

ETAPA IV Dezvoltarea de noi bio-produse farmaceutice nanostructurate pe baza de squalena cu performanta terapeutica superioară

În această etapă a fost obținut uleiul din semințe de dovleac prin extracție Soxhlet și cu CO₂ supercritic. A fost realizată caracterizarea preliminară a uleiului obținut (acizi grași, squalenă).

Pentru definitivarea experimentarii tehnologiei de separare fractionata a squalenei din uleiuri vegetale tratate chimic sau enzimatic utilizand membrane functionalizate, au fost realizate experimente de verificare/definitivare a parametrilor de lucru corespunzatori tehnologiei elaborate in etapa III a proiectului care cuprinde 2 faze principale: hidroliza saponificabilelor si separarea fractionata cu ajutorul materialelor membranare.

A fost proiectat un model de bioreactor membranar destinat fractionarii componentelor de hidroliza a uleiurilor obtinute din surse vegetale si concentrarii squalenei.

Verificarea principiilor de functionare a bioreactorului membranar (realizarea la nivel de laborator a bioreactorului) si ale instalatiei de implementare a procedeeului continuu de separare a squalenei din uleiuri vegetale a fost efectuata prin utilizarea unui modul membranar tip KOCH LABELL-CF1 (CrossFlow membrane separations).

De asemenea s-a urmarit valorificarea unor fracții izolate din seminte de dovleac, in vederea dezvoltarii unor nanotransportori lipidici (NLC) ce co-incapsuleaza principii active de origine naturala, si/sau sintetice. În formularile NLC au fost asociate doua principii active cu actiune terapeutica complementara, un medicament sintetic hidrofil, cu actiune antitumorală si un extract vegetal lipofil un continut ridicat de lignani. Sinteza NLC s-a realizat utilizand tehnica cuplata de omogenizare cu grad inalt de forfecare (HSH) si presiune ridicata (HPH).

Comparativ cu sistemele NLC-libere, diametrele medii ale NLC lipidici incarcati cu principii active au prezentat diametre medii < 100 nm.

Adaugarea fractiei de ulei de dovleac, a determinat o scadere a diametrelor medii, scădere cu atat mai pronuntata cu cat concentratia de *squalena* este mai mare, un raport optim intre Zave si PDI fiind obtinut in cazul NLC-*Sq3*-Fu-Schi (Zave = 97.9 ± 0.572 nm si PDI = 0.205) si NLC-*Sq2*-Fu-Schi.

A fost testată actiunea antitumorală a squalenei, pe un interval de doze intre 0,1 si 100 microG/mL, pe un model experimental reprezentat de celule M16. S-a evidențiat actiunea de potențare a activitatii antitumorale a altor citostatice (MTX) a squalenă, cu o amplificare de peste două ori a eficacității combinatiei MTX – squalenă comparativ cu MTX, pe un model reprezentat de celule M16. Rezultatele experimentale au arătat că squalena are o acțiune citotoxică față de același tip de celule.

In cadrul proiectului au fost concepute și verificate (la nivel de laborator) tehnologiile pentru fabricarea industrială a formelor farmaceutice semisolide cu combinații de squalena obtinuta prin extractia și fracționarea uleiurilor vegetale.