

**Academia
Oamenilor de Știință
din România**



**Academy
of Romanian
Scientists**

Add: Str. Ilfov nr. 3 sector 5, 050045, București, ROMANIA, Cod Fiscal: 5091859
Tel. 00-4021/314.74.91; Fax. 00-4021/314.75.39, Web-site: www.aosr.ro, E-mail: aosromania@yahoo.com

Domeniul: Științe ale informației

Platformă skin on chip pentru testarea *in vitro* a nanoparticulelor

Raport 3

Perioada: 01.01.2025 – 30.06.2025

Membri echipă proiect

Dr. Ing. Daniel Măriuța

Dr. Biochim. Mina Ghiță Răileanu

Dr. Biochim. Bianca-Maria Tihăuan

Introducere

În contextul nevoii tot mai stringente de alternative etice, eficiente și reproductibile la testarea pe animale, dezvoltarea unor modele experimentale avansate care să simuleze fidel structura și funcționalitatea pielii umane a devenit o direcție prioritară în cercetarea biomedicală. Proiectul de față are ca prim obiectiv (O1) elaborarea unui protocol complet pentru realizarea unei „pielii biomimetice” destinată evaluării administrării transdermice a medicamentelor în condiții statice, împreună cu dezvoltarea unui senzor TEER (Trans Epithelial Electrical Resistance), destinat monitorizării integrității barierei celulare în timp real. Activitățile aferente acestui obiectiv includ: proiectarea și selecția unui tip adecvat de nanoparticulă pentru eliberare controlată (A1.1), alegerea unei substanțe active care va fi încorporată în nanoparticulă (A1.2), caracterizarea fizico-chimică și morfologică a nanoparticulelor utilizând tehnici avansate precum microscopie optică, microscopie electronică de scanare (SEM) și analiza cu Zetasizer (A1.3), precum și proiectarea și fabricarea unui senzor TEER prin depunere de Cr/Au pe substrat flexibil de caprolactamă, pentru evaluarea continuă a coeziunii stratului celular (A1.4). Această abordare integrată va permite dezvoltarea unei platforme versatile pentru testări preclinice, cu aplicabilitate în farmacologie, toxicologie și dermatologie.

Din rapoartele anterioare cunoaștem că platformele *Skin-on-Chip* (SoC) reproduc structura și funcționalitatea pielii umane, fiind influențate esențial de sursa celulară, care poate fi autogenă, alogenică sau xenogenă, fiecare cu avantaje și limitări. Sunt utilizate celule primare (ex. keratinocite, fibroblaste), linii celulare sau celule stem pluripotente induse (iPSC), în funcție de obiectivele modelului. Modelele actuale variază de la epidermă reconstruită (RHE) la structuri de tip full-thickness și includ componente suplimentare (melanocite, celule imune, neuronale) pentru o mai bună mimare a funcțiilor pielii. Progresele tehnologice au permis crearea unor platforme microfluidice ce separă compartimente apicale și bazale, facilitând modelarea 3D a barierei cutanate și testarea eficientă a substanțelor. Totuși, dezvoltarea acestor modele implică provocări legate de înșămânțarea celulară, manipularea matricei dermice, costuri și standardizare. Platformele SoC oferă avantaje importante în testarea preclinică, necesitând volume mici de celule și medii, permițând măsurători în timp real și adaptări experimentale flexibile. Cu toate acestea, replicarea exactă a matricei extracelulare, menținerea viabilității țesutului și integrarea completă a

componentelor pielii rămân obiective de cercetare activă, iar standardizarea globală este încă în curs de dezvoltare.

Rezultate parțiale

În cadrul acestei etape, **Activitatea 1.1. Design. Proiectarea protocolului și selectarea tipului de nanoparticulă necesară pentru eliberare controlată**, au fost selectate nanosistemele lipidice ca vehicule transportoare în cadrul sistemului tip SoC.

Reluând din raportul 2 predat anterior, stim că lipozomii sunt vezicule amfifilice formate din fosfolipide, recunoscuți pentru versatilitatea lor în transportul de substanțe active în domeniile farmaceutic și cosmetic, datorită dimensiunilor nanometrice, biocompatibilității și capacității de eliberare controlată. În cadrul acestei platforme, se urmărește obținerea de nano-lipozomi încărcăți cu canabidiol (CBD), folosind metode precum injecția cu etanol, epuizarea proteică sau evaporarea în fază inversă, iar încărcarea CBD se realizează prin tehnici pasive (sonicare, dispersie) sau active (gradienti de pH, liofilizare). Purificarea se face prin microfluidică, iar sistemele obținute sunt stabilizate cu surfactanți și formulate cu lipide solide și lichide, în condiții controlate. Caracterizarea lor implică analiza dimensiunii, stabilității coloidale și eficienței de încorporare, iar nanosistemele sunt păstrate în medii protejate și pot fi ulterior integrate în platforme SoC pentru teste farmacologice avansate.

Astfel, nanosistemul lipidic selectat este reprezentat de transetozomi. Aceștia sunt sisteme nanometrice de livrare a substanțelor active, similare lipozomilor, dar care conțin, pe lângă fosfolipide și colesterol, și agenți penetranți precum etanolul și surfactanți (de exemplu, Tween 80), ceea ce le conferă o flexibilitate structurală crescută și o capacitate superioară de penetrare cutanată [1]. Datorită acestor proprietăți, transetozomii sunt utilizați în mod special pentru administrarea transdermică sau topică a compușilor bioactivi, asigurând o absorbție mai eficientă prin straturile pielii, protecția ingredientelor sensibile la degradare și eliberarea controlată a acestora. Această combinație de elasticitate și permeabilitate extinsă face ca transetozomii să fie vehicule promițătoare în domeniul cosmetic, dermatologic și farmaceutic.

Modalitatea de obținere a transetozomilor a constat în incorporarea cu ajutorul dispersiei mecanice (asistate de agitare magnetică) a unei părți uleioase (faza A) într-o parte apoasă (faza B).

Faza uleioasă a fost reprezentată de un amestec de lipide din familia fosfatidilcolinelor. Acestea au fost solubilizate în alcool etilic absolut împreună cu canabidiolul. Odată solubilizate, faza apoasă reprezentată de apă distilată sterilă sau tampon fosfat a fost dispersată în picătură, sub omogenizare continuă la minim 700 rpm (rotații per minut). La finalul incorporării celor două faze, soluția obținută a fost sonicată cu ajutorul sondei de omogenizare IKA la 5000 rpm, în 5-7 intervale scurte de timp (max. 10 secunde). Protocolul de obținere în condiții clasice a fost utilizat drept etalon pentru metoda de obținere utilizând tehnica *hydrodynamic flow focusing*.

