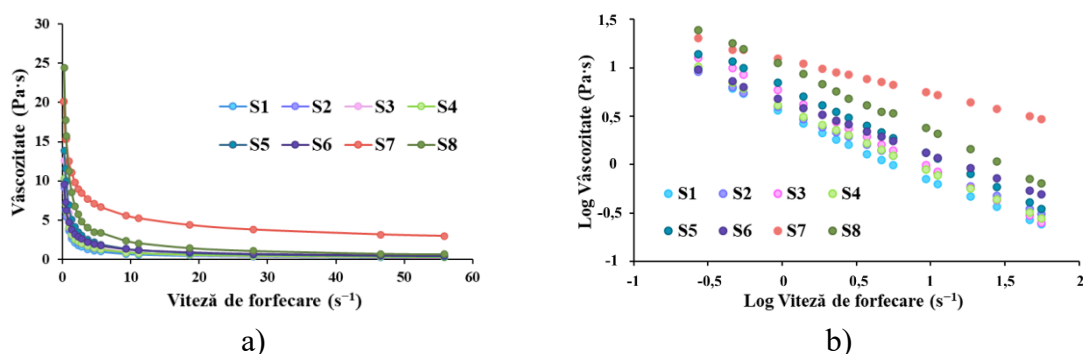


Fig. 5.1. Reogramele a) vâscozitate-viteză de forfecare și b) log-log vâscozitate-viteză de forfecare pentru hidrogelurile pe bază de collagen, HPMC și GG

Analizele de dicroism circular și spectroscopie FT-IR (Figura 5.2) au confirmat conservarea structurii triplu elicoidale a collagenului în toate formulările – importantă pentru

menținerea proprietăților mecanice și biologice ale colagenului.

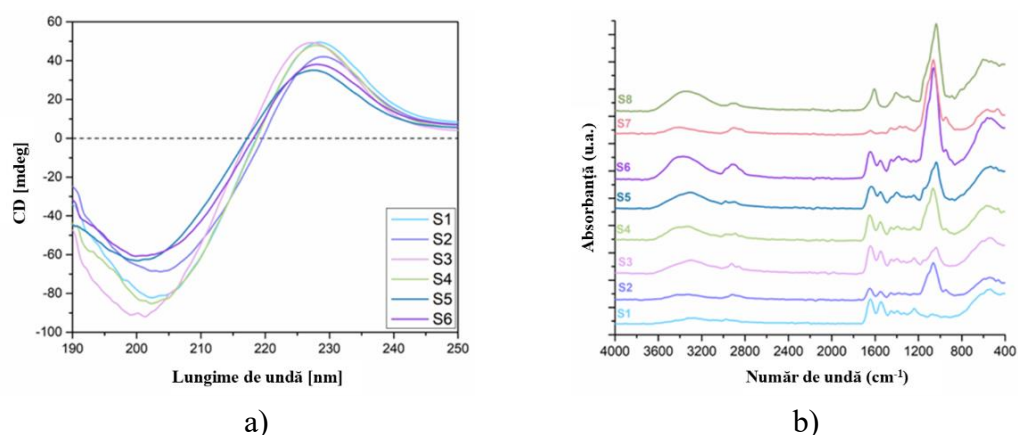


Fig. 5.2. Spectrele a) CD și b) FT-IR ale matricilor spongioase S1-S8

Imaginile SEM (Fig. 5.3) au revelat structura microporoasă specifică matricilor colagenice (S1), în timp ce matricea pe bază de HPMC (S7) a prezentat o structură mai compactă, multistratificată. Matricea pe bază de gumă gellan (S8) a prezentat o microstructură intermediară între cea poroasă, cu o rețea polimerică asemănătoare unei pânze de păianjen, și cea compactă, similară probelor pe bază de derivați de celuloză. Probele mixte (S2-S6) au prezentat o morfologie combinată, dependentă de polimerii constitutivi.

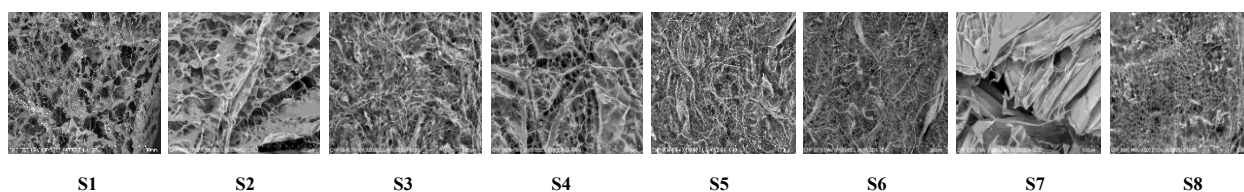


Fig. 5.3. Imaginile SEM obținute pentru probele S1-S8

Toate matricile dezvoltate au prezentat valori ale unghiului de contact (Figura 5.4) cu fluidul vaginal simulat (FVS) $< 90^\circ$, în timp ce guma gellan a condus la o creștere a hidrofiliei, observată în special la probele pe bază de colagen și GG (S3, S5).

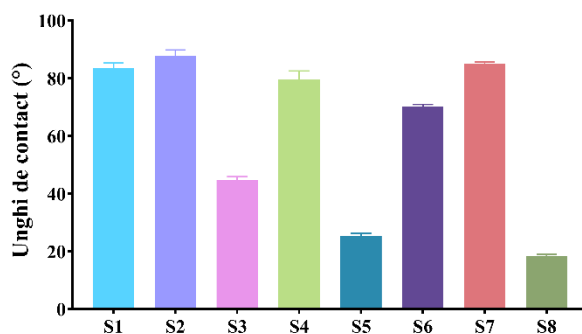


Fig. 5.4. Valorile unghiului de contact pentru matricile S1-S8

Probele combinate au prezentat un profil de hidratare echilibrat, ce susține un confort adecvat la administrare. Mai mult, guma gellan a favorizat menținerea integrității structurale a matricilor în FVS și o rezistență superioară la degradare enzimatică (Figura 5.5) [42].

