

CZU: 615.322.014.2:620.3

NANOTEHNOLOGII FARMACEUTICE UTILIZATE  
ÎN ELABORAREA PRODUSELOR INOVATIVE  
CU CONȚINUT DE FITOCOMPUȘI

PHARMACEUTICAL NANOTECHNOLOGIES USED  
IN THE DEVELOPMENT OF INNOVATIVE PRODUCTS  
CONTAINING PHYTOCOMPOUNDS

Cristina Ciobanu

Catedra de tehnologie a medicamentelor,

Centrul Științifico-Practic în Domeniul Plantelor Medicinale,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent: [cristina.ciobanu@usmf.md](mailto:cristina.ciobanu@usmf.md)

**Rezumat.** Metaboliții secundari, în special de natură fenolică, produși în plantele medicinale, sunt studiați pe larg pentru potențialul lor terapeutic. Prin intermediul testelor *in vitro* și *in vivo* a fost demonstrat că acești fitoconstituenți exercită multiple acțiuni farmacologice, cu utilizare în tratamentul cancerului, sindromului metabolic, diabetului, bolilor cardiovasculare, artritei, tulburărilor neurodegenerative ș.a. În pofida utilizării lor vaste, mulți fitocompuși prezintă aspecte biofarmaceutice nefavorabile precum: solubilitate scăzută în apă, permeabilitate slabă, prezența izomerilor, formarea compușilor complecși în prezența lichidelor biologice, bi-odisponibilitate scăzută, ceea ce le limitează beneficiile clinice. În schimb natura hidrofobă a metaboliților secundari, cu logaritmul de partiție octanol-apă de la 1,5 la 3,5 favorizează administrarea pe cale orală a acestor compuși. Pentru a mări absorbția intestinală și biodisponibilitatea fitocompușilor, în ultimele decenii se aplică diverse nanotehnologii farmaceutice pentru obținerea sistemelor de transport la țintă. Ca metode de preparare a nanoparticulelor cel mai frecvent se utilizează: metoda nanoprecipitării, coacervării, nano și microemulsi-ei, metoda de hidratare a filmului lipidic, gelificare ionică, polimerizare, dispersie solidă, metoda cu ultrasunete și uscare prin pulverizare. În prezent există nanoparticule atât în etapa de cercetare cât și ca produse nutra-ceutice comercializate, disponibile populației, cu conținut polifenolic, carotenoidic, alcaloid, vitaminic, extrași din plante ca: *Curcuma longa* L., *Humulus lupulus* L., *Camellia chinensis* Sims, *Spirulina platensis* (Gomont) Geitler, *Silybum marianum* L., *Vitis vinifera* L., *Punica granatum* L. ș.a.

**Cuvinte cheie:** nanotehnologii, lipozomi, nanoparticule, fitocompuși, polifenoli, carotenoide.

**Abstract.** Secondary metabolites, especially of phenolic nature, produced in medicinal plants are widely studied for their therapeutic potential. Through *in vitro* and *in vivo* tests, it has been shown that these phytoconstituents exert multiple pharmacological actions, with use in the treatment of cancer, metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular diseases, arthritis, neurodegenerative disorders, etc. Despite beneficial applications, many phytocompounds present unfavorable biopharmaceutical properties such as: low solubility in water, poor permeability, presence of isomers, formation of complex compounds in the presence of biological fluids, low bioavailability, which limits their clinical utilisation. On the other hand, the hydrophobic nature of the secondary metabolites, with octanol-water partition, from 1.5 to 3.5, favors the oral administration of these compounds. In order to increase intestinal absorption and bioavailability of phytocompounds, various pharmaceutical nanotechnologies have been applied in the last decades to achieve targeted delivery systems. The most commonly used methods of nanoparticles formulation are: nanoprecipitation, coacervation, nano and microemulsion method, lipid film hydration method, ionic gelation, polymerization, solid dispersion, ultrasound method and spray drying. Currently there are nanoparticles both in the research stage and as marketed nutraceutical products, available to the population, with polyphenolic, carotenoid, alkaloid and vitamin content, extracted from plants such as: *Curcuma longa* L., *Humulus lupulus* L., *Camellia chinensis* Sims, *Spirulina platensis* (Gomont) Geitler, *Silybum marianum* L., *Vitis vinifera* L., *Punica granatum* L. et al.

**Keywords:** nanotechnologies, liposomes, nanoparticles, phytocompounds, polyphenols, carotenoids.

## INTRODUCERE

Nanoparticulele utilizate în tratamentul diverselor patologii cuprind o varietate de sisteme de transport a principiilor active cu dimensiuni de până la 1000 nm. Această di-

menșiune de ordinul nano conferă un grad ridicat de penetrare tisulară și garantează, în majoritatea cazurilor, o invazie minimă, fără riscuri. Evolutiv, nanoparticulele au apărut grație combinării a două idei magistrale: de la

Paul Ehrlich cu conceptul de "gloanțe magice" și Richard Feynman cu noțiunea de "miniaturizare". Cu toate acestea, materializarea investigației noilor purtători pentru transportul medicamentelor cu utilizarea nanoparticulelor datează din primele concepții ale lui Peter Speiser în 1969. Aceste lucrări de pionierat stabilesc standardul pentru dezvoltarea nanoparticulelor polimerice și lipidice. Epocile ulterioare au fost însoțite de studii farmacocinetice și mecaniciste la nivel celular cu intenția de a realiza niveluri avansate de vectorizare, până la atingerea în prezent a structurilor intranucleare în neuroni [1,2].

