

Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare

I. Codul(cifrul) și denumirea proiectului

16.80013.5107.21/Ro

Sisteme nanotransportoare topice pe bază de silice mezoporoasă pentru terapia locală a cancerului cutanat (acronim NANOSILICA-SKIN)

II. Denumirea programului de stat, *denumirea direcției strategice*

4. Biotehnologie (programa 16.05, 5107)

III. Obiectivele proiectului

1. Dezvoltarea sistemelor nanotransportoare pe bază de matrici silicaticice (NMS) mezoporoase biocompatibile cu conținut de bexaroten și magnolol.

2. Dezvoltarea formulărilor semisolidale topice cu NMS cu cedare modificată

3. Studii in vitro și ex vivo de evaluare a efectului antineoplazic al formulărilor topice cu NMS.

IV. Termenul executării

31 august 2018

V. Volumul total al finanțării

Finanțarea planificată (mii lei)- 60+100+75 =235 Executată (mii lei)-235

VI. Volumul cofinanțării (mii lei)

Fără cofinanțare

VII. Organizațiile, subdiviziunile – executori ai proiectului (institut, laborator, secție, sector etc.)

1. USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra de tehnologie a medicamentelor

2. USMF "Nicolae Testemițanu", Laboratorul de tehnologie farmaceutică și transfer tehnologic al Centrului Științific al Medicamentului

VIII. Organizația partener în executarea proiectului, conducătorul de proiect

1. Coordonatorul de proiect din România (CO) - UMF "Grigore. T. Popa,, Iasi, Romania (director – prof. dr.hab, Lăcrămioara Ochiuz, cercetători: farmaciști, medici, farmacologi);

2. Coordonatorul de proiect din Republica Moldova (P1) - USMF "Nicolae Testemițanu" (director – prof. dr.hab., Eugen Diug, farmaciști-tehnologi; farmaciști-analiticieni).

3. Partenerul (P2) - Universitatea "Alexandru Ioan Cuza" din Iași, România (director- lector. Dr. Maria Ignat: chimiști specialiști în sinteza matricelor pentru formularea medicamentelor cu cedare modificată).

IX. Executorii

<i>Nume, prenume, anul nașterii, titlul științific, funcția în cadrul proiectului</i>					
Nr. d/o	Numele, prenumele	Anul nașterii	Titlul științific	Funcția în cadrul proiectului	
1	Diug Eugen	1947	d.hab.șt.farm.	Director de proiect	
2	Ciobanu Nicolae	1958	d.șt.farm.	Cercetător științific	
3	Guranda Diana	1971	d.șt.farm.	Cercetător științific	
4	Diug Octavian	1979	d.șt.farm.	Cercetător științific	
5	Ciobanu Cristina	1985	d.șt.farm.	Cercetător științific	
6	Mazur Ecaterina	1986	asistent	Cercetător științific	
7	Anton Mihail	1988	doctorand	Cercetător științific	
8	Donici Elena	1986	doctorand	Cercetător științific	
9	Ciobanu Doina	1989	rezident	Laborant superior	

X. Sumarul activităților proiectului realizate

	<i>Activități planificate</i>	<i>Activități realizate și rezultate noi obținute în cadrul proiectului (150 de cuvinte)</i>
1.	<i>1. Sinteza nanotransportorilor pe bază de matrici silicaticice (NMS) și funcționalizarea structurilor</i>	<i>1. Au fost sintetizate două tipuri de materiale silicaticice mezoporoase: MCM-48 și KIT-6 în vederea utilizării lor ca gaze</i>

mezoporoase de tip MCM-48 și KIT-6; caracterizarea fizico-chimică a matricelor mezoporoase; încărcarea matricelor cu agenți antineoplazici: magnolol (MG) și bexaroten (BXT); caracterizarea farmaceutică a NMS încărcate cu MG și BXT.

2. Prepararea formulărilor semisolide cu NMS încărcate cu BXT și MG; determinarea caracteristicilor de permeație și evaluarea disponibilității in vitro a BXT și MG.

3. Inducerea neoplasmului cutanat cu substanțe procancerigene; evaluarea efectului antineoplazic al formulărilor semisolide cu NMS.

pentru agenți neoplazici, BXT și MG.

2. În urma reacției cu 3-aminopropilsiloxan a fost efectuată funcționalizarea suprafeței nanotransportorilor silicatici sintetizați cu scopul de a îmbunătăți efectul de suprafață a porilor nanotransportorilor, sub aspectul capacității de încărcare cu agenți antineoplazici.

3. Caracterizarea structurală prin difracție de raze X a confirmat aranjarea ordonată a porilor mezoporoși din structura materialelor sintetizate. Dimensiunea porilor matricelor este cuprinsă în intervalul 2,5 – 6 nm.

4. Studiile efectuate au demonstrat capacitatea materialelor silicactice MCM-48 și KIT- 6 de a încorpora moleculele bioactive de bexaroten și magnolol.

