

INFORMAȚII - SECȚIUNEA PUBLICĂ

Contract nr.136/2012

Titlul proiectului

CONCEPEREA ȘI DEZVOLTAREA UNOR SISTEME DE TRANSPORT ȘI CEDARE PENTRU NOI COMPUȘI DE RUTENIU CU ACȚIUNE ANTITUMORALĂ

 **Acronimul:** RuSYST

 **Autoritatea contractantă:** Unitatea Executivă pentru Finanțarea Învățământului Superior, a Cercetării, Dezvoltării și Inovării, Programul PN II Parteneriate În Domenii Prioritare, Direcția de cercetare: 6-Biotehnologii

 **Tipul proiectului:** PCCA - Tip 2

 **Durata proiectului:** 53 luni (03.07.2012 – 03.12.2016)

 **Bugetul proiectului:** buget de stat /cofinanțare: 2.170.000/280.000,02.

 **Componența consorțiului:**

Instituția coordonatoare: Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București
Strada Dionisie Lupu nr. 37, Tel.:+40213180718; Fax: +40213180730

www.umfcaroldavila.ro

Partener 1 : Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”, București, www.iob.ro

Partener 2 : Universitatea din București, www.unibuc.ro

Partener 3 : Institutul de Virusologie ”Ștefan S. Nicolau”, București, www.virology.ro

Partener 4 : PHARMA SERV INTERNATIONAL SRL, www.3spharama.net

 **Datele de contact ale directorului de proiect;**

Prof. Dr. Valentina Uivarosi

Telefon: 0213180742; fax 0213180750

e-mail: valentina_uivarosi@yahoo

 **Rezumatul proiectului**

Studiul în parteneriat propus reprezintă o abordare interdisciplinară complexă care are ca scop dezvoltarea de modele de produse farmaceutice cu acțiune antitumorală semnificativă și efecte secundare minime. În cadrul proiectului, vor fi studiate trei sisteme farmaceutice care includ unii complecși de ruteniu, în ceea ce privește solubilitatea, capacitatea de transport și cedare a substanței active la locul final de acțiune, activitatea antitumorală și efectele secundare. Scopul final al proiectului este de a selecta sistemul (sau sistemele) care îndeplinesc cel mai bine cerințele privind biodisponibilitatea și proprietățile farmaco-toxicologice pentru o posibilă includere în studiile

clinice ale complexșilor de ruteniu studiați.

Proiectul are cel puțin trei obiective principale. În primul rând, dorim să dezvoltăm sisteme farmaceutice pentru a îmbunătăți solubilitatea unor compuși de ruteniu, cu scopul obținerii unui profil farmacocinetic mai bun pentru acești compuși. În al doilea rând, ne-am propus să evaluăm activitatea antitumorală a sistemelor dezvoltate *in vitro* pe diverse linii de celule provenind din tumori solide și *in vivo*, comparativ cu cisplatin ca substanță de referință. În al treilea rând, ne-am propus să evaluăm toxicitatea generală a sistemelor dezvoltate, comparativ cu cisplatin. În plus, vrem să explorăm posibilitatea de dezvoltare a acestor produse ca medicamente orale și identificarea tipului de cancer care ar putea fi tratat cu acești agenți.

Obiectivele proiectului

Obiectivul general: dezvoltarea de sisteme de transport și cedare pentru îmbunătățirea solubilității și profilului farmacocinetic al unor compuși de ruteniu (III) cu acțiune antitumorală și evaluarea toxicității generale a compușilor vehiculați în sistemele dezvoltate.

Etapă I (03.07.2012 – 31.12.2012)

Denumirea etapei: Conceperea și dezvoltarea de săruri de sodiu pentru vehicularea unor compuși de ruteniu cu acțiune antitumorală

Obiectivele fazei:

- ☐ Obținerea de săruri de sodiu pentru a îmbunătăți solubilitatea și profilul farmacocinetic al unor compuși de ruteniu
- ☐ Evaluarea activității antiproliferative și antitumorale a sărurilor obținute
- ☐ Evaluarea toxicității generale a sărurilor de sodiu obținute

Rezultate obținute

- ☐ Model experimental: metodă de obținere pentru complexi de ruteniu solubili, sub formă de săruri de sodiu
- ☐ Model experimental: model de evaluare *in vitro* a activității antiproliferative a sărurilor de sodiu
- ☐ Model experimental: model de evaluare *in vivo* a activității antitumorale și de evaluare a toxicității generale a sărurilor de sodiu

