

Резюме на научните трудове на

гл. ас. Величка Андонова, дф

1. Pankova S, Zhelev I, Peykova L, Papanov S, Ivanov K, Andonova V, Penkov D, Kassarova M, Obreskova D, Petkova E. *Antioxidant against Free Radicals. Public Health and Health Care in Greece and Bulgaria: the Challenge of the Cross-border Collaboration in Times of Financial Crisis*. Athens: Papazissis Publishers, 2011, 2, pp. 335-338, ISBN 978-960-02-2630-0

Резюме. Интересът към участието на свободните радикали в процесите в човешкия организъм значително се увеличава през последните десетилетия. Всички фактори, които могат да намалят или да предпазят от окислително увреждане на биологичните молекули най-общо се разглеждат като антиоксиданти. Настоящото проучване представя спецификата на свободните радикали и антиоксиданти, българските растителни продукти с антиоксидантна активност и възможността за благоприятното им приложение като радиопротектори. Представена е класификация на свободните радикали по различни признаци и отнасяния. Всички окислителни процеси, които водят към модификация на нормалната химическа структура на биологичните молекули и на нормалните функции на биологичните процеси, са опасни за човешкия организъм. Установено е, че синергизъм на антиоксидантната активност има по-силно влияние от отделните антиоксиданти. Балансирането на комбинации от антиоксидантни хранителни субстанции може ефективно да предпази увреждането от свободните радикали и различните състояния, които те причиняват.

- 2. Андонова В, Касърова М. Наночителите в лекарствените форми за очи. Иновативни лекарствени носители. ТЕА Дизайн, София 2015. Стр. 70-107. ISBN 978-954-91660-8-8**

Резюме. Най-често използваните лекарствени форми за очи са капките за очи, които се прилагат локално, върху очната ябълка или в конюнктивалния сак. Те се отличават с редица недостатъци: ниска очна бионаличност, неудобство за пациента поради честите апликации и др. В този аспект са разгледани анатомоморфологичните особености на окото и очната резорбция и пътищата на въвеждане на лекарствените вещества. Разгледани са физиологичните бариери за абсорбция от страна на слъзния филм, корнеата и конюнктивата. Класифицирани са съществуващите съвременни технологични подходи за създаване на поносими и ефективни лекарстводоставящи системи за приложение в окото. Отделено е внимание на микро- и наносистемите като носители на лекарствени вещества, прилагани в окото. Представени са предимствата и недостатъците на микроемулсии, наносуспензии, везикулни системи като липозоми и ниозоми, твърди липидни наночастици, дендримери, циклодекстринови комплекси, контактни лещи, полимерни наночастици и др. Обобщени са технологичните подходи за получаване на наночителите в лекарствени форми за очи с фокус върху използваните полимери и включените лекарствени вещества. Направен е преглед на перспективите за приложение на микро- и наносителите като лекарстводоставяща система в офталмологичните лекарствени форми и са представени съществуващите търговски продукти и патенти. Бъдещите изследвания ще имат за цел разработване на неинвазивни лекарстводоставящи системи, които да осигурят висока терапевтична активност особено срещу застрашаващи зрението заболявания, свързани както с предния, така и със задния очен сегмент.

3. **Andonova V. Synthetic Polymer-Based Nanoparticles: Intelligent Drug Delivery Systems.** In: Boreddy Reddy Ed. *Acrylic Polymers in Healthcare.* InTech, 2017. pp. 101-25. DOI 10.5772/intechopen.69056, ISBN 978-953-51-5509-6.

Резюме: Една от най-обещаващите стратегии за подобряване на бионаличността на лекарствените вещества се основава на асоциирането му с колоидни носители, например полимерни наночастици. Тези наноразмерни носители са стабилни в биологичната среда, предпазват включеното лекарство от химично и ензимно разграждане и са способни да модулират физикохимичните характеристики, освобождаване му и биологичното поведение. Синтетичните полимери притежават уникални свойства поради тяхната химическа структура. Някои от тях се характеризират с мукоадхезивност; други могат да улеснят проникването през тъканите; или в отговор на биологичен стимул да осигурят контролирано освобождаване на лекарственото вещество в целевия орган, тъкани или клетки; и всички те са биосъвместими и гъвкави за модифициране. Синтетичните полимери са подходящи носители на нуклеинови киселини, олигонуклеотиди, ДНК, пептиди и протеини. Тази глава има за цел да разгледа "горещите точки" при проектирането на синтетични полимерни наночастици като интелигентна система за доставяне на лекарствени вещества по отношение на биофармацевтичните предизвикателства във връзка с пътя на тяхното приложение: неинвазивните – перорален, трансдермален, трансмукозен (назален, букален / сублингвален, вагинален, ректален и очен) и инхалационен пътища и инвазивния парентерален път. В работата са разгледани ограниченията и недостатъците на различните пътища на приложение и възможностите, които предлагат полимерните наноразмерни лекарстводоставящи системи за тяхното преодоляване. Във фокус са поставени социално значими заболявания, чието лечение трудно се постига посредством конвенционалните средства и възможностите, които осигуряват полимерните нанотехнологии. Все още не е оценен добре проблемът с евентуалната токсичност и неблагоприятните ефекти на тези лекарствени носители. Разработването и прилагането на стриктни правила за безопасност са необходими, за да се създаде ефективна и безопасна лекарствена форма.