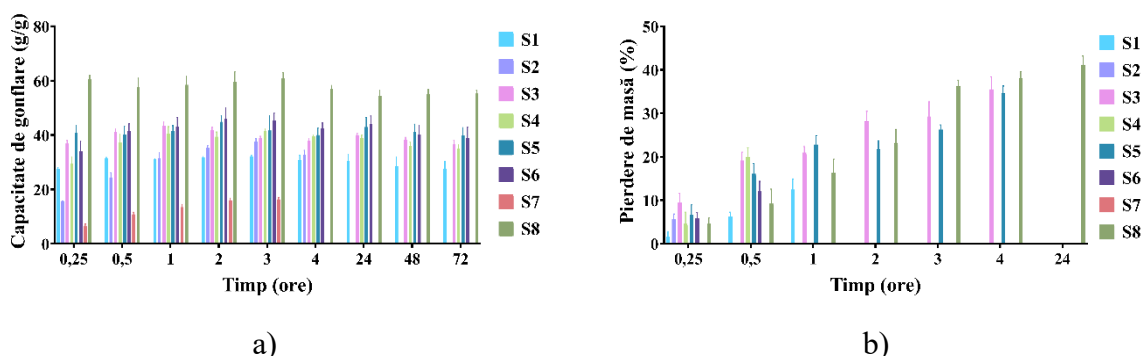


Fig. 5.5. a) Capacitatea de gonflare; b) Pierderea de masă a matricilor spongioase S1-S8

În ceea ce privește citotoxicitatea (Figura 5.6), probele S2–S8 nu au prezentat efecte citotoxice asupra fibroblaștilor umani și au permis proliferarea celulară fără a induce modificări ale fibrelor de stres ale F-actinei (Figura 5.7).

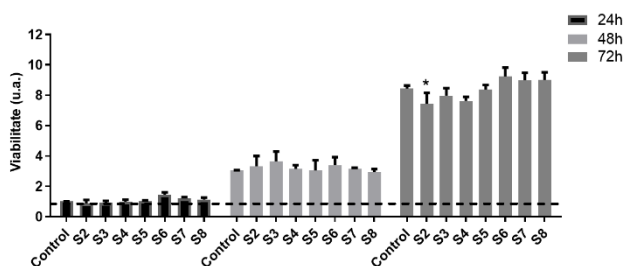


Fig. 5.6. Viabilitatea celulară (metoda XTT) pentru fibroblaștii umani după 24, 48 și 72 de ore de incubare cu extractele din matricile spongioase (*p < 0,005 vs. control la 72 de ore)

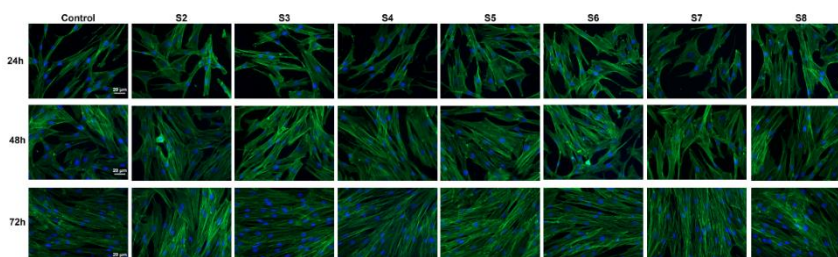


Fig. 5.7. Imaginile obținute prin microscopie de fluorescență ilustrând distribuția fibrelor de actină (verde) pentru fibroblaștii dermici umani și nucleul (albastru)

Formulările biopolimerice dezvoltate s-au dovedit promițătoare ca suporturi de administrare vaginală a medicamentelor, constituind fundamentul etapei ulterioare de dezvoltare a unor sisteme terapeutice sigure și eficiente, cu potențiale aplicații în tratamentul localizat al unor afecțiuni ginecologice.

6. DEZVOLTAREA UNOR MATRICI BIOPOLIMERICE BISTRATIFICATE CU 5-FLUOROURACIL ȘI DICLOFENAC SODIC PENTRU TRATAMENTUL LEZIUNILOR PRECANCEROASE ȘI CANCEROASE ALE COLULUI UTERIN

Cancerul cervical rămâne o provocare majoră de sănătate publică, în special în regiunile cu acces limitat la *screening* și tratament adecvat [43,44]. Strategiile de tratament localizat pot contribui la limitarea progresiei bolii și reducerea efectelor adverse sistemice. În acest context, sistemele biopolimerice reprezintă suporturi promițătoare pentru administrarea localizată a medicamentelor, datorită biocompatibilității, timpului de rezidență prelungit și proprietăților regenerative ale polimerilor [45,46]. În plus, o abordare terapeutică multimodală, bazată pe mecanisme de acțiune complementare, ar putea conduce la potențarea acțiunii citotoxice asupra leziunilor precanceroase sau canceroase ale colului uterin [47].

În acest context, obiectivul final al cercetării a constat în dezvoltarea, pentru prima dată, a unor matrici spongioase bistratificate pe bază de collagen, HPMC și gumă gellan, destinate administrării concomitente a 5-fluorouracilului și diclofenacului sodic, cu scopul creșterii eficacității locale și reducerii efectelor adverse sistemice în tratamentul leziunilor cervicale precanceroase sau canceroase.

Plecând de la formulările dezvoltate și testate anterior (*Capitolul 5*), pentru încorporarea 5-FU au fost selectate matrici spongioase pe bază de collagen și GG, datorită potențialului GG de a îmbunătăți capacitatea de gonflare și hidrofilia suprafeței sistemelor, aspecte ce pot contribui la creșterea proprietăților mucoadezive ale matricilor, favorizând un contact intim și prelungit cu mucoasa. În ceea ce privește încorporarea DN_a, au fost selectate matrici care au inclus în compoziție și HPMC, în vederea obținerii unei eliberări prelungite a medicamentului, cu scopul menținerii efectului antiinflamator pe o perioadă extinsă și, implicit, al controlului susținut al inflamației locale. Astfel, au fost obținute sisteme polimerice unistratificate, prin amestecarea gelurilor de collagen (1%), HPMC (2%) și GG (1,2%) în diferite proporții, încorporarea unuia dintre cele două medicamente model - 5-fluorouracil sau diclofenac sodic, reticulare cu aldehydă glutarică și liofilizare. Matricile au fost caracterizate din punct de vedere al morfologiei, capacității de gonflare, hidrofiliei, degradării enzimatică, mucoadeziunii și cineticii de eliberare a medicamentului.