☐ **articole în reviste cotate ISI: 1**

1. Dinu-Pirvu, C, Arama, CC, Radu, C, Uivarosi, V. Preliminary preformulation studies for a new norfloxacin ruthenium (III) complex with biological activity. Farmacia, 2013, 61(2), 251-261
<http://www.revistafarmacia.ro/201302/art-03-pirvu%20251-261.pdf>

❑ cereri de brevet de invenție: 1

2. Uivarosi, V. Săruri de sodiu ale unor complecși anionici de ruteniu (III) și procedeu de sinteză, cerere brevet nr. a 2012 00921/03.12.2012, publicată în BOPI nr. 11/2013

❑ lucrări la congrese internaționale: 2

3. Uivarosi V., Olar R., Badea M., Chifiriuc C. M. Antimicrobial activity of some new Ru(III) chelates with quinolone derivatives. II International Conference on Antimicrobial Research - ICAR2012, Lisbon (Portugal) 21-23 November 2012, volumul rezumatelor, p.486.
4. Uivarosi V., Badea M., Olar R., Chifiriuc C. M. Antimicrobials based on some new Ru(III) antitumor agents. II International Conference on Antimicrobial Research - ICAR2012, Lisbon (Portugal) 21-23 November 2012, volumul rezumatelor, p.489.

Etapa II (01.01.2013 – 17.12.2013)

Denumirea etapei: Conceperea și dezvoltarea de sisteme de cosolvenți pentru transportul și cedarea a 4 compuși de ruteniu cu acțiune antitumorală.

Obiectivele fazei:

- ❑ Optimizarea unor sisteme de cosolvenți pentru a îmbunătăți solubilitatea și profilul farmacocinetic al unor complecși de ruteniu
- ❑ Evaluarea activității antiproliferative și antitumorale a compușilor în sistemele dezvoltate
- ❑ Evaluarea toxicității generale a compușilor în sistemele dezvoltate

Rezultate obținute

- ❑ Model experimental: prepararea și caracterizarea sistemelor de cosolvenți pentru dizolvarea compușilor de ruteniu
- ❑ Model experimental: model de evaluare *in vitro* a activității antiproliferative a compușilor de ruteniu
- ❑ Model experimental: model de evaluare *in vivo* a activității antitumorale și de evaluare a toxicității generale a compușilor de ruteniu

❑ articole în reviste cotate ISI: 2

5. Uivarosi, V. Metal complexes of quinolone antibiotics and their applications: an update. *Molecules*, 2013, 18(9), 11153-11197. <http://www.mdpi.com/1420-3049/18/9/11153>
6. Velescu BS, Anuta V, Uivarosi V. Pharmacokinetic evaluation of a novel ruthenium (III)-ofloxacin complex, as potential therapeutic agent. *Farmacia* 2014, 62(5):1009-1024. http://www.revistafarmacia.ro/201405/art-18-Velescu-Uivarosi_1009-1024.pdf

❑ cereri de brevet de invenție: 1

7. Gruia, M.I., Uivarosi, V., Negoita, V., Vasilescu, M., Dumitru, M., Glavan, D., Nitu, C. Modele murine pentru evaluarea strategiilor terapeutice in cancer bazate pe compusi cu ruteniu, cerere

brevet nr. a 2013 00990/16.12.2013, publicată în BOPI nr. 9/2015

❑ lucrări la congrese internaționale: 1

8. Mihaila, M., Bostan, M., Matei, G.G., Uivarosi, V., Brasoveanu, L.I. Evaluation of anti-proliferative activity of ruthenium (III) compounds on human cancer cell lines using rtca - xcelligence system. 15th International Congress of Immunology, 22 – 27 august 2013, Milano, Italia, rezumat publicat in volum de rezumate.

❑ lucrări la congrese naționale: 2

9. Mihaila, M., Bostan, M., Hotnog, C., Matei, G.G., Brasoveanu L.I. Analiza in timp real a citotoxicitatii compusilor de ruteniu pe linii celulare canceroase. Conferinta Societatii Romane de Radioterapie si Zilele Medicale ale Institutului Oncologic “Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu”, 31 octombrie – 02 noiembrie 2013, Bucuresti, rezumat publicat in volum de rezumate.
10. Mihaila, M., Hotnog, C., Bostan, M., Matei, G.G., Uivarosi, V., Brasoveanu L.I. Evaluation of potential therapeutic role of ruthenium (III) compounds in human cancer. A 43-a Conferinta Anuala de Imunologie, 28 - 30 noiembrie 2013, Bucuresti, rezumat publicat in volum de rezumate.