Elementele cheie ale nanotehnologiei sunt nanomaterialele, care în baza dimensiunilor, sunt clasate în patru clase: *nanomateriale zero-dimensionale* (0D): punctele cuantice, fulerenele și nanoparticulele; *nanomateriale unidimensionale* (1D): nanotuburi, nanofibre, nanoroduri, nanofire și nanocornuri; *bidimensionale* (2D): nanofoi, nanofilme și nanostraturi; *nanomateriale tridimensionale* (3D) sau nanomateriale în vrac: în această clasă, materialele nu sunt limitate la scara nanometrică în nici o dimensiune, această clasă conține pulberi în vrac, dispersii de nanoparticule, rețele de nanofire și nanotuburi etc. [3].

Pentru a utiliza cu eficiență terapeutică maximă compușii bioactivi, responsabili de funcționalitatea nutraceuticelor, au fost dezvoltate sisteme de livrare a medicamentelor, capabile să furnizeze o multitudine de agenți terapeutici și biomolecule la locul țintă din organism. Pentru a optimiza aceste sisteme de livrare, este necesară o înțelegere mai bună a diferitelor mecanisme de interacțiuni biologice. Totuși, nanoparticulele biodegradabile purtătoare de fitoconstituenți par a fi un sistem de eliberare a medicamentelor promițător datorită formulării lor versatile. Din punct de vedere biofarmaceutic și farmacocinetic al principiilor active obținute din diverse surse vegetale, nanoparticulele prezintă o oportunitate covârșitoare de îmbunătățire a biodisponibilității și bioeficacității acestora. Utilizarea nanotehnologiilor în domeniul me-

dicamentului demonstrează că producția de fitopreparate nanoparticulate se află la etapa de cercetare continuă și necesită un studiu extins a mecanismului de utilizare a metabolizilor secundari din plante, al parametrilor fizico-chimici, profilului farmacologic și răspunsului sinergic cu receptorul specific pe de o parte [4,5] și de compatibilitatea cu nanomaterialele utilizate pe de altă parte.

### SCOPUL LUCRĂRII

Elucida metodele nanotehnologice de obținere a sistemelor de transport la țintă cu conținut de compuși activi din plante medicinale, prin intermediul reviuului literaturii.

### MATERIAL ȘI METODE

A fost efectuat studiul analitico-descriptiv al literaturii de specialitate utilizând bazele de date electronice precum Scopus, PubMed și EBSCO. Cuvinte-cheie folosite la căutarea informației s-au axat pe domeniul nanotehnologiilor farmaceutice, pe domeniul plantelor medicinale, a principiilor biologice active în complex și/sau izolate de natură fenolică, aminică, izoprenică și indolică. Au fost verificate titlurile, rezumatele, materialele și metodele articolelor publicate pentru a găsi cele mai potrivite articole pentru acest studiu. Pentru fiecare articol au fost aplicate criteriile de includere și excludere și au fost verificate disponibilitatea și relevanța articolului pentru actualitatea reviuului elaborat.

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pentru a profita la maximum de compușii bioactivi din plantele medicinale, responsabili de funcționalitatea nutraceuticelor, în datele literaturii sunt descrise nanotehnologii promițătoare. Aceste abordări permit aplicații sinergice care ar contribui la reducerea dozelor, creșterea biodisponibilității fitocompușilor și minimizarea eventualelor efecte secundare.

**Tehnica de coacervare.** În această metodă de sinteză a nanoparticulelor, un po-

limer este dizolvat în solvent organic (de exemplu, diclormetan, acetat de etil sau acetonitril), iar principul activ este suspendat direct în soluția polimerică. Principalul dezavantaj al tehnicii de coacervare este că necesită o cantitate mare de solvent [6].

**Metoda nanoprecipitării.** Metoda de nanoprecipitare este cunoscută și sub denumirea de metodă de deplasare a solventului. În această metodă, polimerul este suspendat în solvent, iar fitocompusul este apoi adăugat în soluție polimerică. Apoi, soluția polimerică este adăugată sub agitare continuă în apă, ceea ce are ca rezultat precipitarea.

**Metoda de uscare prin pulverizare.** În această metodă, fitocompusul și un polimer sunt dizolvați în același solvent sau amestec de solvenți. După aceea, solventul este lăsat să se evapore prin flux de aer cald. Uscarea prin pulverizare duce la formarea de medicamente vectorizate în stare amorfă, care pot cristaliza parțial în timpul procesării.