Reprezentarea grafică a protocolului de obținere a transetozomilor este prezentată în figura 1 de mai jos.

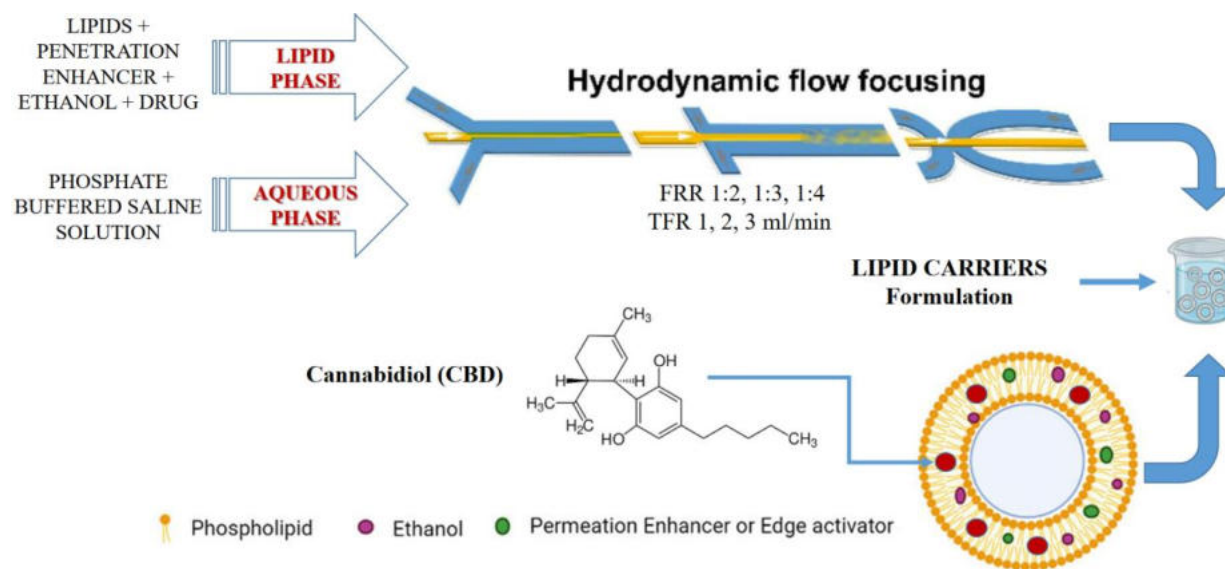


Fig. 1. Metodă de preparare a nanosistemelor lipidice utilizând tehnica *hydrodynamic flow focusing*

După obținerea prin ambele metode, transetozomii au fost menținuți în condiții normale de temperatură și umiditate (Tcam, umiditate relativă 55-66%), apoi au fost evaluați utilizând DLS (*Dymanic Light Scattering*), o tehnică utilizată pentru măsurarea dimensiunii și distribuției dimensionale a particulelor, de obicei în intervalul nanometric până la micrometri, suspendate într-un lichid. Rezultatele obținute sunt prezentate în cadrul activității A1.3.

În cadrul **Activității 1.2. Alegerea medicamentului ce va fi incorporat în nanoparticulă**, pornind de la nanosistemele lipidice mai sus menționate, a fost selectat canabidiolul drept moleculă cheie în testarea transferului transdermic prin modelul biomimetic de piele ce urmează a fi realizat.

Selectarea acestei molecule are la bază o serie de considerente tehnice. În ultimii ani, s-au făcut numeroase descoperiri legate de modul în care canabinoizi precum canabidiolul (CBD) ar putea aduce beneficii pielii. Cercetările actuale sugerează că CBD ar putea juca un rol în îmbunătățirea procesului de vindecare a rănilor și reducerea formării cicatricilor, precum și în reducerea inflamației [2]–[4] putând fi o alternativă non-invazivă de îmbunătățire a calității vieții pacienților cu un fond inflamator.

Proprietățile fizico-chimice ale CBD, cum ar fi solubilitatea și stabilitatea, împreună cu bioactivitatea, permeabilitatea și metabolismul, sunt câteva dintre principalele elemente care afectează biodisponibilitatea și ratele de absorbție ale acestuia, precum și profilurile farmacocinetice variabile și posibilele polimorfisme. O serie de studii au arătat că polimorfismele influențează semnificativ comportamentul moleculei CBD și, implicit, activitatea sa terapeutică. CBD se prezintă în două sau mai multe forme cristaline inerente care îi pot afecta stabilitatea, ceea ce este o îngrijorare deoarece aceasta, la rândul său, influențează rata de absorbție a CBD și, prin urmare, biodisponibilitatea acestuia [5].

Prin urmare, necesitatea încorporării canabidiolului în lipozomi rezidă din natura acestuia. Canabidiolul se prezintă sub formă de cristale de culoarea galben pal, având formula moleculară $C_{21}H_{30}O_2$ și o greutate moleculară de 314,46 g/mol. CBD este aproape insolubil în apă (0,0122 mg/L la 25 °C), dar are o bună solubilitate în solvenți organici, cum ar fi metanol, etanol, dietil eter, benzen și cloroform. Coeficientul de partiție octanol/apă K_{ow} este 8,01 log.

Aceste particularități ale canabidiolului îi îngreunează transferul transdermal.

Utilizarea unor sisteme auto-emulsionante [6] (nano-micro emulsii) încărcate cu nanocapsule lipidice, lipozomi, sau vezicule permite o livrare mai precisă și controlată a CBD-ului și poate contribui la dezvoltarea de tratamente mai eficiente. Aceste sisteme pot îmbunătăți permeabilitatea, solubilitatea și biodisponibilitatea CBD-ului, ceea ce duce la o mai mare absorbție și eficacitate. Aceste aspecte tehnologice sunt susținute de o serie de studii care demonstrează importanța formulărilor pe bază de lipide în optimizarea terapeutică a CBD și deschid calea pentru noi opțiuni de tratament [5], [7], [8].