❑ cărți: 1

11. Rusu A., Uivarosi V. Chinolone antibacteriene – evoluție și perspective de dezvoltare. Ed. Medicală, Bucuresti, 2013, ISBN 978-973-39-0760-2, 307 p.

Etapa III (18.12.2013 – 17.12.2014)

Denumirea etapei: Conceperea și dezvoltarea de sisteme de cosolvenți pentru transportul și cedarea a 3 compuși de ruteniu cu acțiune antitumorală. Conceperea și dezvoltarea de complexi cu ciclodextrine pentru transportul și cedarea unor compuși de ruteniu cu acțiune antitumorală

Obiectivele fazei:

- ❑ Obținerea de sisteme de cosolvenți pentru a îmbunătăți solubilitatea și profilul farmacocinetic al unor compuși de ruteniu
- ❑ Evaluarea activității antiproliferative și antitumorale a compușilor în sistemele dezvoltate
- ❑ Evaluarea toxicității generale a compușilor în sistemele dezvoltate
- ❑ Obținerea și caracterizarea unor complexi cu ciclodextrine și evaluarea efectului asupra solubilității compușilor de ruteniu studiați

Rezultate obținute

- ❑ Aplicarea modelelor experimentale din etapa II de preparare și caracterizare a sistemelor de cosolvenți pentru dizolvare și a modelelor de evaluare a activității antitumorale și a toxicității pentru trei compuși de ruteniu
- ❑ Model experimental: prepararea și caracterizarea complexilor cu ciclodextrine

❑ **articole în reviste cotate ISI: 2**

12. Gruia MI, Negoita V, Vasilescu M, Panait M, Gruia I, Velescu BS, Uivarosi V. Biochemical action of some new complexes of ruthenium with quinolones as potential antitumoral agents. *Anticancer Research*, 2015, 35(6):3371-3378. <http://ar.iiarjournals.org/content/35/6/3371.short>
13. Uivarosi V, Badea M, Olar R. Synthesis, spectral and thermal studies of the sodium salts of some Ru(III) complexes with quinolone antibiotics. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2016, DOI: 10.1007/s10973-016-5902-z. <http://link.springer.com/article/10.1007/s10973-016-5902-z>

❑ **lucrări la congrese internaționale: 6**

14. Gruia MI, Negoita V, Vasilescu M, Panait M, Gruia I, Uivarosi V. Mechanisms of action of some new complexes of ruthenium with quinolones as potential antitumor agents. *9th International conference of anticancer research*, Sithonia, Greece, October 6-10, 2014. *Anticancer Res* 2014, 34(10):5931
15. Velescu BS, Anuta V, Nitulescu GM, Uivarosi V, Dinu-Pîrvu CE. Antiinflammatory effect evaluation of novel ruthenium(III)-norfloxacin complex with anticancer properties. Simpozionul internațional „PRIOCHEM”, Bucuresti, Romania, 30-31 octombrie 2014; Volum de rezumate ISSN 2285 – 8334, p. 70.
16. Velescu B, Munteanu A, Mușat M, Anuța V, Uivarosi V. A novel therapeutic perspective for ruthenium (III) – norfloxacin complex with cytotoxic properties. 17th International Pharmaceutical Technology Symposium-IPTS, Antalya, Turkey, September 8-10, 2014; Volum de rezumate, p. 263 – 264
17. Anuța V, Sahin S, Uivarosi V, Velescu BS, Vural I. Pharmacokinetic evaluation of a novel ruthenium (III) – norfloxacin complex, as potential therapeutic agent. 17th International Pharmaceutical Technology Symposium-IPTS, Antalya, Turkey, September 8-10, 2014; Volum de rezumate, p. 272 – 274
18. Badea M, Olar R, Marinescu D, Uivarosi V. New quinolone ruthenium (III) complexes with potential biological activity. *European Chemistry Congress - 5th EuCheMS*, Istanbul, Turkey, August 31 - September 4 2014; Volum de rezumate p. 759
19. Uivarosi V, Badea M, Olar R. Synthesis and characterization of the sodium salts of some Ru(III) complexes with quinolone antibiotics. *European Chemistry Congress - 5th EuCheMS*, Istanbul, Turkey, August 31 - September 4 2014; Volum de rezumate p. 1240