**Metoda nanoemulsiei.** Metoda nanoemulsiei este metoda convențională de sinteză a nanoparticulelor cu principii active extrase din plante medicinale. În această metodă de sinteză, nanoparticulele sunt preparate prin dispersare în solvent, urmată de omogenizare de mare viteză. Solventul suplimentar este evaporat prin agitare magnetică continuă la temperatura camerei, sau sub presiune redusă. Nanoparticulele solidificate colectate, sunt spălate cu apă distilată pentru a îndepărta aditivii, apoi sunt liofilizate pentru a obține nanoparticulele finale.

**Metoda de evaporare a solventului.** Metoda de evaporare a solventului include două etape majore: • prepararea unei soluții constând din polimer și fitocompus; • evaporarea solventului de dispersie utilizat pentru dizolvarea principiului activ. Ca rezultat se formează o masă solidă. Amestecul format este apoi transformat într-o suspensie de nanoparticule prin evaporarea solventului. Avantajul acestei metode este că se lucrează la temperatură scăzută

pentru evaporarea solventului, iar depunerea termică poate fi prevenită.

**Metoda microemulsiei.** Microemulsia este considerată o metodă ideală pentru fabricarea nanoparticulelor. Surfactanții, care sunt utilizați în această metodă, sunt de natură hidrofobă pentru apă și de natură hidrofilă pentru ulei. Microemulsia se formează atunci când se agită o cantitate mică de surfactant și se adaugă fitocompusul în ea împreună cu ulei și apă. Are ca rezultat formarea unei soluții tulburi, sub formă de micropicături. În procesul nanotehnologic sunt utilizați diferiți agenți tensioactivi pentru a crește stabilizarea suprafeței nanoparticulelor. Tehnica de microemulsie poate fi afectată de anumiți parametri precum temperatura și variația pH-ului.

**Metoda de hidratare în film subțire.** În această metodă, principiul activ și agenții tensioactivi utilizați se amestecă în solvent organic în condiții de sonicare. Solventul este lăsat să se evapore sub o anumită presiune, iar după aceea, se adaugă apă distilată în condiții de sonicare. Nanosuspensia obținută este apoi centrifugată pentru a obține nanoparticule ca remediu terapeutic.

**Metoda dispersiei solide.** În această metodă se utilizează o matrice de polimer și un fitocompus hidrofob. Matricea poate fi în formă amorfă sau cristalină. Această metodă poate fi utilizată în special pentru remediile cu caracter hidrofob pronunțat.

**Metoda de polimerizare în emulsie.** Aceasta este o metodă rapidă și ușor scalabilă utilizată pentru sinteza nanoparticulelor cu fitocompuși. Un surfactant este dizolvat în apă prin sonicare, apoi remediu activ este dizolvat în solvent organic și, în final, soluția este adăugată la surfactant.

**Metoda Fessi.** În această metodă de sinteză a nanoparticulelor, fitocompusul este dizolvat într-un solvent compatibil în condiții de sonicare. Soluția astfel obținută se adaugă în continuare în mediu de dispersie apos împreună cu un alt surfactant, sub agitare constantă [7].

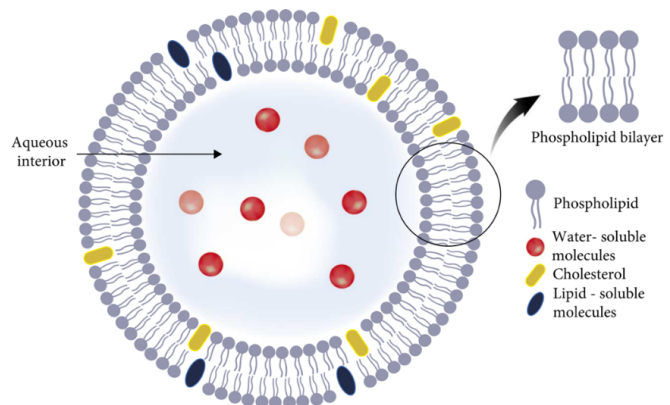
**Metoda de gelificare ionică.** Aceasta este deasemenea o metodă foarte potrivită de sinteză a nanoparticulelor cu fitocompuși, care sunt dizolvați complet într-un solvent, apoi soluția se adaugă într-o soluție polimerică în condiții de agitare constantă. Această metodă necesită utilizarea polimerilor reticulați.

**Metoda de ultrasonare.** Fitocompusul este mai întâi dizolvat în solvent organic, iar soluția rezultată este apoi adăugată în soluția de polielectrolit, care ulterior este supusă ultrasunetelor în mai multe intervale de timp.

**Metoda de precipitare cu antisolvent.** Precipitarea cu antisolvent este metoda de sinteză a unui sistem vectorizat cu solubilitate redusă în apă. În această metodă, fitocompusul este dizolvat în solvent organic, urmată de adăugarea acestei soluții în apă deionizată sub agitare constantă.

În prezent, cercetătorii în nanotehnologie depun eforturi pentru dezvoltarea de noi generații de transportatori ca: nanoparticule polimerice, lipidice solide, magnetice, nano-bureți ș.a. [9], cu toate acestea, obținerea sistemelor lipozomale este considerată a fi foarte eficientă [10]. Lipozomii ocupă un loc proeminent în multe domenii, inclusiv farmaceutic, nutraceutic și nutri-cosmetic, datorită biodegradabilității, biocompatibilității și netoxicității lor [11].

