

Titlul proiectului de cercetare: *Depășirea barierei hematoencefalice cu noi particule funcționalizate pe bază de biopolimeri conținând două medicamente antitumorale co-încapsulate*

Cod proiect: PN-III-P1-1.1-PD-2021-0553

Contract finanțare: 61/2022

Director proiect: Dr. Ing. Camelia Elena Tincu

Raport de activitate științifică

Etapa I (2022)

În cadrul etapei 1 (2022) a proiectului intitulată “*Obținerea și caracterizarea fizico-chimică a precursorilor și a nanoparticulelor funcționalizate și reticulate care conțin sau nu medicamente încapsulate*” au fost prevăzute un număr de 7 activități de cercetare științifică. Toate activitățile au fost îndeplinite, astfel încât obiectivele propuse pentru anul 2022 ca și indicatorii de proiect au fost realizați. O scurtă descriere a principalelor activități desfășurate în această etapă este prezentată în cele ce urmează.

Prima **activitate 1.1** realizată se referă la modificarea albuminei serice umane (HSA) cu protamina de masă moleculară joasă (LMWP), o peptidă utilizată pentru a îmbunătăți coeficientul de difuzie al albuminei spre creier. Sistemul de nanoparticule de HSA modificată cu LMWP a fost dezvoltat pentru co-administrarea a două medicamente antitumorale - telozolomida (TMZ) și curcumina -, utilizate în terapia cancerului cerebral. Eliberarea medicamentelor în tumori canceroase poate fi îmbunătățită prin strategia de direcționare mediată de HSA și depășirea barierei hematoencefalice mediată de LMWP. Pentru obținerea LMWP, sulfatul de protamină din somon a fost scindat proteolitic în prezența termolizinei. Activitatea 1.1 prezintă metoda de obținere a LMWP și a albuminei modificate cu LMWP. Pentru modificarea HSA cu peptida LMWP, gruparea -SH din HSA a fost activată mai întâi cu succimidil-4-(N-maleidometil)-ciclohexan-1-carboxilat (SMCC) iar apoi HSA activată a fost funcționalizată cu LMWP. Compușii obținuți au fost caracterizați prin spectroscopia în infraroșu cu transformată Fourier (FT-IR) și prin rezonanță magnetică nucleară (RMN). Au fost dozate grupele aminice libere din HSA, din sulfatul de protamină și din LMWP utilizând testul cu ninhidrina. În cadrul **activității 1.2**, sunt prezentate informații cu privire la sinteza și caracterizarea gelanului oxidat (GO) și a pectinei oxidate (PO) în prezența periodatului de sodiu pentru a obține grupe aldehydice. A fost determinată cinetica reacției de oxidare iar concentrația grupelor aldehydice din produsii obținuți în urma oxidării a fost determinată cantitativ prin titrare indirectă cu $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Masa moleculară a GO a fost determinată prin metoda vâscozimetrică iar structura compușilor sintetizați a fost analizată prin spectroscopie FT-IR și RMN demonstrând astfel că reacția de oxidare a avut loc cu formarea de grupe aldehydice. În cadrul **activității 1.3** este prezentată sinteza nanoparticulelor pe bază de HSA și HSA modificată cu LMWP reticulate cu grupe aldehydice provenite din polizaharidele oxidate (utilizând diferite rapoarte molare) conținând TMZ și curcumina co-încapsulate printr-o metodă pe bază de ultrasonificare și precipitare. **Activitatea 1.4** prezintă o altă metodă de sinteză a nanoparticulelor pe bază de HSA și HSA modificată cu LMWP reticulate cu grupe aldehydice provenite din polizaharidele oxidate prin autoasamblare conținând două medicamente co-încapsulate. În **activitatea 1.5** nanoparticulele obținute au fost caracterizate prin evaluarea diametrului mediu utilizând difractometria cu fascicul laser, din punct de vedere morfologic prin microscopia electronică de baleiaj și structural prin spectroscopie FT-IR. În **activitatea 1.6** a fost evaluată capacitatea nanoparticulelor de încapsulare a medicamentelor iar rezultatele au arătat că eficiența de imobilizare $E_f\%$ a avut valori optim. În **activitatea 1.7** sunt prezentate unele studii preliminare obținerii nanoparticulelor. S-a considerat necesar ca anterior obținerii nanoparticulelor de HSA reticulate cu polizaharide oxidate să se efectueze mai întâi un studiu sistematic privind obținerea hidrogelurilor de acest tip. Durata limitată a permis doar elucidarea unor aspecte esențiale necesare pentru a trece la a doua parte a cercetării privind obținerea nanoparticulelor. A fost determinat indicele de conversie a grupelor aminice în baze Schiff, condițiile de optime reacție pentru obținerea nanoparticulelor și evoluția în timp a gradului de umflare a hidrogelurilor în apă.