Imaginile SEM (Figura 6.1) au arătat că matricile cu conținut mai mare de colagen au prezentat structuri microporoase, în timp ce adaosul de gumă gellan sau HPMC a condus la rețele mai compacte și suprafețe mai netede. Distribuția ambelor medicamente a fost uniformă, cu acumulare superficială la concentrații mai mari, posibil responsabilă de efectul inițial de tip *burst release* observat la eliberarea medicamentelor din matricile spongioase.

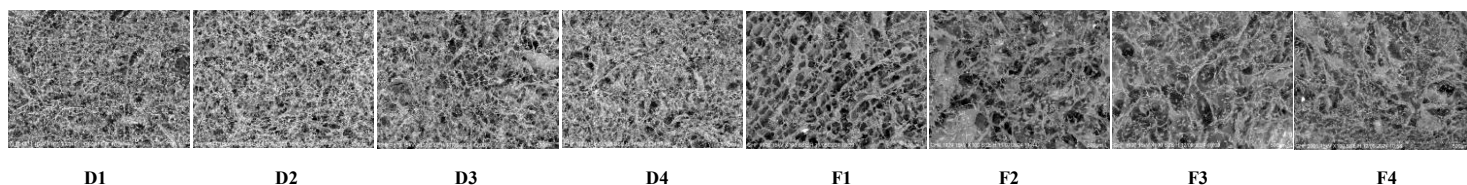


Fig. 6.1. Imaginile SEM obținute pentru matricile D1-D4 și F1-F4

Analiza unghiului de contact (Figura 6.2) a confirmat caracterul hidrofil al tuturor matricilor (unghi $< 90^\circ$), favorabil umectării și mucoadeziunii [48,49]. Hidrofilia a crescut odată cu proporția de gumă gellan, fiind mai pronunțată în seria cu 5-FU, în timp ce matricile cu DNa au prezentat valori mai mari ale unghiului de contact, posibil asociate conținutului ridicat de colagen și HPMC.

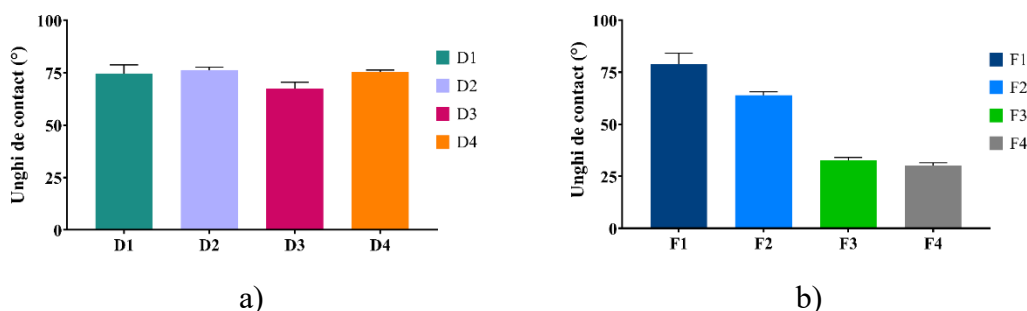


Fig. 6.2. Valorile unghiului de contact pentru matricile unistratificate cu a) DNa și b) 5-FU

Toate matricile dezvoltate au prezentat o capacitate de gonflare moderată și stabilă (Figura 6.3), avantajoasă în vederea asigurării unei mucoadeziuni puternice, fără a compromite integritatea structurală sau durata aderenței [48]. Matricile cu DNa au prezentat valori mai mari ale capacității de gonflare, probabil datorită gradului mai mare de reticulare al probelor cu 5-FU. În ceea ce privește influența celor două medicamente model, rezultatele prezentului experiment au relevat o scădere a capacității de gonflare, corelată cu creșterea concentrației medicamentului pentru toate probele.

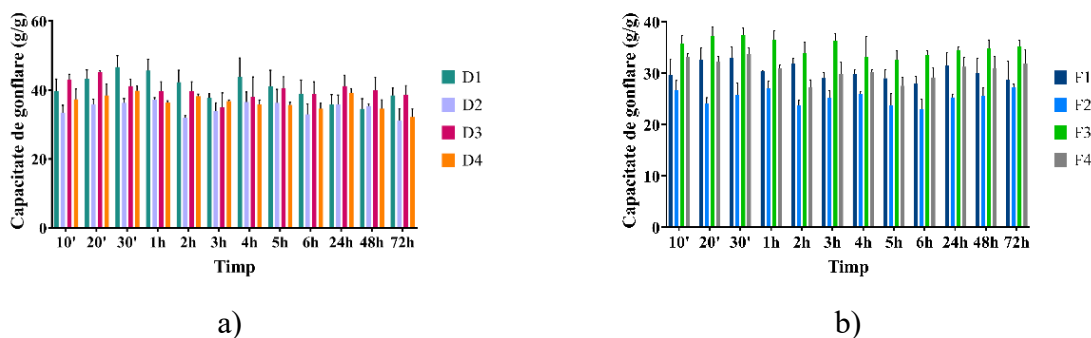


Fig. 6.3. Capacitatea de gonflare în prezența fluidului vaginal simulat pentru matricile cu a) DNa și b) 5-FU

Evaluarea degradării enzimatică în prezența colagenazei (Figura 6.4) a evidențiat o degradare treptată a matricilor, relevantă pentru estimarea timpului de rezidență și a eliberării medicamentului în mediul vaginal. Creșterea concentrației de medicament a redus rezistența la degradare. Degradarea completă a sistemelor a avut loc în decurs de 24 de ore de la finalul experimentului, probabil ca urmare a acțiunii combinate a eroziunii de suprafață și degradării în întregul volum al matriciei, declanșate de rehidratare și de degradarea enzimatică [50].

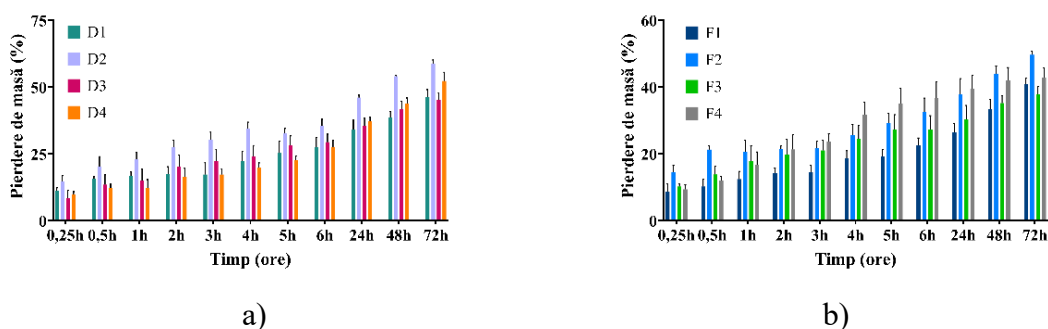


Fig. 6.4. Pierdere de masă înregistrată de matricile cu a) DNa și b) 5-FU

Evaluarea mucoadeziunii matricilor (Figura 6.5), în condiții care să simuleze mediul intravaginal, a evidențiat un caracter mucoadeziv superior pentru matricile care conțin 5-FU, comparativ cu cele cu DNa.

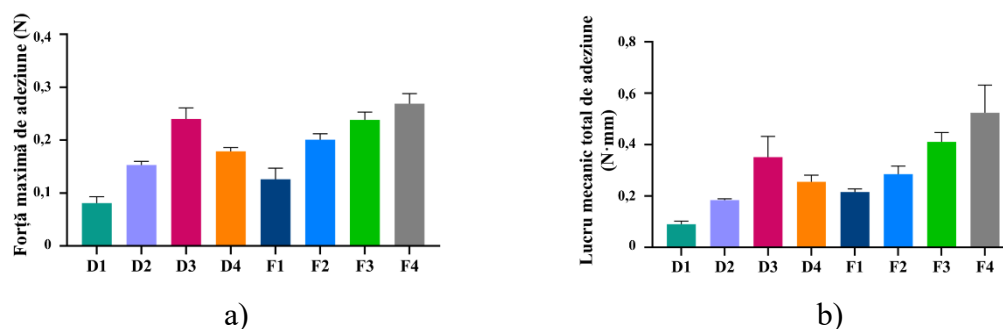


Fig. 6.5. a) Forța maximă de adeziune; b) Lucrul mecanic total de adeziune pentru matricile unistratificate cu DNa (D1-D4) și 5-FU (F1-F4)

Încorporarea gumei gellan a contribuit semnificativ la creșterea forței maxime de adeziune și a lucrului mecanic total de adeziune, formulările cu conținut mai ridicat de GG (F3 și F4) prezentând cel mai bun potențial de retenție la nivel vaginal.

Profilurile de eliberare (Figura 6.6) a celor două medicamente model din matricile unistratificate au relevat un model de eliberare bifazic, cu 5-fluorouracil eliberat pe parcursul a aproximativ 10 ore și diclofenacul sodic pe parcursul a 24 de ore.

Modelul Legii puterii a descris cel mai precis comportamentul cinetic în condițiile experimentale, iar prin analiza valorilor exponenților de cedare obținuți, s-a putut concluziona că eliberarea medicamentului din matricile spongioase a avut loc printr-un mecanism complex, controlat de mai multe procese fizico-chimice: (i) umectarea rapidă a matricii la contactul cu secrețiile vaginale, favorizând stabilirea interacțiunii cu mucoasa, (ii) eliberarea inițială prin desorbție a medicamentului de la suprafață, (iii) absorbția fluidului vaginal și gonflarea matricii spongioase, cu relaxarea rețelei polimerice și consolidarea mucoadeziunii prin interpenetrarea lanțurilor polimerice cu mucusul, concomitent cu (iv) difuzia medicamentului reținut în structura polimerică și eventuala (v) eroziune graduală a matricii.

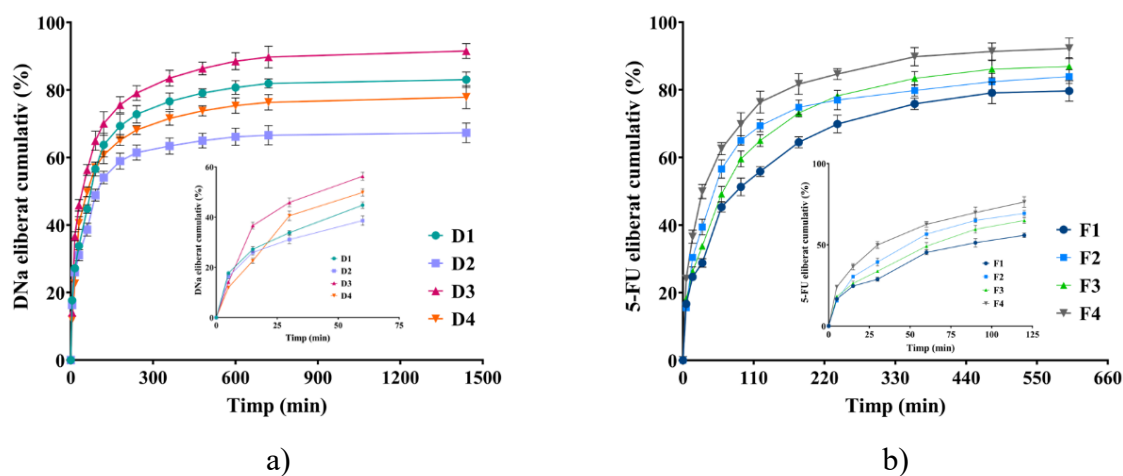


Fig. 6.6. Profiluri cinetice de eliberare *in vitro* a (a) DNA și (b) 5-FU din matricile unistratificate

Pe baza rezultatelor obținute în cadrul evaluării caracteristicilor morfologice, structurale și funcționale, au fost selectate câte două formulări pentru fiecare medicament (D1, D3 și F3, F4), care au fost apoi combinate pentru a obține matrici bistratificate destinate co-administrării ambilor agenți terapeutici.