**LIPOZOMII** sunt microvezicule sintetizate din colesterol, fosfolipide (fosfatidilcoline, fosfatidilserine, sfingomieline) lecitină, ciclodextrină și alți polimeri cu biocompatibilitate și biodegradabilitate ridicată [11]. Lipozomii pot încapsula simultan medicamente hidrofile și lipofile (figura 1) și pot prelungi timpul de eliberare a medicamentului cu o capacitate mare de încărcare a medicamentului în același timp, pot oferi o țintire specifică locului și controlează eliberarea remediiului [12].



**Figura 1. Secțiunea transversală a unui lipozom unilamelar [13]**

Principalele obiective în selectarea unei metode de formare a nano-lipozomilor este formarea de particule monodisperse (cu o distribuție îngustă a dimensiunilor) și cu grad de lamelaritate necesar, înglobarea eficientă a medicamentului și stabilitatea coloidală pe termen lung a produselor.

Nanotehnologia convențională de preparare a lipozomilor include câteva etape:

- remediul terapeutic este dizolvat inițial într-un solvent organic volatil, care apoi este amestecat cu o fază apoasă. Selecția solventului organic trebuie bine argumentată deoarece poate perturba proprietățile chimice ale compușilor activi încorporați sau poate influența stabilitatea (și/sau toxicitatea) nanoformulării generate;
- ulterior are loc dizolvarea lipidelor într-un solvent organic;
- uscarea soluției lipidice rezultate din solventul organic;
- hidratarea lipidelor cu un mediu apos (urmată de agitare);
- reducerea dimensiunii (și/sau modificarea lamelarității);
- prelucrare post-formulare (purificare, sterilizare);
- caracterizarea produsului final nanoformat. În funcție de procesul de formare specific, hidratarea poate anticipa uscarea soluției lipidice din solventul organic. Una din cele mai utilizate metode de producere a lipozomilor este metoda de încălzire propusă de Mozafari [14]. În datele literaturii sunt publicate rezultate de obținere a lipozomilor cu conținut de fitocompuși precum:

**Lipozomi cu curcumina.** Curcumina, un compus polifenolic hidrofob, a fost izolat pentru prima dată din *Curcuma longa* L. în 1815. Studiile au dezvăluit diverse efecte

biologice și farmacologice ca antioxidant, antiinflamator, antitumoral și antireumatic. Datorită proprietăților sale, curcumina este utilizată pe scară largă ca medicament în multe țări asiatice. Curcumina conține principiul biologic activ tumeric, ce prezintă probleme de solubilitate, stabilitate și rată de absorbție scăzută, rezultând în biodisponibilitate mică [15]. Pentru a prepara lipozomi stabili cu curcumină a fost utilizată metoda de hidratare în film subțire. Tehnologia a inclus folosirea lecitinei din soia și colesterol; metanol și cloroform ca solvenți. Lipozomii au fost obținuți cu ultrasunet [16].

**Lipozomi cu resveratrol.** Resveratrolul (3,5,4'-trihidroxistilben) este un polifenol natural care poate fi izolat din plante medicinale și alimentare, ce exercită activitate antioxidantă, antiinflamatoare și anticancerigenă [17]. În ultimile decenii, mai multe studii clinice au demonstrat activitatea resveratrolului, atât ca terapie adjuvantă, cât și ca supliment alimentar chimiopreventiv în tratamentul cancerului [18]. Cu toate acestea, datorită solubilității sale slabe în apă, stabilității chimice scăzute și timpului de înjumătățire biologic scurt, resveratrol are utilitate clinică limitată. Pentru a depăși aceste limitări, au fost dezvoltate formulări de resveratrol pe bază de nanoparticule după tehnologia reprezentată în figura 2, ce au îmbunătățit considerabil absorbția acestui fitocompus [19].

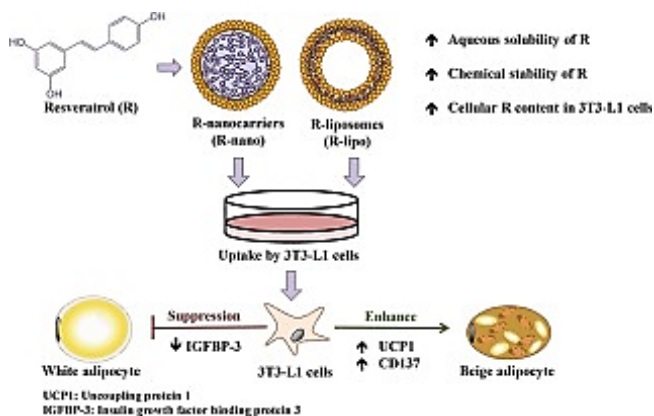


Figura 2. Etapele nanotehnologice de obținere a lipozomilor cu conținut de resveratrol [19]

