

Rezultatele etapei 1 (2017)

Infecțiile micotice sunt o problemă medicală serioasă datorită: (1) frecvenței în creștere, (2) dezvoltării rezistenței diferitelor tulpini patogene la produsele antifungice existente pe piață, (3) necesității unui tratament de lungă durată în cazul infecțiilor profunde sau infectării fanerelor (păr și unghii), ceea ce cauzează (4) acumulare și toxicitate la nivel hepatic. Ketoconazolul (KET) a fost primul antifungic cu administrare orală cu spectru larg, dar cu o solubilitate scăzută în apă. Pentru co-cristalele ketoconazol-acid fumaric (KET-FUM) și ketoconazol-acid-*p*-aminobenzoic (KET-PABA) obținute de noi anterior desfășurării acestui proiect, având solubilitate îmbunătățită față de ketoconazol (KET-FUM de 100 de ori mai mare decât KET și KET-PABA de 10 ori mai mare) ne-am propus în acest proiect să evaluăm potențialul lor farmacologic prin completarea informațiilor preliminare cu studii/evaluări comune sau specifice fiecărei forme solide. Astfel, în această etapă, în cadrul celor 6 activități desfășurate, au fost obținute următoarele informații:

1. **Caracterizarea structurală a KET-PABA.** În cadrul activității A.1.1 acest compus a fost obținut sub formă de monocristal, iar în cadrul activității A.1.3 prin combinarea tehnicilor de difracție de raze X pe monocristal și spectroscopie RMN pe solide cu modelarea moleculară s-a făcut caracterizarea structurală a acestuia. KET-PABA prezintă un sistem cristalografic triclinic și aparține grupului spațial P-1/c. Structura cristalină conține în raport de 1:1 ketoconazol și acid *p*-aminobenzoic, o particularitate importantă a acestei structuri fiind delocalizarea, chiar și la temperatură joasă, a trei atomi de carbon și prezența unei legături de hidrogen puternice.
2. **Pentru co-cristalul KET-FUM,** având potențial farmaceutic pentru terapia orală, în cadrul activității A.1.4. au fost realizate **studii de compatibilitate cu excipienții farmaceutici** cei mai frecvent utilizați în preformularea Ketoconazolului comercial: hidroxipropil metilceluloza (HipromelozăK4M), amidonul de porumb (CSt), stearatul de magneziu (MgSt), lactoza monohidrat (Lact), polivinil-pirolidona K90 (PVP), dioxidul de siliciu coloidal (col SiO₂) și talc.
3. Tot **pentru KET-FUM,** pentru dezvoltarea unei metode de obținere la scala de 1g, în cadrul activității A.1.6 s-a făcut **evaluarea lărgimii zonei de cristalizare metastabile** (MSZW).
4. Pentru ambele co-cristale, în cadrul activității A.1.5 s-a studiat **toxicitatea acută in vivo** pe șobolani Wistar. Testul de toxicitate acută a arătat modificări discrete hematologice și hepatice, în conformitate cu ceea ce s-a raportat în literatură privind Ketoconazolul, dar la un nivel mai redus, ceea ce arată o toleranță biologică bună pentru substanțele cercetate.
5. În activitatea A.1.2 a fost investigată **biocompatibilitatea** cocristalelor KET-FUM și KET-PABA **pe două linii celulare umane** (fibroblaști dermici și celule endoteliale). S-a înregistrat o scădere a viabilității celulare indusă de KET-FUM și KET-PABA la nivel comparativ cu KET.