

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>

CZU: 615.15:616.12-008.3-085.22-053.3

INTERVENȚIA FARMACISTULUI CLINICIAN ÎN MANAGEMENTUL FARMACOLOGIC AL TULBURĂRILOR DE RITM CARDIAC LA NOU-NĂSCUT

Dora Mihaela STOICA^{1,2}, Cătălin Gabriel CÎRSTOVEANU^{2,3}, Simona NEGREȘ^{1*}

¹ Disciplina de Farmacologie și Farmacie Clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”; ² Secția Clinică Terapie Intensivă Nou-Născuți, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Maria Skłodowska Curie”; ³ Disciplina de Terapie Intensivă Nou-Născuți, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

Autor corespondent: simona_negres@yahoo.com

Introducere. Tulburările de ritm cardiac reprezintă o patologie gravă în rândul nou-născuților, care gestionată ineficient din punct de vedere farmacologic poate duce la instabilitate hemodinamică, cu consecințe clinice negative. Majoritatea medicamentelor antiaritmice sunt caracterizate de un interval terapeutic îngust, criteriu ce pledează pentru monitorizarea farmacoterapiei.

Scopul lucrării. Lucrarea de față are ca obiectiv principal prezentarea intervențiilor terapeutice clinice efectuate de către farmacistul clinician ca parte a echipei multidisciplinare din terapia intensivă.

Material și metode. Au fost analizate retrospectiv foile de observație ale pacienților cu tulburări de ritm cardiac internați în secția de Terapie Intensivă Nou-Născuți a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Maria Skłodowska Curie” în perioada februarie-octombrie 2024, care au primit medicație antiaritmice.

Rezultate. Au fost identificate și rezolvate principalele probleme legate de farmacoterapie. La baza optimizării farmacoterapiei au stat analiza profilului farmacocinetic-farmacodinamic al antiaritmicelelor în relație cu caracteristicile fiziopatologice ale nou-născuților, decelarea interacțiunilor medicamentoase și monitorizarea toxicității. Tratamentul antiaritmice a fost optimizat pe baza recomandărilor farmacistului clinician, în acord cu evaluarea eficacității de către medicul cardiolog și medicul neonatolog.

Concluzii. Prezența farmacistului clinician în cadrul secției de terapie intensivă contribuie semnificativ la optimizarea farmacoterapiei prin creșterea eficacității și siguranței în administrare.

Cuvinte cheie: farmacie clinică, farmacoterapie, antiaritmice, neonatologie, terapie intensivă

Bibliografie.

1. Geanacopoulos, A. T., Zielonka, B., Fox, M. T., Kerr, S., Chambers, K. D., Przybylski, R., & Burns, M. M. (2024). Pediatric antiarrhythmics and toxicity: A clinical review. *Journal of the American College of Emergency Physicians open*, 5(1), e13090.
2. Yalçın, N., Kaşıkçı, M., Çelik, H. T., Allegaert, K., Demirkan, K., & Yiğit, Ş. (2023). Impact of clinical pharmacist-led intervention for drug-related problems in neonatal intensive care unit a randomized controlled trial. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1242779.