Pentru validarea funcționalității sistemelor dezvoltate, efectul citotoxic al matricilor bistratificate a fost evaluat atât prin testul XTT (Figura 6.7), cât și prin examinarea

morfologică a celulelor CaSki, utilizând un microscop cu contrast de fază (Figura 6.8).

Microscopia cu contrast de fază a arătat că tratamentul cu extracte din matricile spongioase conținând 5-FU și DNa (Figura 6.8a) a indus modificări morfologice asupra celulelor CaSki, precum și o scădere a populației celulare dependentă de concentrație. În absența DNa (Figura 6.8b), celulele tratate cu probele conținând 5-FU nu au prezentat modificări morfologice sau diferențe semnificative de proliferare comparativ cu celulele de control netratate.

Evaluarea biologică a sistemelor bistratificate a demonstrat un efect antiproliferativ sinergic pe celulele de cancer cervical CaSki, confirmând potențialul acestor sisteme pentru terapia localizată a leziunilor precanceroase sau canceroase ale colului uterin.

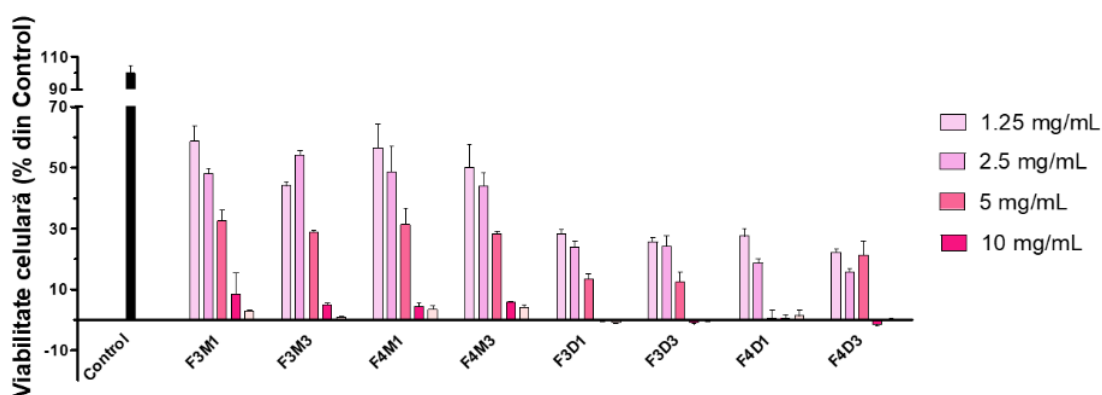


Fig. 6.7. Grafice de citotoxicitate la 24h care prezintă efectul antiproliferativ al extractelor din matricile spongioase care conțin 5-FU (F3M1, F3M3, F4M1, F4M3) și respectiv 5-FU combinat cu DNa (F3D1, F3D3, F4D1, F4D3), împotriva liniei celulare CaSki. Valorile sunt exprimate ca medie \pm SD.

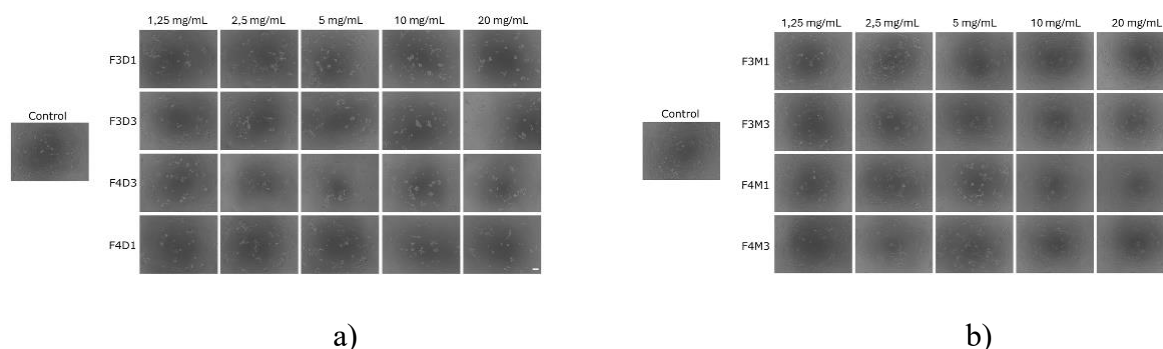


Fig. 6.8. Efectele 5-FU și DNa asupra morfologiei și proliferării celulelor canceroase de col uterin CaSki. Modificările morfologice au fost observate utilizând microscopia cu contrast de fază după tratarea cu 0 (Control) și cu 1,25, 2,5, 5, 10 și 20 mg/mL din extractele obținute din matricile spongioase a) conținând ambele medicamente (F3D1, F3D3, F4D1 și F4D3) și b) 5-FU, fără DNa (F3M1, F3M3, F4M1 și F4M3) timp de 24 de ore.

7. CONCLUZII ȘI PERSPECTIVE

Obiectivul principal al prezentei teze de doctorat a constat în dezvoltarea unor sisteme terapeutice biocompatibile și bioresorbabile pe bază de polimeri, destinate administrării medicamentelor pe cale vaginală, capabile să asigure un echilibru adecvat între compatibilitatea polimerilor, proprietățile fizico-chimice și biologice ale sistemelor obținute și biocompatibilitatea acestora. Partea experimentală, reprezentând contribuțiile personale ale prezentei teze, a fost desfășurată în trei etape succesive, fiecare vizând caracterizarea și optimizarea diferitelor sisteme polimerice dezvoltate.

În prima etapă a cercetării au fost obținute și caracterizate matrici spongioase pe bază de colagen și polimeri mucoadezivi (HPMC și Carbomer 940), destinate administrării pe mucoase, fiind evidențiată influența compoziției asupra structurii colagenului, stabilității termice, morfologiei și biocompatibilității sistemelor; pe baza evaluării integrate a rezultatelor, combinația colagen-HPMC a fost selectată ca punct de plecare pentru etapele ulterioare de dezvoltare.