5. Au fost realizate 3 formulări semisolide cu scopul încorporării sistemelor NMS încărcate cu agenți chimioterapici: gel pe bază de hidroxipropilceluloză; cremă tip emulsie L/H și emulgel.

6. Evaluarea profilului de cedare și permeație a agenților antineoplazici prin membrana StratM® a evidențiat că formularea semisolida E_BXT@MG01 prezintă cele mai bune caracteristici farmaceutice și de permeabilitate.

7. Aplicarea locală sub formă de emulgel a noului sistem matriceal cu administrare locală la nivel cutanat, pe bază de MCM-48 încărcat cu BXT a redus supraviețuirea leziunii (măsurată prin scăderea expresiei proteinei bcl-2) și agresivitatea acesteia (măsurată prin scăderea cox-2 proteine) în urma aplicării pe pielea animalelor de laborator (șoareci albi de tip CD1) a produsului testat.

XI. Lista lucrărilor științifice (monografii, articole, obiecte de proprietate intelectuală, teze de licență, masterat, doctorat susținute sau pregătite) cu referință la proiectul realizat

Articole din reviste indexate ISI și BDI

1. OCHIUZ L., IGNAT M., GURANDA D., DIUG E. Utilizarea mineralelor argiloase și a altor substanțe anorganice în industria farmaceutică. Farmacist.ro, 2017, XIV, 178 (5), 29 – 35, ISSN 1584-6539. e-ISSN 2066-8228. DOI: 10.26416/Farm. (indexată în EBSCO Academic Search & One Belt, One Road Reference Source).
2. OCHIUZ L., DIUG E., GURANDA D., GRIGORAȘ C., IGNAT M. A study on the optimization of structural characteristics of some silicate matrices by amino-functionalization. 17th International Multidisciplinary Scientific GeoConference, S G E M 2017, 29 iunie – 5 iulie, Albena, Bulgaria. Micro and nano technologies, advanced in biotechnology. 2017, vol. 17, no. 61, p. 11–19. ISBN: 978-1-5108-4819-1; ISSN 1314-2704. DOI: 10.5593/sgem2017/61 (ELSEVIER/SCOPUS Rank).
3. OCHIUZ L., GURANDA D., DIUG E., STEFANACHE A., VASILE A., IGNAT M. Formulation

and characterization of new modified-release topical antineoplastic products. 18th International Multidisciplinary Scientific GeoConference, S G E M 2018, 30 iunie – 9 iulie, Albena, Bulgaria. Micro and nano technologies, advanced in biotechnology. 2018, vol. 1, no. 6.1, p. 213-219 ISBN: 978-619-7408-50-8; ISSN 1314-2704. DOI: 10.5593/sgem2018/6.1 (ELSEVIER/SCOPUS Rank).

Participări la conferințe internaționale

4. OCHIUZ L., IGNAT M., GURANDA D., DIUG E., CRETEANU A., TANTARU G., STEFANACHE A. Encapsulation of magnolol in mesoporous silica: textural characterisation and in vitro release studies (poster presentation). 11th World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, 11-19th March 2018, Granada, Spain.

Participări la conferințe naționale

5. OCHIUZ L., IGNAT M., GURANDA D., DIUG E. Abordări terapeutice convenționale și moderne în tratamentul cancerului cutanat (conferință). Conferința Națională de Farmacie, 16-18 noiembrie. București, 2017. Practica farmaceutică, 2017, vol. 10, Supliment (38), p. 35-36.

6. OCHIUZ L., POPOVICI I., DIUG E., GURANDA D., IGNAT M. Porous inorganic materials as drug delivery carriers. Congresul Național de Farmacie, ed. XVII-a, 26-29 septembrie, București. 2018, p. 172.

7. OCHIUZ L., GHICIUC C., VASILE A., ȘTEFANACHE A., GURANDA D., DIUG E., IGNAT M. Study on the evaluation of the nanocarrier of the antineoplastic agents in silica matrices. Conferința Națională Zilele Medicamentului, ed. XXVI-a, 20-31 martie, Iași, 2018, p. 166 – 168.

XII. Lista propunerilor de proiecte prezentate/ câștigate în cadrul concursurilor naționale și internaționale cu tangență la tematica cercetării proiectului realizat

XIII. Lista colaborărilor inițiate în cadrul proiectului

Inițierea unei colaborări internaționale cu Disciplina de Tehnologie Farmaceutică din cadrul Facultății de Farmacie din Valencia, Spania în urma vizitei efectuate de Prof. Univ. Dr. Jose Esteban Ribera la Facultatea de Farmacie din Chișinău cu ocazia organizării workshop-ului cu titlul *“Current Status and Future Perspectives in the Therapy of Skin Cancer Through Nanotechnological Approaches”*. Această colaborarea este susținută și de colaborarea de peste 10 ani care se desfășoară între Facultatea de Farmacie din Iași și Facultatea de Farmacie din Valencia în cadrul programelor internaționale de mobilitate pentru cadre didactice și doctoranzi.