❑ **lucrări la congrese naționale: 2**

20. Aramă CC, Uivarosi V, Radu C. Studies on the interactions between β -cyclodextrin and some of its derivatives and the biologically active complex formed by Ru(III) with norfloxacin. *Congresul Național de Farmacie din România, Ediția a XV-a*, Iasi, 24-27 septembrie 2014; Volum de rezumate ISBN: 978-606-544-252-8, p. 351
21. Mihăilă M, Hotnog C, Bostan M, Roman V, Uivarosi V, Brașoveanu LI. Efectele biologice ale compușilor cu ruteniu (III) în celule tumorale umane de colon. Conferințele Institutului regional de oncologie Iași, România, 27-30 noiembrie 2014, volumul rezumatelor ISSN 2344-5270, p. 236

Etapa IV (18.12.2014 – 17.12.2015)

Denumirea etapei: Conceperea și dezvoltarea de complecși cu ciclodextrine pentru transportul și cedarea pentru 3 compuși de ruteniu cu acțiune antitumorală

Obiectivele fazei:

- ❑ Testarea capacității complecșilor cu ciclodextrine de a transporta și ceda substanța activă la nivel celular
- ❑ Evaluarea activității antiproliferative a compușilor de ruteniu sub forma complecșilor cu ciclodextrine pe diferite linii de celule canceroase
- ❑ Evaluarea activității antitumorale a compușilor de ruteniu sub forma complecșilor cu ciclodextrine

Rezultate obținute

- ❑ În urma expunerii celulelor aparținând liniei celulare tumorale LoVo la complecșii studiați la concentrații diferite, timp de 48 de ore, s-a constatat acumularea ruteniului la nivel celular
- ❑ Modelul experimental de evaluare *in vitro* a activității antiproliferative a compușilor de ruteniu a evidențiat acțiunea antiproliferativă a compușilor, cel mai activ fiind complexul de asociere Ru-nf/HP β CD și potențialul apoptotic asemănător compusului de referință cisplatin, în ceea ce privește apoptoza timpurie și apoptoza totală
- ❑ Compușii studiați cresc nivelul parametrilor de stres oxidativ (peroxizii lipidici, tiolii albuminici și antioxidanții totali), rezultatele arătând o dependență funcție de timp

❑ articole în reviste cotate ISI: 1

22. Uivarosi V, Olar R, Badea M, Chifiriuc MC. Antimicrobial activity of some new Ru(III) chelates with quinolone derivatives. Acceptat spre publicare revista Farmacia IF/2014: 1.005

❑ lucrări la congrese internaționale: 4

23. Mirela Mihaila, Camelia Hotnog, Marinela Bostan, Viviana Roman, Valentina Uivarosi, Lorelei Irina Brasoveanu, Anti-proliferative activity of ruthenium (III) compounds on human colon tumor cell growth, 4th European Congress of Immunology (ECI), 06 – 09 September 2015, Vienna
24. Uivarosi V, Badea M, Olar R. Synthesis, spectral and thermal studies of the sodium salts of some Ru(III) complexes with quinolone antibiotics. *3rd Central and Eastern European Conference on Thermal Analysis and Calorimetry*, Ljubljana, Slovenia, 25-28 August 2015; Volum de rezumate ISBN 978-3-940237-34-7, p. 353.
25. Silvestro L, Velescu BS, Anuta V, Nitulescu GM, Uivarosi V, Gruia MI. Study of the organ distribution of two novel ruthenium (III) complexes with anticancer properties. *Simpozionul international „PRIOCHEM”*, Bucuresti, Romania, 29-30 octombrie 2015; Volum de rezumate ISSN 2285 – 8334, p. 66.
26. Velescu BS, Anuta V, Nitulescu GM, Uivarosi V. Pharmacokinetic profile evaluation of novel ruthenium(III)- norfloxacin complex with anticancer properties. *5th International Conference "Research People and Actual Tasks on Multidisciplinary Sciences"*, Lozenec, Bulgaria 24- 28 JUNE 2015. Proceedings of the Fifth International Conference. Publisher Bulgarian National Multidisciplinary Scientific Network of the Professional Society for Research work. Volume 2, p. 122. ISSN 1313-7735