Utilizarea CBD în testarea platformelor SoC oferă oportunități valoroase pentru a studia atât mecanismele de acțiune, cât și siguranța și eficiența acestuia într-un cadru de cercetare avansat, cu aplicabilități în dezvoltarea de tratamente personalizate și în evaluarea riscurilor terapeutice.

În cadrul **Activității 1.3. Caracterizare nanoparticule: imagistică (microscopie, SEM), Zetasizer.**

Caracterizare a nanosistemelor dezvoltate s-a realizat utilizând tehnici avansate pentru a analiza proprietățile fizico-chimice ale acestora. O serie de micrografii TEM *Transmission Electron Microscopy* au fost obținute pentru probele reprezentate de nanosistemele lipidice simple (fără încărcătură) și cele încărcate cu canabidiol.

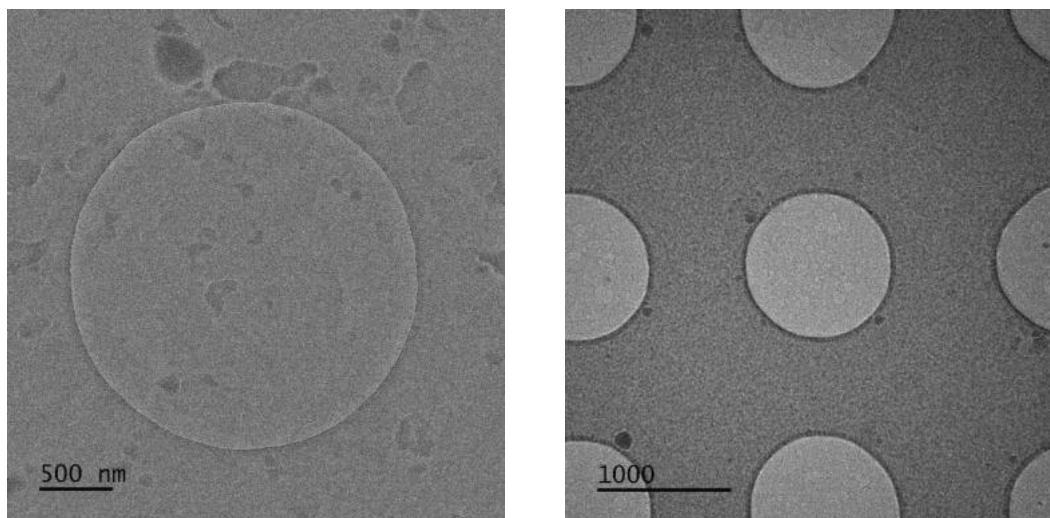


Fig. 2. Micrografii TEM realizate pentru nanosistemele lipidice simple și încărcate cu canabidiol

Micrografiile TEM obținute evidențiază formarea unor transethozomi cu morfologie ușor deformată, având dimensiuni cuprinse între aproximativ 200 și 300 nm. Particulele prezintă margini fluide, indicând o integritate structurală relativ fragilă, iar distribuția este relativ uniformă, sugerând o dispersie omogenă în sistemul coloidal. În interiorul transethozomilor se disting structuri granular-aglomerate, posibile indicii ale încărcării cu substanță activă sau ale unor organizări multilamelare, care pot contribui la eliberarea controlată a compușilor încorporați. Aspectul fluid, ultra-deformabil și stabil al particulelor susține ipoteza unei formulări bine optimizate, adecvate pentru administrare transdermică.

Măsurătorile DLS au confirmat aceste observații, indicând un diametru mediu de $150,81 \pm 1,91$ nm pentru formularea neîncărcată (V2T7) și de $219 \pm 0,80$ nm pentru formularea încărcată (V2CET7), creșterea dimensională sugerând o încorporare eficientă a substanței active. Indicele de polidispersie (PDI) s-a menținut sub 0,3 în cazul V2T7 ($0,17 \pm 0,02$), indicând o distribuție omogenă a particulelor, în timp ce valoarea ușor crescută pentru V2CET7 ($0,33 \pm 0,03$) reflectă o

ușoară heterogenitate, posibil datorată interacțiunii dintre fosfolipide și compusul activ. Potențialul Zeta a fost negativ pentru ambele formulări, cu valori de $-36,2 \pm 0,93$ mV (V2T7) și $-44,60 \pm 0,78$ mV (V2CET7), indicând o bună stabilitate coloidală, iar mobilitatea electroforetică a fost corespunzătoare acestor valori, fiind mai pronunțată pentru formularea încărcată ($-3,50 \pm 0,06$ $\mu\text{mcm/Vs}$), ceea ce sugerează o stabilitate îmbunătățită a sistemului în prezența substanței active (Fig. 3, Tabelul 1).

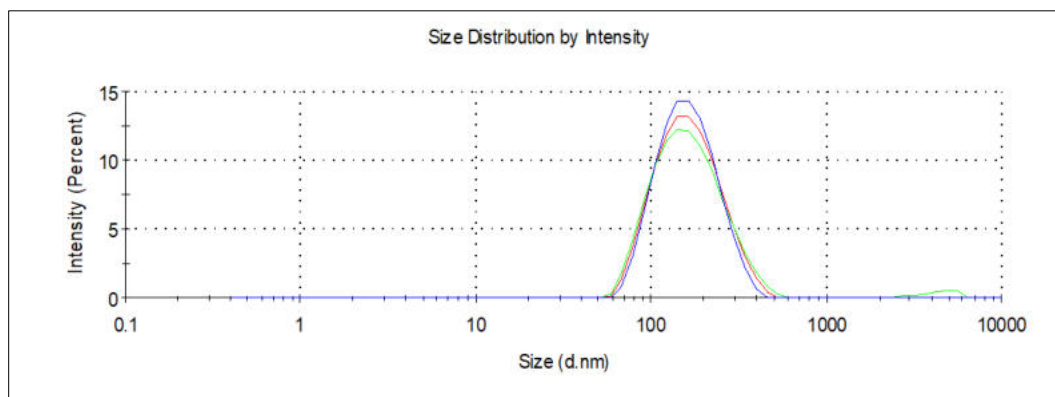


Fig. 3. Evaluarea utilizând DLS a dimensiunii, dispersiei și potențialului Zeta al nanosistemelor lipidice nou obținute.

Tabelul 1. Rezultatele evaluărilor dimensiunii, polidispersiei, potențialului Zeta și a mobilității celor două sisteme nanolipidice (cu și fără canabidiol) obținute.

