



University Politehnica of Bucharest

HABILITATION THESIS

*Hybrid materials and lipid nanocarriers enriched in bioactive herbal principles:
synthesis, characterisation and pharmaceutical performance*

Conf. dr. chim. Ioana LACATUSU

Faculty of Applied Chemistry and Material Science

“C. Nenițescu” Organic Chemistry Department

REZUMAT

Această teză de abilitare prezintă principalele rezultate profesionale obținute până în prezent, după acordarea titlului de doctor (martie 2006) și câteva direcții viitoare pentru dezvoltarea carierei științifice și academice. Teza este structurată în două părți, urmată de o secțiune de bibliografie.

PARTEA I – Realizările științifice și profesionale principale, conține 5 capitole dedicate unei prezentări exhaustive a rezultatelor principale și a contribuțiilor originale publicate în 20 de publicații reprezentative.

Capitolul I prezintă exploatarea strategiilor sol-gel pentru a proiecta noi materiale hibride funcționale ce imobilizează în rețeaua polimerică compuși bioactivi de proveniență vegetală. Nanomaterialele hibride sunt sintetizate utilizând o abordare auto-asamblată în care o serie de agenți template (*ex*: polietilenglicol, D-glucoză, D-fructoză, n-dodecil- β -D-maltozidă și anhidridă alchil succinică) sunt utilizați pentru captarea principiilor active în diferite matrici anorganice și hibride. A fost investigată influența unor matrici de tip silice, respectiv silice-silsesquioxan (Sq), drept gazde potrivite pentru captarea unei game variate de principii active naturale (*ex*: rutin, quercetin, palmitat de retinil, extract de ceai verde, extract de coajă de portocală, extract de arbust ornamental, extract de begonie), cu scopul obținerii de nanomateriale funcționale. Materialele hibride obținute au fost caracterizate utilizând tehnici spectrale (UV-VIS-NIR, FT-IR și fluorescență), EDX, calorimetrie termică și microscopie (TEM și AFM). Datorită imobilizării fizice a extractelor vegetale și aranjamentului conformațional favorabil al acestora în matriciile polimerice, la care se adaugă proprietățile optice excelente ale matricelor gazdă, eficiența fluorescenței materialelor hibride a fost semnificativ îmbunătățită.

Având în vedere rezultatele promițătoare obținute prin asocierea principiilor active naturale cu matricile sol-gel anterioare, cercetările ulterioare (**capitolele II-V**) s-au axat pe identificarea altor categorii de sisteme de încapsulare, respectiv *Nanoparticule Lipidice Solide – SLN* și *Transportori Lipidici Nanostructurați – NLC*, care prezintă performanțe cosmetice și farmaceutice îmbunătățite. Astfel, în **capitolul II** au fost prezentate comparativ trei cercetări reprezentative privind obținerea SLN încărcate cu umbeliferona, diferiți absorbânți UV și extract de rozmarin, precum și eficiența diferitelor tipuri de matrici lipidice solide în îmbunătățirea acțiunii antioxidante și fotoprotective a principiilor active. Stabilitatea fizică, dimensiunile și aspectele morfologice (DLS, TEM), precum și modificarea structurală a miezului lipidic (FT-IR și DSC) și determinarea eficienței de încapsulare a substanțelor active au fost incluse în acest capitol.

Utilizarea remediilor naturale este destul de larg abordată în domeniul sănătății, în special cel al produselor cosmetice și farmaceutice, existând un interes continuu pentru dezvoltarea unor produse cu eficiență și performanță terapeutică îmbunătățită. Ca rezultat, în **capitolul III** este subliniat impactul diferitelor uleiuri vegetale asupra dezvoltării unor nanotransportori lipidici (NLC), precum și potențiala aplicabilitate a acestora în anumite terapii anti-tumorale. Eficacitatea mai multor NLC preparați prin asocierea uleiurilor vegetale și animale (*ex*: ulei de semințe de struguri, ulei de pește, ulei din frunze de dafin), pentru a contracara radicalii liberi de oxigen și pentru a combate anumite celule tumorale, în lipsa medicamentelor sintetice, a fost discutat în **secțiunea 3.1**. Profilul de supraviețuire a celulelor tumorale a două linii de celule tumorale, MDA-MB 231 și HeLa, a scăzut drastic în prezența acestor NLC. Un alt studiu complex (**secțiunea 3.2**) a urmărit dezvoltarea unei abordări integrative prin asocierea a două medicamente sintetice (*ex*: un medicament chimioterapeutic, 5-fluorouracil și un agent de protecție solară UVB, salicilat de etilhexil) împreună cu un compus natural (squalen) în același sistem de distribuție, respectiv NLC, pentru a dezvolta formule avansate cu un potențial ridicat pentru tratamentul carcinomului bazocelular al pielii. În **secțiunea 3.3**, este investigat efectul combinat al unor componente

de natura hidrofila și lipofila co-incapsulati în aceleasi sisteme de distributie, asupra proiectării unor formulări fitochimice nanostructurate sigure și eficiente. Astfel, au fost obtinuti diferiti nanotransportori lipidici pe baza de uleiuri vegetale (ex: ulei de zmeură, ulei din semințe de rodii și ulei de tărâțe de orez) care s-au dovedit a fi adecvati pentru captarea extractului hidrofili provenit din *frunze de iedera (Ile)*. *Ile-NLC* au fost caracterizate din punct de vedere dimensional, morfologic, al stabilitatii fizice, a eficienței de incapsulare și al gradului de cristalinitate. Eficienta biologică a acestor noi nanotransportori a fost demonstrată de rezultatele *in vitro* ale MTS, RTCA și citometriei de flux, care au arătat că *Ile-NLC* induce citotoxicitatea și apoptoza în celulele B16 de melanom murinic.

Alte cercetări au fost prezentate în **capitolul IV**, unde 5 dintre cele 12 lucrări ISI publicate în domeniul NLC cu eficacitate cosmetică largă, au fost prezentate comparativ pentru a demonstra rolul acestor sisteme de distributie nanostructurate lipidice în dezvoltarea de prototipuri cosmetice avansate care manifestă o performanță farmaco-cosmetică cuplată, prin: (i) acțiunea biologică largă manifestată de uleiurile vegetale (ex: ulei de zmeură, ulei din semințe de rodii, ulei de tărâțe de orez, ulei de dovleac, ulei de amarant etc.); (ii) asigurarea unei co-eliberări treptate a ambelor filtre anti-UV-A cât și UV-B (ex: octocriolen, butilmetoxibenzoilmetan, bemotrizinol, uvinul A plus, octil metoxicinamat) și/sau antioxidanți (ex: naringenin, tocoferol), din același sistem nanotransportor pe baza de uleiuri vegetale; (iii) înlocuirea unei cantități considerabile de filtru UV sintetic cu ulei vegetal regenerabil, ceea ce implică o scădere semnificativă a filtrelor UV sintetice și efecte secundare minime. Pe lângă dimensiunea și investigarea structurală a NLC (prin DLS, TEM, zeta potențial, DSC, UV-VIS), performanța biologică a formulărilor cosmetice pe bază de NLC (creme sau hidrogeluri) a fost demonstrată de rezultatele testelor *in vitro* ale proprietăților fotoprotective, activității antioxidante, determinările de fotostabilitate și studiile de eliberare simultana a celor două componente active.

Pe fondul beneficiilor multiple de sănătate ale produsilor naturali, au fost întreprinse și alte cercetări complexe prezentate în **capitolul V**, cu scopul de a investiga impactul incapsulării a două extracte selective din plante, derivate din familia plantelor de gălbenele (ex: extract din *Tagetes patula*, *ME* și din *Calendula officinalis L.*, *CE*), în diferite sisteme NLC pe bază de uleiuri vegetale (**secțiunea 5.1**). Prin exploatarea mai multor categorii de uleiuri vegetale (ex: ulei de negrilica, ulei de maceșe, ulei de amarant și ulei de semințe de cânepă) a fost cercetată pentru prima dată abilitatea NLC de a co-incapsula un extract bogat în carotenoizi împreună cu un medicament cu acțiune antiacneică (acid azelaic – *AzA*), condiționate sub forma de hidrogel. Potențialul acestora de a elibera cele două substanțe active (hidrofile și lipofile), acțiunea antioxidantă *in vitro*, precum și acțiunea anti-inflamatoare, *in vitro* și *in vivo* au fost incluse în acest capitol. Cu scopul de a pune în evidență avantajele hidrogelurilor cu conținut de NLC-*ME-AzA* acțiunea lor anti-inflamatoare *in vivo* a fost determinată în comparație cu un produs comercial. Hidrogelul pe bază de NLC-*ME-AzA* a manifestat o acțiune anti-inflamatoare superioară celei a hidrogelului comercial. **Secțiunea 5.2** prezintă un concept inovator pentru terapia obezității în care o substanță activă din extractul de piper roșu – capsaicina, *Cap* și un regulator endogen al apetitului – oleoiletanolamida (OEA) sau un analog structural al OEA – Fenilalaninol oleamida (PAO), sunt simultan integrați în același sistem de distributie de tip NLC preparat cu ulei de in (cu proprietăți antiinflamatorii și hipotrigliceridemice). Cercetarea a evidențiat faptul că NLC ar putea spori răspunsul terapeutic în tratamentul obezității: administrarea NLC-*OEA/PAO-Cap* la șoareci de experiență a dus la o scădere semnificativă a nivelului de glucoză din sânge și a prezentat un efect scăzut al trigliceridelor serice, în timp ce valorile colesterolului din plasmă au fost reduse la aproape jumătate din valoarea determinată pentru grupurile de control.

În **PARTEA II – Planuri de evoluție și dezvoltare a carierei** sunt prezentate aspectele relevante ale carierei profesionale, precum și planurile viitoare de dezvoltare științifică, care ar trebui să conducă la creșterea vizibilității și a rezultatelor științifice ale candidatului și ale grupului de cercetare format.