



**Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 22023 – Конкурсна сесия 2022:  
„Оценка на фармакокинетични параметри на двойно самоемулгиращи се  
лекарстводоставящи системи с алендронат натрий за орално приложение“  
Ръководител: Доц. Величка Йорданова Андонова, дф**

Настоящият проект е фокусиран върху разработването и охарактеризирането на перорална лекарстводоставяща система, целяща да подобри оралната бионаличност на алендронат натрий. Предложени са модели на двойно самоемулгираща лекарстводоставяща система (ДСЕЛДС). ДСЕЛДС имат потенциала да увеличат липофилността на много разтворими във вода лекарства, като алендронат натрий. По този начин се увеличава потенциалът на лекарството да преодолее биологичните бариери и да бъде абсорбирано в по-висока степен чрез традиционните механизми на транспорт. ДСЕЛДС имат също и потенциал да благоприятстват абсорбцията посредством стомашно-чревната лимфна система, което допълнително би увеличило бионаличността на алендронат натрий. От своя страна това би довело до намаляване на приложената доза и някои нежелани лекарствени реакции. Обект на изследване на предложените ДСЕЛДС с алендронат натрий следва да е реалното *in vitro* и *in vivo* представяне на моделите. По този начин ще бъде възможно да се проследи кинетиката на освобождаване на лекарството, както и да се проучи поведението и механизмите на абсорбция на лекарството от системите при *in vivo* приложение.

Оптимизирането на ДСЕЛДС с Алендронат Na и разработването на съответна перорална лекарствена форма с подобрен профил на ефикасност и безопасност с потенциално приложение в лечението на остеопороза се очаква да е основният резултат от работата на интердисциплинарния екип от специалисти и изследователи.

**Поетапно се очаква:**

1. Разработване на стабилни и ефективни микро- и наноразмерни двойно самоемулгиращи се лекарстводоставящи системи;
2. Разработване и валидиране на хроматографски метод за анализ на Алендронат Na в различни матрици;
3. Повишаване на познанието за механизмите на пероралната лекарствена абсорбция;
4. Повишаване на познанието по разработването на лекарствени форми с включени микро- и наноразмерни лекарстводоставящи системи;
5. Оптимизиране на технологичните и биофармацевтичните характеристики на получените твърди капсулни лекарствени форми;
6. Доказване на безопасността и ефективността на разработените лекарстводоставящи системи с Алендронат Na – по-добра орална бионаличност,

редуцирани НЛР от страна на СЧТ и, респективно, очаквано по-добър клиничен ефект;

7. Разработване на интердисциплинарен дисертационен труд в областта на технологията на лекарствените форми и биофармация и областта на фармакология, токсикология и фармакотерапия на един асистент от Катедрата по фармацевтични технологии при ФФ на МУ – Варна;
8. Развиване на дълготрайни форми на сътрудничество между катедрите, участници в проекта.

Съставът на подбрания изследователски колектив, включващ специалисти по технология на лекарствата и биофармация, фармакология и фармакокинетика, органична и фармацевтична химия, биохимия и физика и статистика дава възможност да бъдат успешно проведени широкообхватни и задълбочени изследвания за успешно и ефективно реализиране на проектните цели и задачи.

В рамките на проекта бяха успешно разработени и изцяло охарактеризирани два нови, физично и термодинамично стабилни състава на двойно самоемулгиращи се лекарстводоставящи системи (ДСЕЛДС), съдържащи 7% (w/w) алендронат натрий. Съставът PLG 1.1, базиран на фосфатидилхолин, и съставът Smix1 3.0, базиран на полисорбат 80, демонстрираха способност за спонтанно образуване на микроемулсии в условия, симулиращи тези в стомашно-чревния тракт, със среден размер на дисперсната фаза съответно 83.77 nm и 42.14 nm.

Най-значимият постигнат резултат е доказаното *in vivo* повишение на пероралната бионаличност на алендронат натрий. Фармакокинетичните изследвания на животински модел (плъхове Wistar) отчетоха 1.8-кратно увеличение на пероралната бионаличност на алендронат натрий след приложение на състава PLG 1.1 в сравнение с референтна дисперсия. Това се потвърди чрез статистически значимо по-високото количество лекарство, екскретирано в урината, което възлиза на 0.025% от приложената доза за PLG 1.1 срещу 0.012% за контролата.

За прогнозиране на този ефект беше валидиран надежден *in vitro* модел за пермеация, използващ биомиметична PermeaPad® мембрана, чиито резултати добре корелираха с данните от животинските експерименти. Основата за достоверната интерпретация на всички изследвания беше поставена с разработката и валидирането на специфични аналитични методи за количествено определяне на алендронат натрий както в комплексните състави, така и в биологична матрица, като урина.

Постиженията и изводите от проекта бяха ефективно разпространени в научната общност. Те формират основата на успешно защитена дисертационен труд и са представени в редица публикации в реферирани издания, както и чрез участия с доклади и постери на национални и международни конференции.

В заключение, изпълнението на проекта доказва, че стратегията за включване на алендронат натрий в двойно самоемулгиращи се системи, в частност съставът PLG 1.1, е ефективен подход за значително подобряване на пероралната му бионаличност. Това

открытие има ясен приложен потенциал за разработката на по-ефективни перорални терапии при социално значими заболявания като остеопороза.