	Size (nm)	PDI	Zeta potential (mV)	Mobility ($\mu\text{mcm/Vs}$)
V2T7	$150.81 \pm$	0.17	$-36.2 \pm$	$-2.84 \pm$
(empty)	1.91	± 0.02	0.93	0.07
V2CET7	$219 \pm$	0.33	$-44.60 \pm$	$-3.50 \pm$
(loaded)	0.80	± 0.03	0.78	0.06

Analiza prin difracție de raze X (XRD) a fost realizată pentru a evalua starea fizică a substanței active încorporate în transethizomi, precum și dimensiunea dintre bi-multi straturile lipidice formate. Difractograma formulării încărcate (V2CET7) nu a evidențiat prezența unor maxime de difracție intense și bine definite, caracteristice formelor cristaline, ci mai degrabă un

halou difuz, specific unei stări amorse sau parțial amorse. Acest aspect indică faptul că substanța activă a fost eficient dispersată în faza lipidică într-o formă amorfă, ceea ce poate contribui la îmbunătățirea solubilității și biodisponibilității sale. Comparativ, în cazul substanței active în stare pură (analizată ca martor), s-au putut observa vârfuri caracteristice formei cristaline, absența acestora în formulare confirmând încapsularea cu succes și modificarea stării fizice. De asemenea, lipsa unor semnale XRD pentru excipienți sugerează că aceștia se află tot într-o stare dezordonată, compatibilă cu structura flexibilă a transetozomilor. Aceste rezultate susțin ipoteza stabilității structurale a sistemului și pot explica comportamentul îmbunătățit de eliberare al formulării încărcate (Fig. 4).

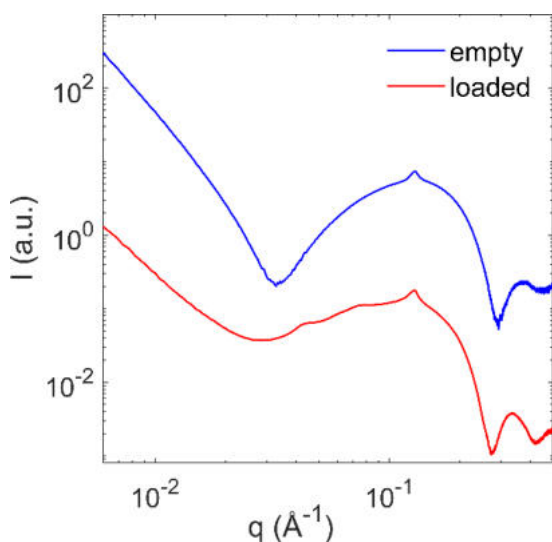


Fig. 4. Diffractograma nanosistemelor lipidice cu și fără canabidiol încorporat.

Pentru a asigura utilizarea în siguranță a formulărilor dezvoltate în aplicații transdermice, este esențială evaluarea biocompatibilității acestora. În acest scop, au fost efectuate mai multe teste *in vitro* pe linii celulare reprezentative pentru țesutul cutanat, în vederea determinării compatibilității sistemelor lipidice propuse cu celulele țintă relevante pentru aplicațiile dermice.

Testul XTT a fost utilizat pentru evaluarea viabilității celulare, fiind un test colorimetric bazat pe activitatea metabolică a celulelor. Acesta implică reducerea sărurilor de tetrazoliu XTT (2,3-bis-(2-metoxi-4-nitro-5-sulfopenil)-2H-tetrazoliu-5-carboxanilid) de către enzimele mitochondriale active din celulele viabile, generând un compus colorat, solubil în mediu, a cărui absorbție poate fi măsurată spectrofotometric. Intensitatea semnalului obținut este direct proporțională cu numărul de celule viabile. Avantajul testului XTT față de testul MTT constă în

faptul că produsul de reacție este solubil, eliminând astfel necesitatea unui pas suplimentar de solubilizare, ceea ce îl face mai rapid și mai ușor de aplicat în experimentele *in vitro*.

Testul LDH (lactat dehidrogenază) a fost aplicat pentru a evalua citotoxicitatea, prin măsurarea enzimei LDH eliberate în mediu ca urmare a deteriorării membranei celulare. Niveluri crescute de LDH în mediu indică afectarea integrității celulare și moarte celulară de tip necrotic.

Testul Live/Dead a permis vizualizarea directă a viabilității celulare prin colorare fluorescentă: celulele viabile sunt marcate cu o fluorescență verde (calceină-AM), iar cele moarte cu roșu (etidiu homodimer), oferind o imagine intuitivă și rapidă a distribuției celulelor vii și moarte după tratament

