

CZU: 615.276.07:616.34-002

CARACTERIZAREA FARMACO-TOXICOLOGICĂ A UNUI NOU SISTEM TERAPEUTIC PRODRUG CU ACȚIUNE ANTIINFLAMATOARE

Teodor Octavian NICOLESCU¹, Cornel CHIRIȚĂ², Simona NEGREȘ²,
Octavian Tudorel OLARU³, Florica NICOLESCU^{4*}, Oana Cristina ȘEREMET²

¹Disciplina de Chimie Organică, ²Disciplina de Farmacologie și Farmacie Clinică,
³Disciplina de Botanică Farmaceutică, ⁴Disciplina de Toxicologie, Facultatea de Farmacie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, România

Autor corespondent*: florica.nicolescu@umfcd.ro

Introducere. Ținând cont de clasificarea Montreal, după severitate și localizare, inflamația cronică a tractului gastrointestinal include două patologii: boala Crohn și colita ulceroasă. Abordarea terapeutică a bolii Crohn presupune utilizarea a patru grupe de substanțe active: antiinflamatoare AINS (sulfasalazina, mesalazina), corticoterapie (budesonid, prednisolon), imunosupresoare (azatioprina, etc.), anticorpi monoclonali împotriva citokinelor inflamatorii (basiliximab, etc.). Mesalazina rămâne totuși substanța de elecție cu o serie de avantaje, dar și dezavantaje terapeutice.

Scopul lucrării. Testarea farmaco-toxicologică a unui nou prodrug pH-sensibil care eliberează mesalazina (5-ASA) la locul de acțiune.

Material și metode. Mesalazina a fost legată chimic într-o fosfatidilcolina naturală. A fost realizat un studiu preliminar de docking molecular pentru a se stabili modul de legare pe enzimele implicate în procesul inflamator (mieloperoxidaza, interleukina 6 și factorul de necroză tisulară, alfa-TNF) și capacitatea prodrug-ului de a modifica expresiile acestora. A fost determinată acțiunea inhibitoare a prodrug-ului asupra mieloperoxidazei, toxicitatea asupra speciilor de *Artemia salina* și *Daphnia magna*, precum și o evaluare anatomo-patologică a colonului de șoarece, prin administrarea prodrug-ului pe un model experimental de colită indusă.

Rezultate. Studiul de docare moleculară sugerează faptul ca prodrug-ul nu modifică esențial expresiile enzimelor și deci acțiunea farmacologică se datorează 5-ASA eliberată prin hidroliză la locul de acțiune. Între 0,75 și 15 mg/mL, potența inhibitoare a prodrug-ului a crescut semnificativ față de 5-ASA. Examenul histopatologic a demonstrat o eficacitate similară a prodrug-ului comparativ cu 5-ASA.

Concluzii. Noul prodrug este capabil de a elibera 5-ASA în funcție de pH la locul de acțiune, având o potență similară cu mesalazina, dar la doze mult mai mici.

Cuvinte cheie: mesalazina, 5-ASA, boala Crohn, prodrug pH-sensibil

Bibliografie.

1. A. Tkaczyk, A. Bownik, J. Dudka, K. Kowal, B. Ślaska, *Daphnia magna* model in the toxicity assessment of pharmaceuticals: A review, *Science of The Total Environment*. 763 (2021) 143038. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2020.143038>.
2. X.-P. Miao, J.-S. Li, Q. Ouyang, R.-W. Hu, Y. Zhang, H.-Y. Li, Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2014). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007744.pub2>.
3. C. Stolfi, V. de Simone, F. Pallone, G. Monteleone, Mechanisms of Action of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Mesalazine in the Chemoprevention of Colorectal Cancer, *Int J Mol Sci*. 14 (2013) 17972–17985. <https://doi.org/10.3390/ijms140917972>.

CZU: 615.276.07:616.34-002

PHARMACOTOXICOLOGICAL CHARACTERIZATION OF A NEW PRODRUG THERAPEUTIC SYSTEM WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTION**Teodor Octavian NICOLESCU¹, Cornel CHIRIȚĂ², Simona NEGREȘ², Octavian Tudorel OLARU³, Florica NICOLESCU^{4*}, Oana Cristina ȘEREMET²**¹Department of Organic Chemistry, ²Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy,³Department of Pharmaceutical Botany and Cell Biology, ⁴Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy,

Bucharest, Romania

Corresponding author*: florica.nicolescu@umfcd.ro

Introduction. Taking into account the Montreal classification, by severity and location, chronic inflammation of the gastrointestinal tract includes two pathologies: Crohn's disease and ulcerative colitis. The therapeutic approach to Crohn's disease involves the use of four groups of active substances: NSAIDs (sulfasalazine, mesalazine), corticosteroid therapy (budesonide, prednisolone), immunosuppressants (azathioprine, etc.), monoclonal antibodies against inflammatory cytokines (basiliximab, etc.). Mesalazine, however, remains the substance of choice with a number of advantages and therapeutic disadvantages.

Aim of the study. Pharmacotoxicological testing of a novel pH-sensitive prodrug that releases mesalazine (5-ASA) at the site of action.

Material and methods. Mesalazine has been chemically bound in a natural phosphatidylcholine. A preliminary molecular docking study was performed to establish the binding mode on the enzymes involved in the inflammatory process (myeloperoxidase, interleukin 6 and tissue necrosis factor, alpha-TNF) and the ability of the product to modify their expressions. The inhibitory action of prodrug on myeloperoxidase, toxicity on *Artemia salina* and *Daphnia magna* species, as well as an anatomo-pathological evaluation of the mouse colon were determined by administering prodrug on an experimental model of induced colitis.

Results. The molecular docking study suggests that the product does not substantially alter enzyme expressions and therefore the pharmacological action is due to 5-ASA released by hydrolysis at the site of action. Between 0.75 and 15 mg/mL, the inhibitory potency of the product was significantly increased compared to 5-ASA. Histopathological examination demonstrated a similar efficacy of prodrug compared to 5-ASA.

Conclusions: The new product is able to release 5-ASA according to pH at the site of action, having a potency similar to mesalazine but at much lower doses.

Key words: mesalazine, 5-ASA, Crohn's disease, pH-sensitive prodrug.

Bibliography.

1. A. Tkaczyk, A. Bownik, J. Dudka, K. Kowal, B. Ślaska, *Daphnia magna* model in the toxicity assessment of pharmaceuticals: A review, *Science of The Total Environment*. 763 (2021) 143038. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2020.143038>.
2. X.-P. Miao, J.-S. Li, Q. Ouyang, R.-W. Hu, Y. Zhang, H.-Y. Li, Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2014). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007744.pub2>.
3. C. Stolfi, V. de Simone, F. Pallone, G. Monteleone, Mechanisms of Action of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Mesalazine in the Chemoprevention of Colorectal Cancer, *Int J Mol Sci*. 14 (2013) 17972–17985. <https://doi.org/10.3390/ijms140917972>.

Authors' ORCID

Nicolescu Florica <https://orcid.org/0009-0003-5977-9442>
 Nicolescu Teodor Octavian <https://orcid.org/0000-0001-5399-1758>
 Chiriță Cornel <https://orcid.org/0000-0002-4564-5182>
 Negreș Simona: <https://orcid.org/0000-0003-2220-2079>
 Olaru Tudorel Octavian <https://orcid.org/0000-0001-6904-3066>
 Șeremet Oana Cristina <https://orcid.org/0000-0002-0816-0012>