



Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 18027 – Конкурсна сесия 2018:
„Липидни наночастици – съвременен технологичен подход за включване на хиперфорин с подобрена химична стабилност в лекарствени форми за локално приложение и ускорено заздравяване на рани“
Ръководител: Доц. Величка Йорданова Андонова, дф

Жълтият кантарион (*hypericum perforatum* L. (hypericaceae)) е растение с доказано място в етнофармакологията. Съвременните методи за качествен и количествен анализ доказват съдържание на богата палитра от биологично активни вещества (БАВ), които наред с анксиолитичното и антидепресивно действие, показват антиоксидантно, противовъзпалително, регенеративно, антибактериално и имуностимулиращо действие. Установено е, че основни носители на тези характеристики са съдържащите се БАВ хиперицин и хиперфорин. Доказано е също, че на хиперицин се дължи фоточувствителността и фототоксичността на растителния извлек. Фокусът на настоящото проектно предложение е насочен върху хиперфорин – бициклически полипренилиран ацилфлороглуцинолов дериват, който освен гореспоменатите биологични ефекти, притежава и изразено протективно (uv-vis и ir) действие при локално приложение, а приет перорално не предизвиква фоточувствителност.

Хиперфорин се характеризира с относително ниска стабилност при експозиция на кислород и светлина и със слаба разтворимост във вода. Използването на наноразмерни носители на БАВ може да преодолее тези недостатъци, като твърдите липидни наночастици (SLN) и следващият клас наноразмерни липидни носители (NLC) се отличават с безспорна биосъвместимост, биоразградимост и практически липсваща токсичност.

Целта на настоящия проект е изследване на ранозаздравяващо действие на хиперфорин, извлечен от жълт кантарион и включен в емулгел и бигел (полутвърди лекарствени форми за приложение върху кожата), под формата на SLN и NLC като съвременен подход за химично стабилизиране на БАВ.

Проектното предложение е широкообхватно и с интердисциплинарен характер, като стартира с изолиране на хиперфорин от растителен материал с последващото му стандартизиране, стабилизиране чрез включването му в наночастици, създаване на лекарствени форми (емулгел и бигел) и оценка на ранозаздравяващо действие при приложението им.

Постигнати резултати:

Фокусът на настоящия проект е изследване на ранозаздравяващо действие на хиперфорин, съдържащ се в жълт кантарион. За целта, първоначално е получен екстракт от жълт кантарион, богат на хиперфорин. Фитохимикалът, обаче, се характеризира с много ниска стабилност при експозиция на кислород и светлина. Удачен подход за „защита“ е включването на извлек в подходяща лекарство-доставяща система. С оглед на липофилната природа на хиперфорин, са проучени различни липид-базирани платформи, и като най-подходящи са избрани липидни наночастици. След детайлно изследване на литературата, засягаща липидни наночастици, са изведени и обобщени техните основни характеристики, състав, предимства и недостатъци, методи за получаване и доказани приноси от използването им в лечението на рани.

Разработени са различни модели наноструктурни липидни носители, а тези, показващи благоприятни характеристики, са натоварени с екстракта от жълт кантарион, богат на хиперфорин. Оптималният носител е желиран, за да послужи като хидрофилна фаза на бигел. Приготвени са осем бигела с различно съотношение на хидро- и олеогел (празни и заредени с нанодисперсия). Охарактеризирани са реологично и текстурално, за да се изследва въздействието на съотношението хидрогел към олеогел, както и влиянието на включената нанодисперсия. Терапевтичният потенциал на най-благоприятния състав е оценен *in vivo* върху мъжки плъхове Wistar чрез тест за якост на опън на първично зараснала инцизионна рана. В сравнение с растителен търговски продукт и контролна, нетретирана група, най-високата устойчивост на разкъсване е постигната след приложение на бигела, съдържащ наноенкапсулиран извлек, което доказва неговия превъзходен ранозаздравяващ ефект.

Токсичността на хиперфорин е изследвана *in silico* и *in vivo*. Компютърният анализ прогнозира нисък риск поради неспособност на ацилфлороглуцинола да се свързва с ДНК и/или протеини, но са открити структурни сигнали за кожно дразнене, канцерогенност и мутагенност. За да бъде оценена възможната органна токсичност, са проведени *in vivo* експерименти с плъхове от порода Wistar чрез третиране на ексцизионни рани с бигели, съдържащи „свободен“ и наноенкапсулиран екстракт. Ефектите им след 2-, 7-, 14- и 21-дневно приложение са сравнени с положителна (животни, третирани с търговски билков продукт) и отрицателна (нетретирани плъхове) контроли. Установено е благоприятно влияние на бигелите върху капацитета за „обезвреждане“ на свободни радикали и степента на чернодробно/тъканно увреждане. Обещаващите резултати, получени след приложението на бифазния гел, съдържащ наноенкапсулиран екстракт от жълт кантарион, предполагат, че използваната лекарство-доставяща система може не само ефективно да стабилизира хиперфорин, но и да разгърне неговия цито-/хепатопротективен потенциал.