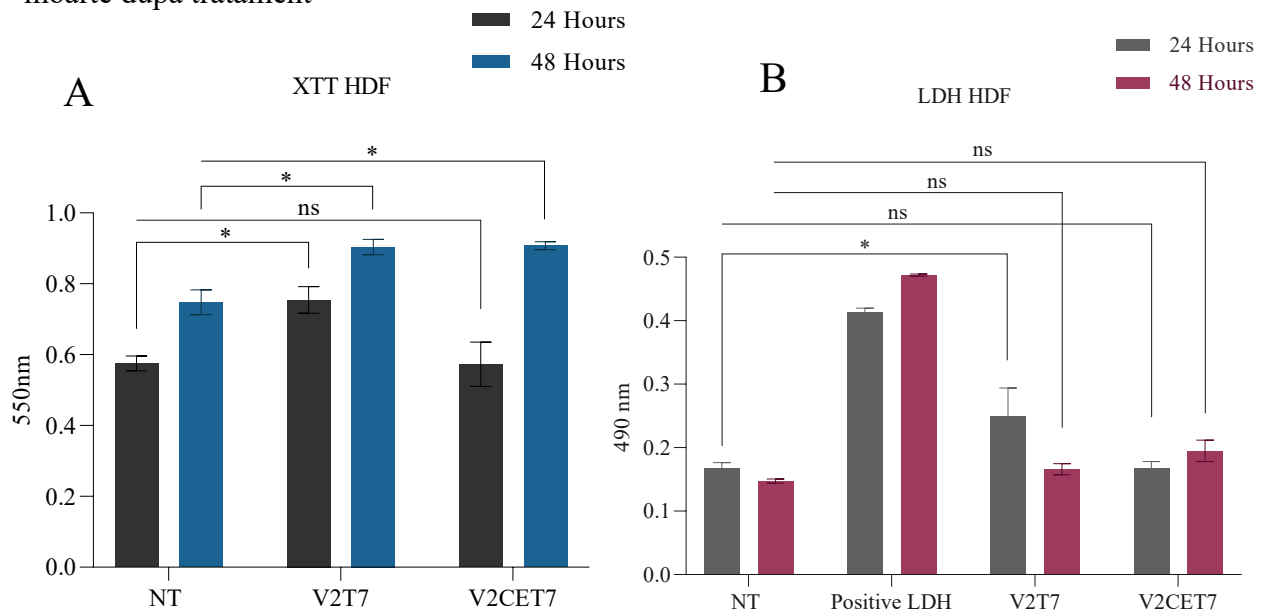


Fig. 5 A, B. Evaluarea biocompatibilității fibroblastelor dermice umane utilizând testele XTT și LDH, la 24 și 48 de ore de contact cu transetozomi neîncărcați V2T7 și transetozomi încărcăți V2CET7 cu canabidiol; NT = celule netratate; LDH pozitiv = celule tratate cu Trixon X 0,1% pentru eliberarea de LDH; * valoare $p < 0,05$ ($n=3$); ns=ne semnificativ statistic.

Biocompatibilitatea a fost evaluată pe fibroblaste dermice umane utilizând testele XTT, LDH și Live/Dead după 24 și 48 de ore de expunere la V2T7 (transetozomi neîncărcați) și V2CET7 (transetozomi încărcăți cu canabidiol și eritromicină). Rezultatele au indicat o viabilitate celulară de peste 90% și o citotoxicitate mai mică de 15%, rămânând în limitele de biocompatibilitate acceptate.

În fig 6 a, b, c sunt prezentate rezultatele testului Live/ Dead. Se poate observa un procent majoritar de celule viabile (verzi), cele moarte (roșii) fiind într-un procent scăzut.

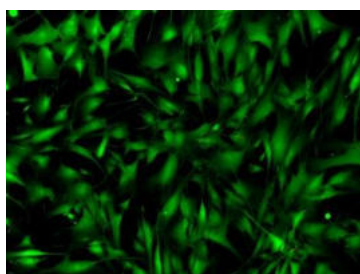


Fig 6. a) Celule viabile HDF fără tratament - 10X

Test Live/Dead folosind calceină și EthD-1

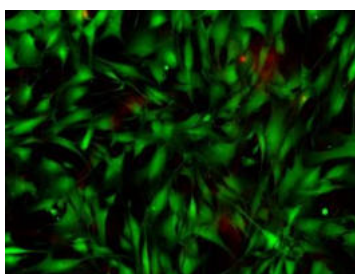


Fig 6 b) Celule HDF tratate cu V2T7 - 10X

Test Live/Dead folosind calceină și EthD-1

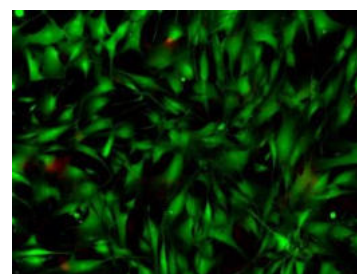


Fig 6 c) Celule HDF tratate cu V2CET7 - 10X

Test Live/Dead folosind calceină și EthD-1

Tabelul 2. Valorile procentelor de viabilitate rezultate în urma testului XTT și LDH aplicat pe celulele HDF tratate cu cele două sisteme lipidice

XTT threshold > 90%	Tested compound	HDF cells viability % compared to NT	
		24 Hours	48 Hours
	V2T7	131.57 ± 11.25	120.97 ± 2.78
	V2CET7	99.31 ± 7.35	121.57 ± 4.16

LDH threshold < 15%	Tested compound	HDF Cells LDH % release compared to NT	
		24 Hours	48 Hours
	V2T7	8.3 ± 0.03	1.9 ± 0.01
	V2CET7	0.1 ± 0.05	4.8 ± 0.02

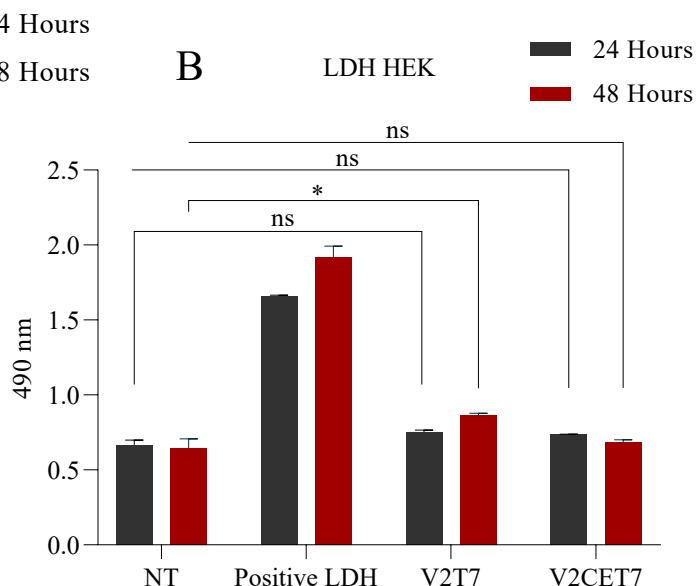
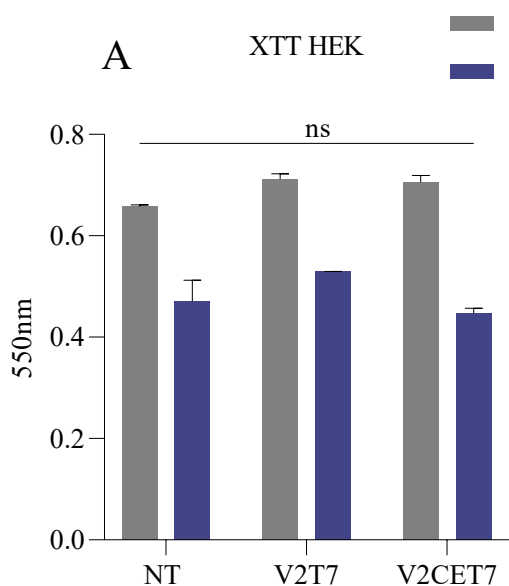


Fig. 7 A, B. Evaluarea biocompatibilității pe keratinocite epiteliale umane utilizând testele XTT și LDH, la 24 și 48 de ore de contact cu transetozomi neîncărcați V2T7 și transetozomi încărcăți V2CET7 cu canabidiol; NT = celule netratate; LDH pozitiv = celule tratate cu Trixon X 0,1% pentru eliberarea de LDH; * valoare p = <0,05 (n=3); ns=ne semnificativ statistic.