XIV. Lista evenimentelor organizate / la care s-a participat în cadrul proiectului

Implementarea acestui proiect are relevanță atât din punct de vedere științific dar și didactic. Cu ocazia organizării workshop-ului cu titlul *“Current Status and Future Perspectives in the Therapy of Skin Cancer Through Nanotechnological Approaches”* participanții au auzit conferințe pe tema proiectului. Această manifestare s-a bucurat de participarea în calitate de invited speaker, a Prof. Dr. Jose Esteban Peris Ribera de la Facultatea de Farmacie din Valencia, Spania. De asemenea, manifestarea a avut parteneri din domeniul furnizorilor de echipamente tehnologice și de cercetare care au prezentat cele mai noi inovații aflate în portofoliu, de interes pentru cercetătorii din mediu universitar, participanți la workshop (**24 noiembrie 2017**)

XV. Lista de mobilități efectuate în cadrul proiectelor

1. Vizita la Iași a delegației de cercetători din Republica Moldova – 25-28 mai 2017
2. Vizita la Chișinău a delegației de cercetători din România – 23-25 noiembrie 2017

XVI. Informații despre infrastructura utilizată în realizarea proiectului

Aparate, dispozitive:

1. Spectrofotometru în IR Fourier
2. Microscop electronic de transmisie (TEM)
3. Generator ultrasonic SONICS VIBRA Cell TM Model CV33
4. Aparat SR&Plus Series (Jasco) pentru testul de dizolvare
5. Cromatograf de Lichide de Înaltă Performanță (HPLC)
6. pH-metru Thermo-Orion (Thermo Fisher)
7. Celula Enhancer (d=2,5 cm) cu membrană STRAT M (Milipore, Merck)

Animale de laborator:

Șoareci masculi CD1 elvețieni (Institutul Contacuzino, București)

Materiale și reactivi:

1. Siliciu dioxid coloidal amorf
2. Materiale silicatică mezoporoasă MCM-48 și KIT-6
3. 3-aminopropilsiloxan
4. 7,12-dimetil-benz-antracen (DMBA)
5. 12-O-tetradecanoil-forbol-13-acetat (TPA)
6. Acetonă
7. Hidroxipropilceluloză 150-4000 CP
8. Propilenglicol
9. Trietanolamină
10. Alcool cetilic
11. Glicerol-monostearat
12. Izopropilmiristat
13. Lutrol-F

XVII. Dificultăți/ impedimente apărute pe parcursul realizării proiectului

XVIII. Relevanța rezultatelor științifice obținute (până la 200 de cuvinte).

Proiectul NANOSILICA-SKIN reprezintă o cercetare interdisciplinară având ca obiectiv principal dezvoltarea de noi sisteme nanotransportoare pe bază de matrici silicatică cu cedare modificată destinate tratamentului neoplasmului cutanat. Originalitatea acestui proiect constă în folosirea în premieră a două matrici silicatică MCM-48 și KIT-6 cu structură cubică 3D a porilor ca materiale transportoare pentru doi agenți antineoplazici, bexaroten (BXT) și respectiv magnolol (MG).

Această cercetare se încadrează în eforturile susținute la nivel internațional de a dezvolta noi preparate farmaceutice cu biodisponibilitate optimă a principiului activ care să conducă la creșterea calității vieții pacienților diagnosticați cu aceste neoplazii.

Proiectul implică un număr mare de specialiști din domeniul medical, fizico-chimic și analitic și lansează o provocare majoră pentru viitor în domeniul preparării medicamentelor inovative cu eficacitate terapeutică maximă și efecte secundare minime. Rezultatele obținute în acest proiect pot constitui un suport important în dezvoltarea a cel puțin două produse farmaceutice cu aplicare topică destinate tratamentului neoplasmului cutanat. Nu în ultimul rând apreciem că, sunt deschise și perspective pentru investigarea utilizării sistemelor silicatică cu cedare modificată încărcate cu magnolol și bexaroten și în alte afecțiuni în care cele două biomolecule au demonstrat eficacitate terapeutică.

Impactul asupra mediului științific al rezultatelor obținute constă în intensificarea și extinderea relațiilor de colaborare între membrii echipelor de cercetare din cadrul UMF "Grigore T. Popa" Iași, Universității "Alexandru Ioan Cuza din Iași" și USMF "Nicolae Testemițanu" din Chișinău. Prin studiile realizate în acest proiect cercetătorii din consorțiu au demonstrat un grad înalt de competențe și profesionalism și au contribuit la îndeplinirea obiectivelor farmaceutico-medicale prevăzute.

Implementarea cu succes a proiectului de cooperări bilaterale România – Moldova NANOSILICA-SKIN, contribuie la consolidarea cooperării științifice dintre cercetătorii universităților implicate în acest proiect

XIX. Beneficiarul (ministere, instituții de stat sau private, întreprinderi etc.)

I. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale