



## RAPORT ȘTIINȚIFIC

PN-III-P1-1.1-PD-2021-0606, Contract Nr. PD 37 / 2022

**Scualenizarea și încapsularea micelară ca metodă alternativă pentru îmbunătățirea eficienței biologice a medicamentelor antitumorale și antimicrobiene**

*(Acronim: Drug-ReSQue)*

**Etapa II (01 ianuarie 2023 – 31 decembrie 2023)**

**Design-ul, sinteza și caracterizarea unei serii de medicamente scualenizate (flucitozina și hibridul glicina-curcumina). Design-ul, sinteza și caracterizarea unei serii de nanoterapeutice scualena PEG-ilată-medicament comercial (flucitozina și hibridul glicina-curcumina). Testarea *in vitro* a medicamentelor modificate obținute.**

Detaliile activităților realizate în cadrul etapei 2 sunt redate în tabelul de mai jos:

**Planul de realizare al proiectului Drug-ReSQue. Etapa 2023.**

Etapa II	Activitățile incluse	Rezultate
<b>Design-ul, sinteza și caracterizarea unei serii de medicamente scualenizate (flucitozina și hibridul glicina-curcumina). Design-ul, sinteza și caracterizarea unei serii de nanoterapeutice scualena PEG-ilată-medicament comercial (flucitozina și hibridul glicina-curcumina). Testarea <i>in vitro</i> a medicamentelor modificate obținute.</b>  <b>Livrabile:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Raport de cercetare</li><li>1 Articol științific Open Access (jurnal ISI Q1 sau Q2, cu factor de impact ridicat)</li><li>Participarea la 2 conferințe</li></ul>	<b>A2.1.</b> Sinteza aldehidei scualenice	<b>1 articol științific gold open access publicat la jurnalul <i>Polymers</i> (Q1, IF: 5)</b> <b>3 participări la conferințe</b> <b>Raport științific pentru etapa II</b> <b>Actualizare Pagina Web a proiectului</b>
	<b>A2.2.</b> Sinteza acidului scualenic	
	<b>A2.3.</b> Sinteza scualenei PEG-ilate prin legătură imină sau amidă	
	<b>A2.4.</b> Caracterizarea structurală a aldehidei scualenice, a acidului scualenic și a scualenei PEG-ilate	
	<b>A2.5.</b> Caracterizarea morfologică a derivaților de scualenă PEG-ilată	
	<b>A2.6.</b> Determinarea concentrației critice micelare a derivaților de scualenă PEG-ilată	
	<b>A2.7.</b> Sinteza noilor terapeutice prin scualenizarea medicamentelor comerciale (flucitozina și hibridul glicina-curcumina)	
	<b>A2.8.</b> Sinteza noilor nanoterapeutice prin încapsularea medicamentelor comerciale (flucitozina și hibridul glicina-curcumina) în ansamblurile micelare de scualenă PEG-ilată	
	<b>A2.9.</b> Caracterizarea structurală a medicamentelor (flucitozina și hibridul glicina-curcumina) scualenizate	
	<b>A2.10.</b> Determinarea gradului de încapsulare a medicamentelor (flucitozina și hibridul glicina-curcumina) în nanoansamblurile de scualenă PEG-ilată	
	<b>A2.11.</b> Caracterizarea morfologică a noilor nanoterapeutice	
	<b>A2.12.</b> Determinarea profilelor de eliberare fiziologică a medicamentelor (flucitozina și hibridul glicina-curcumina) din nanoterapeutice	
	<b>A2.13.</b> Determinarea <i>in vitro</i> a citotoxicității nanoterapeuticelor obținute pe liniile celulare normale	
	<b>A2.14.</b> Evaluarea activității antimicrobiene <i>in vitro</i> pe diferite culturi microbiene a nanoterapeuticelor obținute	



**Etapa II – 2023** a proiectului *Drug-ReSQue* a fost dedicată obținerii, caracterizării fizico-chimice și evaluării proprietăților biologice unor sisteme nanoterapeutice anti-bacteriene pe bază de derivați de scuolenă și medicamente comerciale (flucitozină *FLU*, curcumină *CRC* și derivatul acesteia *hCRC*) după cum urmează:

Activitățile de la **A2.1.** până la **A2.5.** au fost îndeplinite prin sinteza și caracterizarea fizico-chimică a derivaților de scuolenă (aldehida scuolenică *SQ-CHO*, acidul scuolenic *SQ-COOH* și scuolena PEG-ilată *SQ-PEG*).