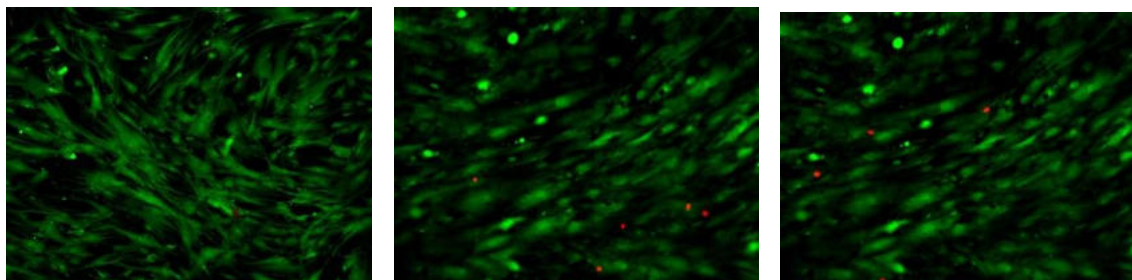


Fig 8. a) Celule viabile HEK fără tratament - 10X

Test Live/Dead folosind calceină și EthD-1

Fig 6 b) Celule HEK tratate cu V2T7 - 10X

Test Live/Dead folosind calceină și EthD-1

Fig 6 c) Celule HEK tratate cu V2CET7 - 10X

Test Live/Dead folosind calceină și EthD-1

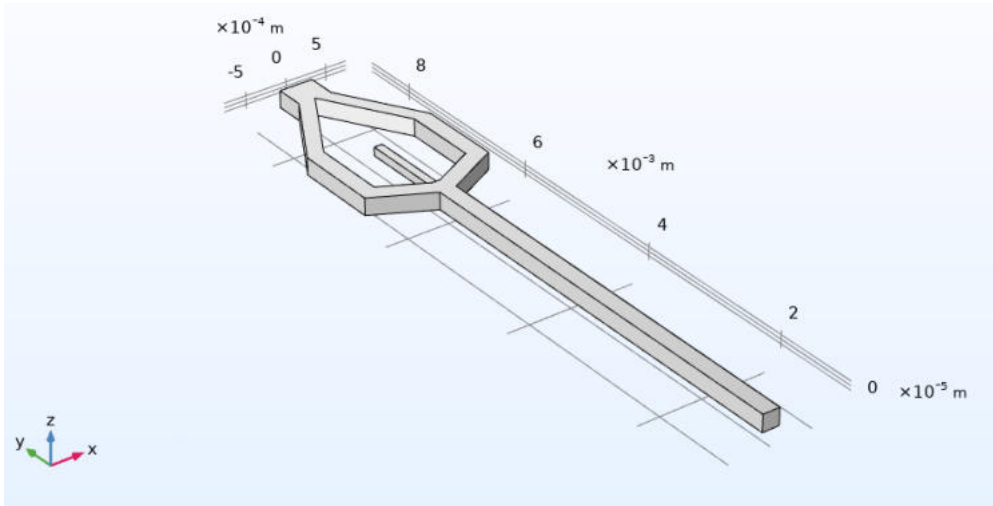
Tabelul 3. Valorile procentelor de viabilitate rezultate în urma testului XTT și LDH aplicat pe celulele HEK tratate cu cele două sisteme lipidice

	Tested compound	HEK Cells Viability % Compared to NT	
		24 Hours	48 Hours
XTT threshold > 90%	V2T7	108.21 ± 1.03	113.31 ± 10.01
	V2CET7	107.28 ± 2.65	95.39 ± 6.12
LDH threshold < 15%	Tested compound	HEK Cells LDH % release compared to NT	
		24 Hours	48 Hours
	V2T7	8.5 ± 0.02	22.2 ± 0.05
	V2CET7	6.9 ± 0.03	4.5 ± 0.05

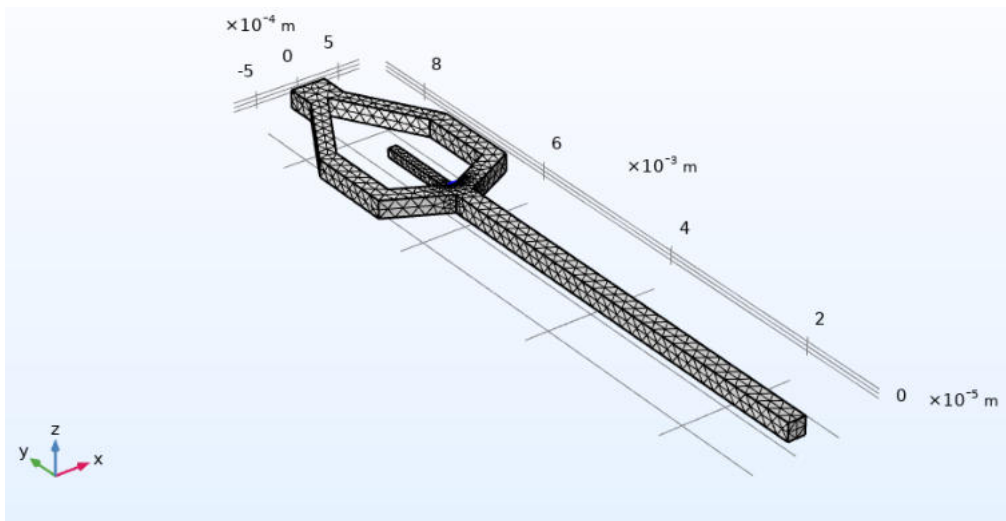
Biocompatibilitatea a fost evaluată și pe keratinocite epiteliale umane. Rezultatele au indicat, de asemenea, o viabilitate celulară de peste 90% și o citotoxicitate sub 15%, rămânând în limitele de biocompatibilitate acceptate.

În concluzie, sistemul V2CET7 a demonstrat o viabilitate celulară de peste 90% atât în fibroblastele dermice umane, cât și în keratinocitele epiteliale, confirmând adecvarea sa pentru aplicații terapeutice transdermice.