**Lipozomi cu quercetină.** Quercetina reprezintă un fitoconstituent bioflavonoid

având proprietăți antiinflamatorii, antioxidante, imunomodulatoare, gastro-protectoare, antitumorale, cardio-protectoare și bacteriostatice. Quercetina este utilizată pe scară largă ca agent terapeutic în diferite afecțiuni. În afară de potențialele sale efecte terapeutice, are și unele limitări, cum ar fi solubilitatea scăzută în apă. Biodisponibilitatea joasă a acestui compus necesită administrarea lui în concentrații considerabile pentru a atinge zona dozelor terapeutice [20]. În prezent există multiple studii ce descriu diverse metodologii de obținere a nanoparticulelor cu quercetină [21], inclusiv a formelor lipozomale cu lecitină și chitosan, după tehnologia expusă în figura 3:

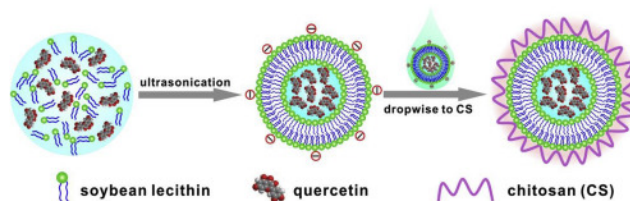


Figura 3. Formarea lipozomilor cu conținut de quercetină [21]

**Lipozomi cu carotenoide.** Carotenoizii sunt pigmenți naturali responsabili pentru nuanțele de roșu, portocaliu și galben ale frunzelor plantelor, fructelor și flori. Mai mulți carotenoizi acționează ca precursori ai vitaminei A, care este un compus antioxidant eficient important pentru alimentația umană.  $\beta$ -carotenul, este o sursă semnificativă de vitamina A. În corpul uman,  $\beta$ -carotenul este descompus de  $\beta$ -caroten dioxigenaza din mucoasa intestinului subțire în două molecule de retinil, care sunt ulterior reduse la vitamina A (retinol) [22]. În ciuda zecilor de beneficii terapeutice ale  $\beta$ -carotenului, există o serie de provocări, cum ar fi solubilitatea scăzută în apă, instabilitatea chimică, biodisponibilitatea orală slabă etc., care limitează în prezent încorporarea  $\beta$ -carotenului în produsele comercializabile menite să îmbunătățească sănătatea umană, limitări care pot fi depășite prin includerea acestuia în sistemele de livrare nanoparticulate [23].

Datele din literatură demonstrează faptul că deja de 2-3 decenii se realizează cercetări asupra obținerii unor nanoparticule stabile și eficiente cu conținut de carotenoide. Recent, se axează pe utilizarea metodelor și polimerilor de ultimă generație. De exemplu grupul de autori Chen Tan et al., au formulat cu succes nanopurtători carotenoizi bazați pe depunerea de chitosan prin interacțiune electrostatică pe o suprafață lipozomală încărcată negativ. Stratul subțire acoperit cu biopolimer a menținut monodispersia suspensiei și a favorizat eficiența de încapsulare a carotenoidului în lipozomi [24].

**Lipozomi cu extract de hamei.** Bio-compușii din hamei (*Humulus lupulus L.*) au diverse activități biologice împotriva neoplasmelor, osteoporozei, bufeurilor în postmenopauză, probleme digestive, nevralgii, dureri de dinți, de cap și de urechi. Flavonoidele prenilizate din hamei sunt utilizate în tratamentul blând al simptomelor de stres și insomnie. Pentru obținerea lipozomilor cu conținut de hamei a fost utilizată tehnologia Clipos™ - lipozomii sunt preparați prin evaporarea cloroformului din amestecul de fosfolipide cu gaz inert de argon. Apoi, fosfolipidele sunt reconstituite în soluție tampon fosfat. Veziculele unilamelare mici, compuse din fosfolipide sintetice cu ceramidă sunt formate prin extrudare, utilizând membrane cu dimensiunea porilor de 0,1 μm. Tehnologia permite obținerea particulelor cu dimensiunea mai mică de 30 nm și să fie încapsulat constant extractul de hamei în nanopurtători, îmbunătățind considerabil eficiența absorbției și biodisponibilitatea acestuia. Lipozomii Clipos™ sunt amfifili și sunt potriviți atât pentru sistemele solubile în apă, cât și pentru cele solubile în ulei, permițând o gamă largă de utilizări [25].

**Lipozomi cu extract de anghinare.** Afecțiunile hepatice reprezintă o problemă acută pentru societatea modernă. În datele literaturii sunt descrise metode de obținere a nanoparticulelor hepatoprotectoare cu conținut de principii active extrași din armurariu (*Silybum marianum L.*), utilizând

cu succes colesterol, dipalmitoilfosfatidilcoline și polietilenglicol 2000, raportate de mai mulți autori [26]. O altă plantă bine cunoscută pentru acțiune hepatoprotectoare, coleretică și colagogă, antioxidantă și antidiabetică este *Cynara scolymus L.*, cultivată în colecția Centrului Științifico-Practic din Domeniul Plantelor Medicinale a USMF "Nicolae Testemițanu" [27]. Complexul fitochimic al anghinarei este format din grupele de substanțe a metabolismului secundar: polifenoli (acizi cafeilchinici - acid clorogenic, acid cafeic, cinarină), flavonoide (luteolină, apigenină; flavonozide - rutozidă, cinarozidă, scolimozidă), principii amare (cinaropicrină), compuși sterolici (taraxasterol, pseudotaraxasterol), substanțe tanante, antociani ș.a. [28]. Pentru a studia posibilitatea de obținere a lipozomilor cu conținut de *Cynara s-a* aplicat metoda de hidratare a filmului lipidic, urmată de ultrasunete, folosind lecitină de soia, PEG 600, colesterol și metanol ca solvent.