4. **Andonova VY. A New Direction in Ophthalmic Development: Nanoparticle Drug Delivery Systems. *Curr Pharm Des.*, 2016; 22(41):6313-29. ISSN 1873-4286 (Online), ISSN 1381-6128 (Print). doi: 10.2174/1381612822666160813234723, IF 2,611 (2016/2017)**

Резюме. Целта на всяка дозирана форма е да осигури оптимален терапевтичен ефект с минимална доза и с минимални странични ефекти. Това е особено важно за лекарства, които изискват системно приложение, по-високо дозиране и / или показват по-ниска бионаличност. Окоото като анатомична структура е изключително защитен орган. В това отношение осигуряването на оптимална бионаличност в очните тъкани, водеща до желаня терапевтичен ефект представлява голямо предизвикателство. Това е особено вярно за лечението на заболявания, засягащи задния сегмент след локално прилагани лекарствени форми. Използването на нано- и микроносители на лекарствени вещества може да бъде подходящ технологичен подход за осигуряване на висока бионаличност на лекарственото вещество за определен интервал от време на правилното място.

Целта на този обзор е да покаже как нано- и микроносителите на лекарствените вещества могат да разрешат проблемите с доставянето на лекарства в очните тъкани и възможните опасности и нежелани ефекти в зависимост от полимерната природа и пътя на въвеждане в окоото като визуализира бъдещия потенциал на тези носители във фармацевтичната практика. Подробно са разгледани различните наноразмерни носители, изследвани като лекарстводоставящи системи за очно приложение. Специален акцент е поставен върху изследванията върху токсичността по отношение на полимерния носител, свойствата му и пътя на въвеждане, като е направен критичния коментар за оскъдните данни в научната литература по този сериозен въпрос. Очертани са перспективите и съвременните тенденции за повишаване на бионаличността на лекарствените вещества в очните тъкани чрез прилагане на биосъвместими наноносители.

5. **Andonova VY, Peneva PT, Apostolova EG, Dimcheva TD, Peychev ZL, Kassarova MI. Carbopol hydrogel/sorbitan monostearate-almond oil based organogel biphasic formulations: Preparation and characterization of the bigels. Trop J Pharm Res, 2017; 16(7):1455–63. ISSN 1596-5996 (Print), ISSN 1596-9827 (Online). doi: <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v16i7.1>, IF 0,569 (2016)**

Резюме. Бигелите са полутвърда лекарствена форма за приложение върху кожата, която е получена в резултат на комбиниране на хидрогел и олеогел. Целта на тази работа е да се оцени двуфазната система карбополов хидрогел / сорбитан моностеарат-бадемово масло- базиран органогел като носител за полутвърди лекарствени форми за приложение върху кожата. Бигелите са получени при меки технологични условия в отношение хидрогел/органогел 80/20, 70/30 и 60/40 (w/w). Те са охарактеризирани по отношение на стабилност, вискозитет, размазваемост, микроструктура и кожна токсичност. Два от моделите, получени в отношения 80/20 и 70/30, бяха стабилни при условията на междинен тест за стабилност и имаха подобен вискозитет и размазваемост (38.0 ± 1.0 mm и 37.3 ± 0.6 mm, $p > 0.05$). Двата модела се характеризират с бимодално разпределение на частиците по размер и много близки стойности на средния диаметър (0.33 ± 0.05 μm и 2.35 ± 0.44 ; и 0.34 ± 0.04 μm и 2.59 ± 0.21 μm). Моделът, получен в отношение 60/40 се оказва нестабилен при съхранение с прояви на синерезис, който засяга маслената фаза. Резултатите от *in vivo* изследването не показва признаци на кожна токсичност. Като се имат предвид техните свойства, разработените бигели са потенциални полутвърди форми за локално приложение.