În cadrul **Activității 1.4 - Proiectarea și fabricare TEER** (pentru a determina continuitatea pielii) folosind o depunere Cr/Au pe un material flexibil (caprolactamă) – a fost realizată o configurație de dispozitiv de focusare hidrodinamică tridimensională (3D-HF) ca cel din figura de mai jos. Această configurație are scopul de obținere de nano-lipozomi încărcăți cu canabidiol (CBD) relativ repede și în volume relativ mari.



(a)



(b)

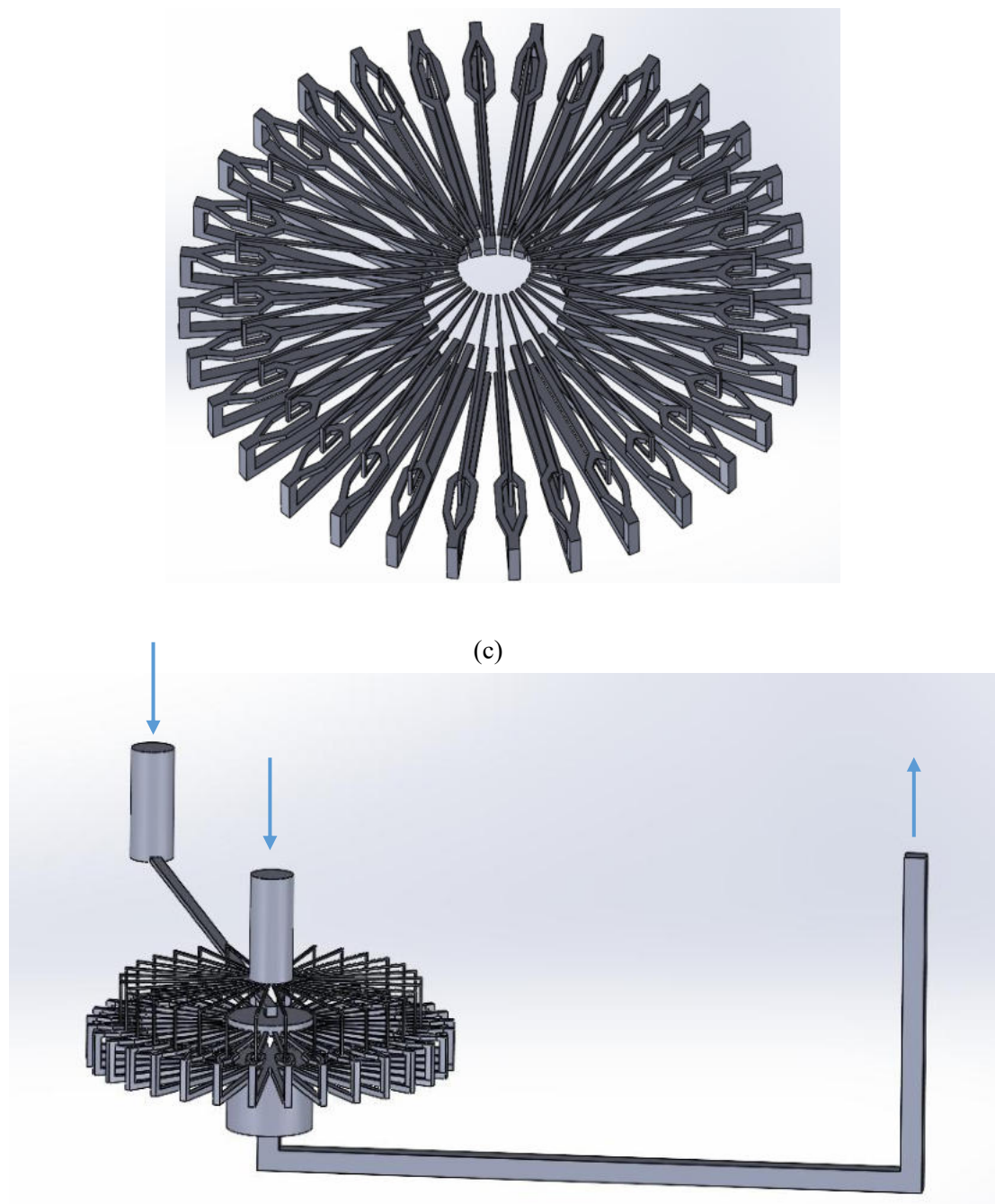


Fig. 9. Configurația de focusare hidrodinamică tri-dimensională propusă pentru a fi integrată într-un dispozitiv de obținerea de nano-lipozomi încărcăți cu canabidiol (CBD). (a) Element microfluidic cu focusare hidrodinamică prin joncțiunea a două fluxuri lichide (aqueuse phase + lipid phase) – dimensiune canal 200 μm . (b) Grila de discretizare a elementului microfluidic realizată în COMSOL Multiphysics pentru simulări CFD. (c) Configurația prin dispunerea circulară cu colectare centrală a produsului lichid central a elementelor microfluidice de focusare hidrodinamică. (d) Circuit microfluidic complet tri-dimensional pentru obținerea de nano-lipozomi încărcăți cu canabidiol (CBD).

Concluzii

În cadrul etapei raportate (01.01.2025 – 30.06.2025), proiectul a înregistrat progrese semnificative în realizarea platformei tip *Skin-on-Chip* pentru testarea *in vitro* a nanoparticulelor. Rezultatele obținute confirmă fezabilitatea utilizării transethוזomilor încărcăți cu canabidiol (CBD) în aplicații de livrare transdermică controlată. Principalele concluzii sunt:

✓ Selectarea și dezvoltarea nanosistemului optim: Transethוזomii au fost identificați drept sistemul cel mai potrivit pentru transportul CBD datorită flexibilității lor și capacității crescute de penetrare cutanată. Metodologia de obținere a fost optimizată folosind tehnica *hydrodynamic flow focusing*, iar caracterizarea acestora a indicat o morfologie stabilă și dimensiuni medii adecvate (150-220 nm).

✓ Incorporarea eficientă a canabidiolului: CBD-ul a fost încorporat cu succes în structura transethוזomilor, fapt confirmat prin analize TEM, DLS și XRD. Starea amorfă a CBD în interiorul nanoparticulelor favorizează solubilitatea și biodisponibilitatea sa crescută.

✓ Biocompatibilitate ridicată: Formulările testate au demonstrat o viabilitate celulară >90% și o citotoxicitate <15% atât pe fibroblaste dermice, cât și pe keratinocite epiteliale umane. Aceste rezultate validează siguranța utilizării transethוזomilor în aplicații transdermice.