**NANOSFERE** sunt vectori nanodimensionați, cu lanțuri hidrofobe în interior și părți hidrofile în exterior. Aceste sisteme de administrare a nanomedicamentelor conțin matrici solide omogene în care lanțurile polimerice sunt „înghețate”. Nanosferele pot fi reglate fin folosind polimeri biocompatibili și biodegradabili ca acid poli-lactic, acid poli-glicolic, acid poli-lactic-co-glicolic, policaprolactonă, chitosan, polietilen glicol și Eudragit (copolimeri anionici pe bază de acid metacrilic și metacrilat de metil). Principiile active sunt dizolvate, prinse, încapsulate, legate chimic sau adsorbite de matricea polimerică. Nanocapsulele au o compoziție similară, dar cu o construcție miez-înveliș în care principiul activ este învelit într-o membrană polimerică. Nanocapsulele pot transporta substanțele active pe suprafață sau în straturile lor [29].

**Nanosfere cu acid elagic.** Multe plante conțin concentrații mari de acid elagic, însă principala sursă de obținere a acidului elagic sunt rodiile (*Punica granatum L.*). Acidul elagic este cunoscut pentru potențialul antidiabetic, antioxidant și antiinflamator datorită conținutului polifenolic [34]. Pentru obține-

rea nanosferelor cu acid elagic grupul de autori El Barky et al [35] au folosit trifosfat de sodiu ca agent de gelare și polimer biodegradabil chitosan, dizolvat în acid acetic glacial 2%. Acidul elagic a fost dizolvat în 0,5% dimetil sulfoxid, adăugat la dispersia de chitosan proaspăt și agitat timp de aproximativ o oră. O cantitate egală de tripolifosfat de sodiu 1 mg/ml a fost adăugată prin picurare la soluție sub agitare moderată. Amestecul obținut a fost agitat timp de 1 oră pentru a forma nanoparticule de chitosan acoperite cu acid elagic, ulterior separate prin centrifugare [30].

**Nanosfere cu catechine.** Catechinele sunt antioxidanți naturali conținuți în ceaiul verde (*Camellia chinensis* Sims) care pot preveni deteriorarea celulelor prin suprimarea stresului oxidativ. Ceaiul verde conține aproximativ 10% polifenoli în greutate, inclusiv cantități mari de epigallocatechin galat. Epigallocatechinele au cea mai pronunțată activitate antioxidantă și capacitate de captare a radicalilor liberi din toate catechinele din plantă [31]. Guadalupe Perez-Ruiz a propus o metodă de preparare a nanoparticulelor de (-)-epicatechină încărcate cu lecitină și chitosan, obținute prin suspensie coloidală, într-un raport de 38:1 (g/g), peletele formulate nanotehnologic au fost resuspendate în apă deionizată și liofilizate timp de 48 de ore cu 3% dextroză ca crioprotector [32].

Din datele literaturii sunt cercetate atât nanoparticulele polimerice cât și lipozomii cu epicatechine. Layas et al au realizat un studiu de comparare a acestor 2 forme avansate. Au fost obținuți: lipozomi prin metoda de hidratare a filmului lipidic și nanoparticule polimerice prin metoda de difuzie a solventului cu dublă emulsionare, folosind acid polilactic ca polimer. Ambele produse au fost apoi caracterizate prin dimensiunea particulelor, potențialul zeta, încărcarea cu epicatechine, activitatea antioxidantă, toxicitatea pe liniile celulare (celule NRK-52E) și protecția împotriva stresului oxidativ. Examinând rezultatele activității *in vitro* a fost demonstrat faptul că aceeași concentrație de epicatechină în forma lipozomală a prezentat o protecție ce-

lulară mai înaltă decât epicatechina în formă liberă. Mai mult, o concentrație mai mică de epicatechină, utilizată în formarea nanoparticulelor, sa dovedit că avea acțiune antioxidantă mai bună, comparativ cu forma liberă și lipozomală [33].

## CONCLUZII

Fitocompușii, în special de natură fenolică, au o varietate largă de aplicații terapeutice necesare pentru a menține sănătatea umană. Din cauza stabilității, solubilității și biodisponibilității scăzute, fitocompușii au captat atenția centrelor de cercetare în domeniul medicamentelor pentru a le îmbunătăți profilurile farmacocinetice, fapt realizat prin nanotehnologiile farmaceutice avansate.

În prezent, cercetătorii depun eforturi pentru dezvoltarea de noi tipuri de lipozomi, micelii, nanoparticule polimerice, nanoparticule lipidice solide, nanoparticule magnetice ș.a., având ca obiectiv identificarea celei mai optime tehnologii de formulare ce ar duce la obținerea unui nanosistem fitonutraceutic stabil pe termen lung, eficient și fără efecte adverse.