La activitatea **A2.6.** au fost realizate studii de determinare a concentrației critice micelare (**CMC**) a *SQ-PEG* iar rezultatele obținute au arătat că în soluție de PBS cu pH-ul de 7,4 *SQ-PEG* deține o valoare a **CMC** de **0,151 mg/mL**.

La activitățile **A2.7.** și **A2.8.** au fost obținute două sisteme noi prin scuolenizarea medicamentelor *FLU* și *CRC* (*SQ-FLU* și *SQ-CRC*) și trei sisteme noi prin încapsularea medicamentelor în formațiuni micelare de *SQ-PEG* (*SQ-PEG-(FLU)*, *SQ-PEG-(CRC)* și *SQ-PEG-(hCRC)*). Obținerea medicamentelor scuolenizate a fost demonstrată prin spectroscopia *RMN* de proton și carbon, prin *FTIR* și *ESI-MS* (**A2.9.**).

Activitatea **A2.10.** a fost îndeplinită prin determinarea gradului de încapsulare a medicamentelor *FLU*, *CRC* și *hCRC* în structurile micelare de *SQ-PEG* utilizând spectroscopia UV-Vis. Rezultatele obținute au arătat eficiențe de încapsulare de **~83%** în cazul *FLU*, **~91%** la *CRC* și de **~74%** pentru *hCRC*.

În cadrul activității **A2.11.** noile nanoterapeutice au fost caracterizate din punct de vedere morfologic prin STEM și DLS, iar rezultatele obținute în urma acestor studii au arătat cele trei nanoterapeutice obținute au morfologie sferică cu dimensiuni nanometrice și tendințe mici de agregare. Mai mult, prin înregistrarea potențialelor zeta, s-au obținut valori negative cuprinse între **-25,6** și **-21,86 mV** ceea ce indică o stabilitate coloidală ridicată.

La activitatea **A2.12.** ce a implicat determinarea profilelor de eliberare a medicamentelor în condiții fiziologice, au fost obținute rezultate remarcabile care demonstrează că prin încapsularea medicamentelor în micelule de *SQ-PEG* se crește solubilitatea medicamentelor în apă și se obține o eliberare controlată pe parcursul a 72 de ore.

Activitățile **A2.13** și **A2.14** au fost îndeplinite prin realizarea unor studii *in vitro* de citotoxicitate (*celule normale HGF*) și eficiență anti-bacteriană (*pe 10 tulpini de referință*) a celor trei nanoterapeutice obținute. Rezultatele din cadrul acestor studii au arătat că prin încapsularea medicamentelor propuse în micelule de *SQ-PEG* se îmbunătățesc proprietățile biologice astfel: citotoxicitatea scade iar eficiența anti-bacteriană este îmbunătățită în cazul nanoterapeuticului cu *FLU* pe 4 din 5 levuri testate. Rezultatele obținute în cadrul acestei etape au fost diseminate sub forma unui raport științific, o comunicare orală și două postere prezentate la conferințe naționale și internaționale. De asemenea tot în această etapă a fost publicat și un articol științific la jurnalul *Polymers* (Q1, IF: 5) în regim Gold Open Access (Craciun, B.F.; Sandu, I.-A.; Peptanariu, D.; Pinteala, M.; *Polymers*, 2023, 15, 4225, doi: <https://doi.org/10.3390/polym15214225>).