✓ Suport tehnologic pentru aplicații terapeutice: Sistemul dezvoltat este promițător pentru terapii topice antiinflamatoare și antimicrobiene, cu potențial de integrare în produse farmaceutice sau dermatocosmetice personalizate.

✓ Activitate științifică susținută: Rezultatele au fost diseminate prin articole în reviste cu factor de impact ridicat și prin participări la conferințe internaționale și naționale, evidențiind recunoașterea contribuției științifice a echipei.

În concluzie, platforma dezvoltată reprezintă un progres major în direcția alternativelor etice și eficiente pentru testarea preclinică a substanțelor bioactive, punând bazele unor modele experimentale robuste cu aplicații transversale în cercetare și industrie.

Diseminarea rezultatelor

1. Articol tip recenzie cu titlul *The good, the bad, and the ugly: skin-on-chip* de către autorii Mina Ghiță-Răileanu, Georgeta-Luminița Gheorghiu, Bianca Tihăuan, Grațiela Grădișteanu Pârcălăbioru, Gabriela Cioca, Florina S. Iliescu, Ciprian Iliescu – în curs de publicare în jurnalul *APL Bioengineering*, **IF 6.02**;

2. Articol tip recenzie cu titlul *Cannabidiol – friend or foe?* de către autorii Bianca – Maria Tihăuan, Onisei Tatiana, Daniel Gună, Walter Sloothberg, Ciprian Iliescu, Mariana – Carmen Chifiriuc – publicat în jurnalul *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **IF 4.3**;

3. Prezentare orală tip poster cu titlul *Beyond the Surface: How the Transdermal Delivery of Cannabidiol Can Unlock New Antimicrobial Sustained Effects* de către autorii Bianca – Maria Tihăuan, Ciprian Iliescu, GrațIELA Grădișteanu Pârcălăbioru, Florina S. Iliescu – prezentată la conferința internațională ESCMID în cadrul secțiunii ”*New antibacterial agents, PK/PD & Stewardship - Drug discovery and new compounds mechanisms of action & spectrum, preclinical data & basic pharmacology (incl drug design, investigational and non-traditional therapeutics)*”, 11.15.05.2025, Viena, Austria;

4. Prezentare orală a lucrării ”*Efecte Antimicrobiene Susținute Ale Combinației Sinergice dintre Canabidiol și Eritromicină*” în cadrul Secțiunii de Biologie, la Conferința Științifică Națională de Primăvară a Academiei Oamenilor de Știință din România, cu tematica „Știința și diplomația culturală – factori ai cooperării internaționale”, 23-24 mai 2024, București, Romania.

5. Prezentare orală a lucrării ”*CBD-loaded deformable lipid vesicles for enhanced antimicrobial therapy against S. epidermidis*” în cadrul celei de-a 4-a ediții a Conferinței Internaționale de Bioinginerie și Știința Polimerilor – BPC, 2-5 iunie 2025, Brașov, România.

6. Articol tip *original research* cu titlul ”*Regenerative Cosmetics Insights: Novel Wound Healing Hydro-Emulsion With CBD Encapsulated Into Lipid Carriers*” de către autorii Bianca Tihăuan, Madalina Axinie, Luminița Măruțescu, Cristina Chircov, Claudiu Filip, GrațIELA Grădișteanu – Pârcălăbioru, Mariana Carmen Chifiriuc – în curs de publicare în jurnalul *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **IF 4.8**.

Surse bibliografice

- [1] R. Seenivasan, P. Halagali, D. Nayak, and V. K. Tippavajhala, “Transethosomes: A Comprehensive Review of Ultra-Deformable Vesicular Systems for Enhanced Transdermal Drug Delivery,” *AAPS PharmSciTech*, vol. 26, no. 1, p. 41, Jan. 2025, doi: 10.1208/S12249-024-03035-X/TABLES/6.
- [2] B. Palmieri, C. Laurino, and M. Vadala, “A therapeutic effect of cbd-enriched ointment in inflammatory skin diseases and cutaneous scars,” *Clin. Ter.*, vol. 170, no. 2, pp. E93–E99, 2019, doi: 10.7417/CT.2019.2116.
- [3] K. Tóth, D. Ádám, T. Bíró, and A. Oláh, “Cannabinoid Signaling in the Skin: Therapeutic Potential of the ‘C(ut)annabinoid’ System,” *Molecules*, vol. 24, no. 5, p. 918, Mar. 2019, doi: 10.3390/molecules24050918.
- [4] R. B. Zurier and S. H. Burstein, “Cannabinoids, inflammation, and fibrosis,” *FASEB J.*, vol. 30, no. 11, pp. 3682–3689, Nov. 2016, doi: 10.1096/fj.201600646R.
- [5] K. R. Hossain, A. Alghalayini, and S. M. Valenzuela, “Current Challenges and Opportunities for Improved Cannabidiol Solubility,” *Int. J. Mol. Sci.* 2023, Vol. 24, Page 14514, vol. 24, no. 19, p. 14514, Sep. 2023, doi: 10.3390/IJMS241914514.
- [6] M. P. Di Bello, E. Bloise, S. E. Mazetto, and G. Mele, “Formulation and Chemical Stability in Aqueous Media of Cannabidiol Embedded in Cardanol-Based Nanovesicles,” *ACS Sustain. Chem. Eng.*, vol. 5, no. 10, pp. 8870–8875, Oct. 2017, doi: 10.1021/ACSSUSCHEMENG.7B01658/ASSET/IMAGES/LARGE/SC-

- 2017-01658W_0004.JPEG.
- [7] Í. M. de M. Ramalho *et al.*, “Current trends on cannabidiol delivery systems: where are we and where are we going?,” *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 18, no. 11, pp. 1577–1587, Nov. 2021, doi: 10.1080/17425247.2021.1952978.
- [8] J. Aparicio-Blanco, I. A. Romero, D. K. Male, K. Slowing, L. García-García, and A. I. Torres-Suárez, “Cannabidiol Enhances the Passage of Lipid Nanocapsules across the Blood-Brain Barrier Both in Vitro and in Vivo,” *Mol. Pharm.*, vol. 16, no. 5, pp. 1999–2010, May 2019, doi: 10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.8B01344/SUPPL_FILE/MP8B01344_SI_004.AVI.