Cea de-a doua etapă a cercetării a vizat optimizarea sistemului selectat anterior prin introducerea gumei gellan, un polimer inteligent, sensibil la ionii din mediul vaginal, conducând la obținerea unor hidrogeluri și matrici spongioase cu hidrofilie crescută, capacitate bună de gonflare și stabilitate îmbunătățită la degradare enzimatică, menținându-se totodată integritatea structurală a colagenului și biocompatibilitatea materialelor. Studiile realizate în condiții care simulează parțial mediul intravaginal, au permis validarea funcțională a sistemelor pe bază de colagen, HPMC și GG și au furnizat informații relevante pentru selecția formulărilor cu profil optim, adecvate pentru dezvoltarea unor sisteme avansate de eliberare intravaginală a medicamentelor.

În etapa finală, plecând de la formulările selectate anterior, au fost dezvoltate și caracterizate matrici spongioase biopolimerice unistratificate pe bază de colagen, HPMC și GG, în care a fost încorporat câte unul din cele două medicamente model (5-FU, DNA). Acestea au prezentat proprietăți favorabile în ceea ce privește hidrofilia, capacitatea de gonflare, mucoadeziunea, profilurile de degradare enzimatică și de eliberare a medicamentelor, demonstrând potențialul acestora pentru administrarea localizată a medicamentelor pe cale vaginală. Plecând de la formulările optime, au fost obținute, pentru prima dată, matrici spongioase bistratificate destinate co-administrării a doi agenți terapeutici cu mecanisme de acțiune complementare, iar evaluarea biologică a acestora a

evidențiat un efect antiproliferativ sinergic asupra celulelor de cancer de col uterin CaSki, confirmând potențialul sistemelor dezvoltate pentru terapia combinată localizată a leziunilor precanceroase și canceroase ale colului uterin.

În concluzie, contribuțiile personale din prezenta teză de doctorat evidențiază potențialul biopolimerilor în dezvoltarea unor sisteme terapeutice multifuncționale de administrare a medicamentelor pe cale vaginală, destinate tratamentului localizat al cancerului cervical, ca posibilă alternativă la strategiile terapeutice existente.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Brako F, Boateng J. Transmucosal drug delivery: prospects, challenges, advances, and future directions. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 22, 525-553, 2025.
2. Osmałek T, Froelich A, Jadach B, Tatarek A, Gadziński P, Falana A, Gralińska K, Ekert M, Puri V, Wrotyńska-Barczyńska J, Michniak-Kohn B. Recent Advances in Polymer-Based Vaginal Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*, 13, 884, 2021.
3. das Neves J, Notario-Pérez F, Sarmento B. Women-specific routes of administration for drugs: A critical overview. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 176, 113865, 2021.
4. Khajeamiri Y, Ghaffari S. Chapter 12 - Vaginal Novel Drug Delivery Systems. In *Novel Drug Delivery Systems*, Hamidi M, Tabatabaei MS, Eds.; Wiley-Scrivener: 2025.
5. Lalan MS, Patel VN, Misra A. Chapter 10 - Polymers in Vaginal Drug Delivery: Recent Advancements. In *Applications of Polymers in Drug Delivery (Second Edition)*, Misra A, Shahiwala A, Eds.; Elsevier: 2021.
6. Mutombo AB, Simoens C, Tozin R, Bogers J, Van Geertruyden J-P, Jacquemyn Y. Efficacy of commercially available biological agents for the topical treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. *Systematic Reviews*, 8, 132, 2019.
7. Subi MTM, Selvasudha N, Vasanthi HR. Vaginal drug delivery system: A promising route of drug administration for local and systemic diseases. *Drug Discovery Today*, 29, 104012, 2024.
8. Major I, McConville C. Vaginal drug delivery for the localised treatment of cervical cancer. *Drug delivery and translational research*, 7, 817-828, 2017.
9. Sanchez Armengol E, Veider F, Millotti G, Kali G, Bernkop-Schnürch A, Laffleur F. Exploring the potential of vaginal drug delivery: innovations, efficacy, and therapeutic prospects. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 77, 1149-1165, 2025.

10. Desravines N, Miele K, Carlson R, Chibwesa C, Rahangdale L. Topical therapies for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2-3: A narrative review. *Gynecol Oncology Reports*, 33, 100608, 2020.
11. Ghafouri-Fard S, Abak A, Tondro Anamag F, Shoorei H, Fattahi F, Javadinia SA, Basiri A, Taheri M. 5-Fluorouracil: A Narrative Review on the Role of Regulatory Mechanisms in Driving Resistance to This Chemotherapeutic Agent. *Frontiers in Oncology*, 11, 2021.
12. Rahangdale L, Lippmann QK, Garcia K, Budwit D, Smith JS, van Le L. Topical 5-fluorouracil for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 210, 314.e311-314.e318, 2014.
13. Alshargabi A. Diclofenac derivatives as promising anticancer and anti-inflammatory drug: Synthesis, formulations, and pharmacokinetics. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 95, 105544, 2024.
14. Amanullah A, Upadhyay A, Dhiman R, Singh S, Kumar A, Ahirwar DK, Gutti RK, Mishra A. Development and Challenges of Diclofenac-Based Novel Therapeutics: Targeting Cancer and Complex Diseases. *Cancers*, 14, 4385, 2022.
15. Choi S, Kim S, Park J, Lee SE, Kim C, Kang D. Diclofenac: A Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Inducing Cancer Cell Death by Inhibiting Microtubule Polymerization and Autophagy Flux. *Antioxidants*, 11, 1009, 2022.
16. Dedeloudi A, Siamidi A, Pavlou P, Vlachou M. Recent Advances in the Excipients Used in Modified Release Vaginal Formulations. *Materials*, 15, 327, 2022.
17. Pandey M, Choudhury H, Abdul-Aziz A, Bhattamisra SK, Gorain B, Carine T, Wee Toong T, Yi NJ, Win Yi L. Promising Drug Delivery Approaches to Treat Microbial Infections in the Vagina: A Recent Update. *Polymers*, 13, 26, 2020.
18. Khan S, Parab I. A Detailed Review on Novel Vaginal Drug Delivery Systems. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 23, 150-189, 2022.
19. Valamla B, Thakor P, Phuse R, Dalvi M, Kharat P, Kumar A, Panwar D, Singh SB, Giorgia P, Mehra NK. Engineering drug delivery systems to overcome the vaginal mucosal barrier: Current understanding and research agenda of mucoadhesive formulations of vaginal delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 70, 103162, 2022.
20. El-Hammadi MM, Arias JL. Chapter 11 - Nanomedicine for vaginal drug delivery. In *Theory and Applications of Nonparenteral Nanomedicines*, Kesharwani P, Taurin S, Greish K, Eds.; Academic Press: 2021.
21. Rosa V, Silikas N, Yu B, Dubey N, Sriram G, Zinelis S, Lima AF, Bottino MC,

Ferreira JN, Schmalz G, Watts DC. Guidance on the assessment of biocompatibility of biomaterials: Fundamentals and testing considerations. *Dental Materials*, 40, 1773-1785, 2024.