## MULȚUMIRI

Lucrarea a fost realizată cu suportul Departamentului Cercetare, Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (Proiect de cercetare „Dezvoltarea produselor farmaceutice noi din materie primă locală”, codul subprogramului 080301).

## BIBLIOGRAFIE

1. Diug, E., Guranda, D., Ciobanu, C. Biofarmacie și farmacocinetică. IP Univ. de stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu. Chișinău: Print Caro, 2019. 204 p. ISBN 978-9975-47-027-8.
2. Del Prado-Audelo, M.L.; Caballero-Florán, I.H.; Meza-Toledo, J.A.; et al. Formulations of Curcumin Nanoparticles for Brain Diseases. *Biomolecules* 2019, 9, 56. <https://doi.org/10.3390/biom9020056>.
3. Joudeh, N., Linke, D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for

- biologists. *J Nanobiotechnol* 20, 262 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01477-8>.
4. Veras KS, Fachel FNS, de Araújo BV, Teixeira HF, Koester LS. Oral Pharmacokinetics of Hydroxycinnamic Acids: An Updated Review. *Pharmaceuticals*. 2022 Nov 30;14(12):2663. doi: 10.3390/pharmaceuticals14122663. PMID: 36559157; PMCID: PMC9784852.
  5. Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., Rémésy, C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 81, Issue 1, 2005, Pages 230S-242S, ISSN 0002-9165, <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.230S>.
  6. Chirio D., Gallarate M., Peria E., Battaglia L., Serpe L., Trotta M. Formulation of curcumin-loaded solid lipid nanoparticles produced by fatty acids coacervation technique. *J Microencapsul*. 2011;28:537-548. doi: 10.3109/02652048.2011.590615.
  7. Fessi H., Puisieux F., Devissaguet J.P., Ammoury N. Benita S. Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *Int J Pharm*. 1989;55(1):R1-R4.
  8. Chidambaram M., Manavalan R., Kathiresan K. Nanotherapeutics to overcome conventional cancer chemotherapy limitations. *J. Pharm. Pharm. Sci*. 2011;14:67-77. doi: 10.18433/J30C7D.
  9. Farhoudi L., Kesharwani P., Majeed M., Johnston T.P., Sahebkar A. Polymeric nanomicelles of curcumin: Potential applications in cancer. *Int. J. Pharm*. 2022;617:121622. doi: 10.1016/j.ijpharm.2022.121622.
  10. Guranda D., Solonari R., Ciobanu C., Diug E., Ciobanu N., Vîrlan A. Utilizarea nanotehnologiilor în formularea dermatocosmeticeilor. *Revista Farmaceutică a Moldovei*. 2021, 47(3), pp. 32-36.
  11. Liu Y., Castro Bravo K.M., Liu J. Targeted liposomal drug delivery: A nanoscience and biophysical perspective. *Nanoscale Horiz*. 2021;6:78-94. doi: 10.1039/D0NH00605J.
  12. Li M., Du C., Guo N., et. al. Composition design and medical application of liposomes. *Eur. J. Med. Chem*. 2019;164:640-653. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.007.
  13. Has, C., Sunthar, P. A comprehensive review on recent preparation techniques of liposomes. *Journal of Liposome Research*, vol. 30, no. 4, pp. 336-365, 2020.
  14. Jahanfar S, Gahavami M, Khosravi-Darani K, Jahadi M, Mozafari MR. Entrapment of rosemary extract by liposomes formulated by Mozafari method: physicochemical characterization and optimization. *Heliyon*. 2021 Dec 17;7(12):e08632. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08632.
  15. Rai, Mahendra, Pandit, Raksha, Gaikwad, Swapnil, Yadav, Alka and Gade, Aniket. „Potential applications of curcumin and curcumin nanoparticles: from traditional therapeutics to modern nanomedicine” *Nanotechnology Reviews*, vol. 4, no. 2, 2015, pp. 161-172. [doi.org/10.1515/ntrev-2015-0001](https://doi.org/10.1515/ntrev-2015-0001).
  16. Song, J.W., Liu, Y.S., Guo, Y.R., et. al.. Nano-Liposomes Double Loaded with Curcumin and Tetrandrine: Preparation, Characterization, Hepatotoxicity and Anti-Tumor Effects. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 6858.
  17. Ko, J.H., Sethi, G., Um, J.Y., et. al. The Role of Resveratrol in Cancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci*. 2017, 18, 2589.
  18. Elzoghby, A.O.; El-Lakany, S.A.; Helmy, M.W.; Abu-Serie, M.M.; Elgindy, N.A. Shell-crosslinked zein nanocapsules for oral codelivery of exemestane and resveratrol in breast cancer therapy. *Nanomedicine* 2017, 12, 2785-2805.
  19. Yujiao Zu, Haley Overby, Guofeng Ren, Zhaoyang Fan, Ling Zhao, Shu Wang, Resveratrol liposomes and lipid nanocarriers: Comparison of characteristics and inducing browning of white adipocytes. *Colloids and Surfaces B: Bio-interfaces*, Volume 164, 2018, Pages 414-423, ISSN 0927-7765, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.12.044>.
  20. Keshavarz F, Dorfaki M, Bardania H, Khosravani F, Nazari P, Ghalamfarsa G. Quercetin-loaded Liposomes Effectively Induced Apoptosis and Decreased the Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Colorectal Cancer Cells: An In Vitro Study. *Iran J Med Sci*. 2023 May;48(3):321-328. doi: 10.30476/IJMS.2022.95272.2658.
  21. Jianpeng Hao, Bing Guo, Shaoxuan Yu, Wentao Zhang, Daohong Zhang, Jianlong Wang, Yanru Wang, Encapsulation of the flavonoid quercetin with chitosan-coated nano-liposomes, *LWT - Food Science and Technology*, Volume 85, Part A, 2017, Pages 37-44, ISSN 0023-6438. [doi.org/10.1016/j.lwt.2017.06.048](https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.06.048).
  22. Benea A, Ciobanu C, Cojocaru-Toma M, Ciobanu N. Determination of carotenoids in extracts from species of *Tagetes* and *Calendula*. *Mold Med J*. 2020;63(4):23-26. doi: 10.5281/zenodo.4016806.
  23. Jain, A., Sharma, G., Kushwah, V., et al. Methotrexate and beta-carotene loaded-lipid polymer hybrid nanoparticles: a preclinical study for breast cancer. *Nanomedicine*. 2017;12:1851-1872.
  24. Chen Tan, Biao Feng, Xiaoming Zhang, Wenshui Xia, Shuqin Xia, Biopolymer-coated liposomes by electrostatic adsorption of chitosan (chitosomes) as novel delivery systems for carotenoids, *Food Hydrocolloids*, Volume 52, 2016, pp. 774-784. ISSN 0268-005X
  25. Harish, V.; Tewari, D.; Mohd, S.; Govindaiah, P.; Babu, M.R.; Kumar, R.; Gulati, M.; Gowthamaraajan, K.; Madhunapantula, S.V.; Chellappan, D.K.;