6. **Andonova V, Peneva P, Georgiev GS, Toncheva VT, Apostolova E, Peychev Zh, Dimitrova S, Katsarova M, Petrova N, Kassarova M. Ketoprofen-loaded polymer carriers in bigel formulation: an approach to enhancing drug photostability in topical application forms. *Int J Nanomedicine*, 2017; 12:6221-38. ISSN 1178-2013. doi:10.2147/IJN.S140934, IF 4,300 (2016/2017)**

Резюме. Целта на настоящата работа е да се изследва стабилността и биофармацевтичните характеристики на кетопрофен, включен в бигел чрез посредничеството на полимерни наночастици, които са получени по метода на беземулгаторна емулсионна полимеризация на мономерите във водна среда или воден разтвор на биосъвместими и хидрофилни полимери (хитозан, хидроксипропилцелулоза (ХПЦ) и Carbopol). Изследвани са морфологичните характеристики на носителите, *in vitro* освобождаването и фотохимичната стабилност на кетопрофен. Хомополимерният носител, получен в присъствие на ХПЦ (КР-рVAc+НРС) бе оценен като перспективен, с подходящи морфологични характеристики, профил на освобождаване и повишаващ фотостабилността на лекарственото вещество и включен в бигелна основа. Последната е получена при комбинирането на карбополов хидрогел и олеогел на базата на бадемово масло. Бигелът е охарактеризиран по отношение на рН, размазваемост, реологични характеристики и *in vitro* освобождаване на лекарственото вещество. Беше оценена острата кожна токсичност, антиноцицептивна активност, противовъзпалителна активност и антихипералгезични ефекти на приготвения бигел с КР-рVAc+НРС. Моделът КР-рVAc+НРС, самостоятелно или включен в бигелния състав, подобряват фотостабилността на лекарството в сравнение с незащитения кетопрофен. Бигел с КР-рVAc+НРС частици осигурява продължително освобождаване на лекарството и има оптимални реологични параметри. Експериментите *in vivo* с бигела не показват възпаление или дразнене на кожата. Четири часа след приложението му е регистриран добре дефиниран аналгетичен, противовъзпалителен и антихипералгезичен ефект. Моделът КР-рVAc+НРС и бигелът, в който е включена, осигурява повишена фотостабилност и продължително освобождаване на лекарството.

7. **Andonova V, Peneva P. Characterization methods for solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC). *Curr Pharm Des.*, 2017; 23(43):6630-42. ISSN 1873-4286 (Online), ISNN 1381-6128 (Print), doi: 10.2174/1381612823666171115105721, IF 2,611 (2016/2017)**

Резюме. Твърдите липидни наночастици (SLN) наноструктурирани липидни носители (NLC) като следващо поколение изглеждат много обещаваща алтернатива на други колоидни носители, като липозоми, микроемулсии и полимерни наночастици. Те съчетават предимствата на посочените наноносители: могат да подобрят скоростта на разтваряне на лекарственото вещество в биологичните течности, да увеличат абсорбцията на лекарството, да подобрят разпределението му в тъканите на целевия орган, да подобрят бионаличността на лекарството и да осигурят контролираното му освобождаване. SLN и NLC могат да осигурят по-висока стабилност на лекарството, да маскират горчивия му вкус и да намалят ефекта на първото преминаване през черния дроб след перорално приложение. Обаче, тези носители страдат от някои недостатъци като ниска ефективност на включване и нисък процент на включено на лекарството, както и тенденция на желиране. Тази статия има за цел да предостави подробна информация за процеса на охарактеризиране на SLN и NLC, с оглед получаването на ефективна, качествена и безопасна колоидна лекарстводоставяща система с желаните свойства, като се базира на литературни данни, публикувани в периода от 2000 до 2017 г. В статията подробно и задълбочено са описани и дискутирани техники на охарактеризиране по отношение на размер и разпределение по размера на частиците; повърхностна морфология, функционализация и зета потенциал; структура, в зависимост от степента на кристалност, липидната модификация, включването на лекарството и ефективност на включване; освобождаване на лекарството; едновременно съществуване на други нано- и микроструктури; и оценка на токсичността в съответствие с процеса на производство, използваните липиди и повърхностноактивни вещества и начина на приложение. Типичният състав на SLN и NLC изисква цялостен подход за охарактеризиране и задълбочен анализ на резултатите за получаване на лекарстводоставяща система с желаните свойства.