❑ lucrari la congrese naționale: 2

27. Mirela Mihaila, Camelia Hotnog, Marinela Bostan, Valentina Uivarosi, Lorelei I. Brasoveanu. Biological effects of ruthenium (III) compounds in LoVo human tumor cell growth, *Conferinta Institutului Regional Iasi*, Iasi, Romania, 26 - 29 noiembrie 2015, Volum de rezumate ISSN 2344-5270
28. Mirela Mihaila, Camelia Hotnog, Marinela Bostan, Valentina Uivarosi, Lorelei I. Brasoveanu. Efectul modulator al unor compusi cu ruteniu (III) asupra proliferarii si apoptozei celulelor LoVo. *Conferinta Societatii Romane de Radioterapie si Zilele Medicale ale Institutului Oncologic "Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu"*, 05 – 07 noiembrie 2015, Bucuresti

Etapa V (18.12.2015 – 03.12.2016)

Denumirea etapei: Conceperea și dezvoltarea de complecși cu ciclodextrine pentru transportul și cedarea pentru 4 compuși de ruteniu cu acțiune antitumorală. Evaluarea toxicității generale a compușilor de ruteniu sub forma complexelor cu ciclodextrine. Corelarea și analizarea rezultatelor generale

Obiectivele fazei:

- ❑ Testarea capacității complexelor cu ciclodextrine de a transporta și ceda substanța activă la nivel celular
- ❑ Evaluarea activității antiproliferative a compușilor de ruteniu sub forma complexelor cu ciclodextrine pe diferite linii de celule canceroase
- ❑ Evaluarea activității antitumorale a compușilor de ruteniu sub forma complexelor cu ciclodextrine

Rezultate obținute

- ❑ În urma expunerii celulelor aparținând liniei celulare tumorale LoVo la complexii studiați la concentrații diferite, timp de 48 de ore, s-a constatat acumularea ruteniului la nivel celular
- ❑ Modelul experimental de evaluare *in vitro* a activității antiproliferative a compușilor de ruteniu a evidențiat acțiunea antiproliferativă a compușilor, cel mai activ fiind complexul de asociere Ru-enro/HP β CD și potențialul apoptotic superior compusului de referință cisplatin, în ceea ce privește apoptoza timpurie și apoptoza totală
- ❑ Compușii studiați cresc nivelul parametrilor de stres oxidativ (peroxidii lipidici, tiolii albuminici și antioxidanții totali), rezultatele arătând o dependență funcție de timp. Cel mai activ compus a fost Ru-enro/HP β CD.

❑ articole în reviste cotate ISI: 2

29. Nitulescu GM, Margina D, Juzenas P, Peng Q, Olaru OT, Saloustros E, Fenga C, Spandidos DA, Libra M, Tsatsakis AM. Akt inhibitors in cancer treatment: The long journey from drug discovery to clinical use. *International Journal Oncology* 2016, 48(3): 869-885. <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2015.3306>

30. Mihaila M, Hotnog C, Bostan M, Brasoveanu IL, Uivarosi V. *In vitro* anticancer activity of novel ruthenium (III) complexes with some quinolone antibiotics. Anticancer Research, în evaluare

❑ **cereri de brevet de invenție: 1**

31. Uivarosi V, Aramă CC, Bărbuceanu SF, Brasoveanu IL, Mihaila MA, Badea EM, Olar RM. Complecși de asociere hidroxipropil- β -ciclodextrină/compuși de ruteniu și utilizare terapeutică. Cerere brevet A00944/29.11.2016

❑ **lucrări la congrese naționale: 3**

32. Mirela Mihaila, Camelia Hotnog, Marinela Bostan, Viviana Roman, Valentina Uivarosi, Lorelei Irina Brasoveanu Biological effects of ruthenium (III) compounds associated to cyclodextrins on LoVo cells, pg. 117-118, a 46-a Conferința Anuală de Imunologie, București, 5 - 7 octombrie 2016.
33. Mirela Mihaila, Camelia Hotnog, Marinela Bostan, Viviana Roman, Valentina Uivarosi, Lorelei Irina Brasoveanu. Evaluation of potential therapeutic role of ruthenium (III) compounds associated to cyclodextrins in human cancer, pg. 407-408, Conferința Institutului Regional Iași, Iași, 24 - 27 noiembrie 2016.
34. Velescu BS, Uivarosi V. Preparate anorganice utilizate în tratamentul bolilor cronice. Conferința națională de farmacie clinică ediția I, București, România, 17-18 iunie 2016; Volum de rezumate ISBN 978-973-0-21752-0, p. 53