- et al. Quality by Design Based Formulation of Xanthohumol Loaded Solid Lipid Nanoparticles with Improved Bioavailability and Anticancer Effect against PC-3 Cells. *Pharmaceutics* 2022, 14, 2403. [doi.org/10.3390/pharmaceutics14112403](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112403).
26. Maryam T, Rana NF, Alshahrani SM, et al. Silymarin Encapsulated Liposomal Formulation: An Effective Treatment Modality against Copper Toxicity Associated Liver Dysfunction and Neurobehavioral Abnormalities in Wistar Rats. *Molecules*. 2023 Feb 3;28(3):1514. doi: 10.3390/molecules28031514.
  27. Ciobanu C. Dinamica acumulării principiilor active în frunzele de *Cynara scolymus* L., cultivată în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe. Științele vieții*. Chișinău, 2015 (325), p.144–151.
  28. Ciobanu C., Diug E., Calalb T., Tomuta I., Achim M. Optimisation of ultrasound-assisted extraction method of biologically active compounds from *Cynara scolymus* L. *Curierul medical*, April 2015, Vol. 58, No 2, pp. 23–28. ISSN 1857-0666.
  29. Anand S, Sowbhagya R, Ansari MA, Alzohairy MA, Alomary MN, Almalik AI, Ahmad W, Tripathi T, Elderderly AY. Polyphenols and Their Nanoformulations: Protective Effects against Human Diseases. *Life (Basel)*. 2022 Oct 19;12(10):1639. doi: 10.3390/life12101639.
  30. El Barky, A.R., Mohamed, T.M., Ali, E.M.M. Detoxifying and antioxidant effect of ellagic acid nano particles in rats intoxicated with sodium nitrites. *Appl Biol Chem* 63, 47 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13765-020-00531-z>.
  31. Cheng CY, Barro L, Tsai ST, Feng TW, Wu XY, Chao CW, Yu RS, Chin TY, Hsieh MF. Epigallocatechin-3-Gallate-Loaded Liposomes Favor Anti-Inflammation of Microglia Cells and Promote Neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 16;22(6):3037. doi: 10.3390/ijms22063037.
  32. Perez-Ruiz AG, Ganem A, Olivares-Corichi IM, García-Sánchez JR. Lecithin-chitosan-TPGS nanoparticles as nanocarriers of (-)-epicatechin enhanced its anticancer activity in breast cancer cells. *RSC Adv*. 2018 Oct 10;8(61):34773-34782. doi: 10.1039/c8ra06327c.
  33. Layas, Kauther I.; Pannala, Ananth S.; Chatterjee, Prabal K.. Comparison between Free and Encapsulated Form of Epicatechin in Liposomes and In Polymeric Nanoparticles Against the Paraquat-Induced Toxicity of NRK-52E Cells. **Medical Research Archives**, [S.l.], v. 11, n. 11, nov. 2023. ISSN 2375-1924.

#### ID-UL ORCID AL AUTOAREI

Cristina Ciobanu

<https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>