22. Karavasili C, Eleftheriadis GK, Gioumouxouzis C, Andriotis EG, Fatouros DG. Mucosal drug delivery and 3D printing technologies: A focus on special patient populations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 176, 113858, 2021.

23. Jawadi Z, Yang C, Haidar ZS, Santa Maria PL, Massa S. Bio-Inspired Muco-Adhesive Polymers for Drug Delivery Applications. *Polymers*, 14, 5459, 2022.

24. Cazorla-Luna R, Martín-Illana A, Notario-Pérez F, Ruiz-Caro R, Veiga M-D. Naturally Occurring Polyelectrolytes and Their Use for the Development of Complex-Based Mucoadhesive Drug Delivery Systems: An Overview. *Polymers*, 13, 2241, 2021.

25. Abdulsalam L, Abubakar S, Permatasari I, Lawal AA, Uddin S, Ullah S, Ahmad I. Advanced Biocompatible and Biodegradable Polymers: A Review of Functionalization, Smart Systems, and Sustainable Applications. *Polymers*, 17, 2901, 2025.

26. Naik RR, Haddad AJM, Shakya AK. Biodegradable and Biocompatible Natural Polymers in the Drug Delivery System – A New Trend toward the Enhancement of the Therapeutic Efficiencies. In *Polymers in Functional Foods and Drugs*; Chandrasekaran B, Bayan MF, Eds.; Wiley-Scrivener: 2025.

27. He Q, Feng T, Xie Y, Swamiappan S, Zhou Y, Zhou Y, Zhou H, Peng X. Recent Advances in the Development and Application of Cell-Loaded Collagen Scaffolds. *International Journal of Molecular Sciences*, 26, 4009, 2025.

28. Photiou L, Lin MJ, Dubin DP, Lenskaya V, Khorasani H. Review of non-invasive vulvovaginal rejuvenation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34, 716-726, 2020.

29. Chen H, Xue L, Gong G, Pan J, Wang X, Zhang Y, Guo J, Qin L. Collagen-based materials in reproductive medicine and engineered reproductive tissues. *Journal of Leather Science and Engineering*, 4, 3, 2022.

30. Desai V, Ashok PA, Kulkarni P, Ahmed KA, Raikar PK. Enhancing Drug Bioavailability Through Mucoadhesive Technologies: A Comprehensive Review of Delivery Systems. *Biomedical Materials & Devices*, 12, 199-209, 2025.

31. Winarti L, Laksono BT, Sari LORK. Optimization of Hydroxy Propyl Methyl Cellulose and Carbomer In Diltiazem Hydrochloride Mucoadhesive Buccal Film. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 32, 43-51, 2021.

32. Rudko M, Urbaniak T, Musiał W. Recent Developments in Ion-Sensitive Systems

for Pharmaceutical Applications. *Polymers*, 13, 1641, 2021.

33. Paganini V, Tampucci S, Brignone SG, Di Gangi M, Monti D, Burgalassi S, Chetoni P. Optimized Ion-Sensitive Hydrogels Based on Gellan Gum and Arabinogalactan for the Treatment of Dry Eye Disease. *Gels*, 11, 787, 2025.

34. Milivojevic M, Pajic-Lijakovic I, Bugarski B, Nayak AK, Hasnain MS. Chapter 6 - Gellan gum in drug delivery applications. In *Natural Polysaccharides in Drug Delivery and Biomedical Applications*, Hasnain MS, Nayak AK, Eds.; Academic Press: 2019.

35. Mydin RBSMN, Alam M, Raman S, Parumasivam T, Shanker K, Mohd Noor SNF, Kamaruddin AF, Navanita SK, Hadi MA, Vemireddy BGR, Ganesh Kumar Y, Huda N, Saravanan C. Chapter 1 - An overview of gellan gum sources, properties, and its targeted applications. In *Application of Gellan Gum as a Biomedical Polymer*, Nayak AK, Hasnain MS, Eds.; Academic Press: 2024.

36. Lalebeigi F, Alimohamadi A, Afarin S, Aliabadi HAM, Mahdavi M, Farahbakhshpour F, Hashemiaval N, Khandani KK, Eivazzadeh-Keihan R, Maleki A. Recent advances on biomedical applications of gellan gum: A review. *Carbohydrate Polymers*, 334, 122008, 2024.

37. Prete S, Dattilo M, Patitucci F, Pezzi G, Parisi OI, Puoci F. Natural and Synthetic Polymeric Biomaterials for Application in Wound Management. *Journal of Functional Biomaterials*, 14, 455, 2023.

38. Francavilla A, Corradini MG, Joye IJ. Bigels as Delivery Systems: Potential Uses and Applicability in Food. *Gels*, 9, 648, 2023.

39. Akhtar M, Jamshaid M, Zaman M, Mirza AZ. Bilayer tablets: A developing novel drug delivery system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, 102079, 2020.

40. **Luca I**, Albu Kaya MG, Titorencu I, Dinu-Pîrvu CE, Marin MM, Popa L, Rosca AM, Antoniac A, Anuta V, Prisada RM, Kaya DA, Ghica MV. Influence of Mucoadhesive Polymers on Physicochemical Features and Biocompatibility of Collagen Wafers. *ACS Polymers Au*, 5, 282-297, 2025.

41. **Luca I**, Albu Kaya MG, Țuțuianu R, Dinu-Pîrvu CE, Marin MM, Popa L, Titorencu I, Anuța V, Ghica MV. Effect of Gellan Gum on the Properties of Collagen-HPMC Freeze-Dried Hydrogels for Mucosal Administration. *Gels*, 11, 793, 2025.

42. Szymańska E, Wojasiński M, Dąbrowska J, Krzyżowska M, Nowicka M, Ciach T, Winnicka K. Chitosan-poly(ethylene oxide) nanofibrous mat as a vaginal platform for tenofovir disoproxil fumarate – The effect of vaginal pH on drug carrier performance. *International Journal of Biological Macromolecules*, 222, 856-867, 2022.

43. Hull R, Mbele M, Makhafola T, Hicks C, Wang SM, Reis RM, Mehrotra R, Mkhize-Kwitshana Z, Kibiki G, Bates DO, Dlamini Z. Cervical cancer in low and middle-income countries. *Oncology Letters*, 20, 2058-2074, 2020.
44. Wu J, Jin Q, Zhang Y, Ji Y, Li J, Liu X, Duan H, Feng Z, Liu Y, Zhang Y, Lyu Z, Yang L, Huang Y. Global burden of cervical cancer: current estimates, temporal trend and future projections based on the GLOBOCAN 2022. *Journal of the National Cancer Center*, 5, 322-329, 2025.
45. Syed MH, Zahari MAKM, Khan MMR, Beg MDH, Abdullah N. An overview on recent biomedical applications of biopolymers: Their role in drug delivery systems and comparison of major systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 80, 104121, 2023.
46. Bayer IS. Recent Advances in Mucoadhesive Interface Materials, Mucoadhesion Characterization, and Technologies. *Advanced Materials Interfaces*, 9, 2200211, 2022.
47. Chou M-Y, Lin-Shiau S-Y. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) regimens enhance synergistic selective anticancer efficacy of chemotherapeutic agents on cultured cells. *Journal of Dental Sciences*, 20, 1175-1195, 2025.
48. Bartkowiak A, Rojewska M, Hyla K, Zembrzuska J, Prochaska K. Surface and swelling properties of mucoadhesive blends and their ability to release fluconazole in a mucin environment. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 172, 586-593, 2018.
49. Abidin IZ, Murphy EJ, Fehrenbach GW, Rezoagli E, Gately N, Major I. A systematic review of mucoadhesive vaginal tablet testing. *Drug Target Insights*, 17, 5-30, 2023.
50. Woodring RN, Gurysh EG, Bachelder EM, Ainslie KM. Drug Delivery Systems for Localized Cancer Combination Therapy. *ACS Applied Bio Materials*, 6, 934-950, 2023.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

I. Articole publicate în reviste de specialitate indexate ISI/Web of Science Clarivate, având calitatea de autor principal

1. **Luca I**, Albu Kaya MG, Titorencu I, Dinu-Pîrvu CE, Marin MM, Popa L, Roșca AM, Antoniac A, Anuța V, Prisada RM, Kaya DA, Ghica MV, *Influence of mucoadhesive polymers on physicochemical features and biocompatibility of collagen wafers*, ACS Polymers Au, 2025, 5(3), 282-297, **FI – 6,9/2024, Q1**, capitolul 4, pag. 33-61.

<https://doi.org/10.1021/acspolymersau.5c00010>

<https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acspolymersau.5c00010>

2. **Luca I**, Albu Kaya MG, Țuțuianu R, Dinu-Pîrvu CE, Marin MM, Popa L, Titorencu I, Anuța V, Ghica MV, *Effect of gellan gum on the properties of collagen-HPMC freeze-dried hydrogels for mucosal administration*, Gels, 2025, 11(10), 793, **FI – 5,3/2024, Q1**, capitolul 5, pag. 62-84.

<https://doi.org/10.3390/gels11100793>

<https://www.mdpi.com/2310-2861/11/10/793>

3. **Luca I**, Albu Kaya MG, Dinu-Pîrvu CE, Titorencu I, Popa L, Anuța V, Ghețu DM, Kaya DA, Prisada RM, Ghica MV, *Bilayer biopolymeric wafers with 5-fluorouracil and diclofenac sodium designed for the treatment of cervical neoplasia* – articol trimis în vederea publicării, capitolul 6, pag. 85-112.

II. Studii publicate sub formă de rezumat în volumele unor manifestări științifice

1. **Luca I**, Ghica MV, Albu Kaya MG, Dinu-Pîrvu CE, Popa L, Anuța V, Prisada RM, *Development and evaluation of some biopolymeric systems designed for vaginal administration of an anti-inflammatory drug*, lucrare e-poster (ID 982) prezentată la Congresul Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București, ediția a 13-a, București, 23-25 octombrie 2025.

<https://www.congresumf.ro/e-postere-2025/>

2. Ghica MV, **Luca I**, Albu Kaya MG, Dinu-Pîrvu CE, Popa L, Tudoroiu EE, Titorencu I, Anuța V, Marin MM, *Biocompatibility and morphology evaluation of some topical supports based on collagen and mucoadhesive polymers designed for vaginal applications*, lucrare poster (Poster 5, Board C - Secțiunea Pharmaceutical Technology) prezentată la Congressus Pharmaceuticus Hungaricus (CPH) XVII and EUFEPS Annual Meeting, Debrecen, Ungaria,

23-25 mai 2024, volum de rezumate, 2024, p. 278-279.

https://clubservice-event.hu/pdf-egyeb/abstracts_CPH2024.pdf

3. Luca I, Ghica MV, Albu Kaya MG, Dinu-Pîrvu CE, Popa L, Anuța V, Marin MM, Antoniac A, Chelaru C, Velescu BS, *Compatibility and morphology assessment of collagen and mucoadhesive polymers-based composites for vaginal administration*, lucrare e-poster (ID 657) prezentată la Congresul Universității de Medicină și Farmacie “Carol Davila” din București, ediția a 11-a, București, 26-28 octombrie 2023, volum de rezumate: Supliment Maedica - a Journal of Clinical Medicine, 2023, Vol.18, p. 14, ISSN 2501-6903.

<https://www.congresumf.ro/supliment-maedica/>

<https://www.congresumf.ro/editia-2023/>