8. Peneva P, Andonova V, Dimcheva T, Kassarova M. **Technological and Biopharmaceutical Characterization of Carbopol-Based Ketoprofen Emulgels.** *Ind. J Pharm. Edu. Res.*, 2018; 52(2):212-7. ISSN 0019-5464. doi:10.5530/ijper.52.2.24. IF 0,25 (2016/2017)

Резюме. Емулгелите налагат своите предимства като полутвърда лекарствена форма за приложение върху кожата. В това проучване е оценено влиянието на различните маслени фази и концентрациите на желиращия агент върху технологичните и биофармацевтичните характеристики на приготвените емулгели. В маслената фаза на емулсиите се използват лек течен парафин (различни концентрации), цетилов алкохол, изопропил миристат и бадемово масло, а Carbopol® 940 (0,5%, 0,75% и 1% w / w концентрации) е използван като желиращ агент за гелната основа. Приготвените емулгели са охарактеризирани по отношение на рН, реологично поведение, размазваемост и *in vitro* освобождаване на кетопрофен. Всички модели са стабилни, бели, полутвърди форми с гладка хомогенна структура и без фазово разделяне. рН на получените емулгели варира от 5,5 до 6,5. Резултатите от реологичните изследвания показват, че увеличаването на концентрацията на Carbopol® 940 води до повишаване на вискозитета на моделите, с характерното за тях псевдопластично течение. Размазваемостта на полутвърдите форми се подобрява чрез намаляване на концентрацията на желиращия агент. Резултатите от *in vitro* проучването показват, че от всички изследвани модели 88,48% - 99,11% от включения кетопрофен се освобождава в рамките на 150 минути, следвайки кинетичния модел на първи порядък. Приготвените емулгели са стабилни по отношение на рН, външен вид и съдържание на лекарствено вещество. Като най-перспективен, с оптимални реологични и биофармацевтични характеристики, се очертава моделът със съдържание на 0,5% Carbopol® 940 и 5% бадемово масло.

9. **Andonova V, Georgiev G, Toncheva V, Petrova N, Karashanova D, Penkov D, Kassarova M. Indomethacin Loading and In Vitro Release Properties from Vinyl Acetate Homo- and Co-Polymer Nanoparticles, Coated with Polyzwitterion and Carbopol® Shells. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2014; 6(1):691-9. ISSN 0975-1491, SJR 1.56 (2014)**

Резюме. Целта на настоящата работа е да се проучи възможността за *in situ* включване на индометацин (ИМС) в наноразмерни полимерни носители и процесите на освобождаване на лекарственото вещество от различните модели. Полимерните наночастици с *in situ* включен ИМС са получени по метода на емулсионна беземулгаторна хомополимеризация на винилацетат (VAc) и съполимеризация на VAc с 3-диметил(метакрилоил)амониев пропансулфонат (DMAPS) във водни разтвори на Carbopol® и поли(3-диметил(метакрилоил)амониев пропансулфонат) (pDMAPS). Получените моделни носители с включено лекарствено вещество са охарактеризирани чрез трансмисионна електронна микроскопия, динамично разсейване на светлината, прахова рентгенова дифракция, инфрачервена и УВ-спектроскопия. Размерите на полимерните наночастици с *in situ* включен ИМС варират в границите 128,10 – 345,1 nm, а индексът на полидисперсност – в границите 0,133 – 0,390. Мономодално разпределение на частиците се наблюдава при необвитите хомо- и съполимерни наночастици, а бимодално – при обвитите с pDMAPS и Cbr модели. *In vitro* изследване на освобождаването на ИМС от носителите показва, че освобождаването следва кинетика от първи порядък, но степента на освобождаване е различна в зависимост от полимерния носител. С най-висока скорост и степен на освобождаване се характеризира съполимерът (ИМС-p(VAc-co-DMAPS)), докато хомополимерът обвит с Carbopol® показва най-забавено освобождаване. Получените резултати доказват възможността за получаване на pVAc и p(VAc-co-DMAPS) наночастици, с *in situ* включен ИМС по метода на беземулгаторна хомо- и съполимеризация и демонстрират ролята на природата на полимера и състава на полимерната частица (полимерното ядро и обвивката) върху контрола на скоростта и степента на освобождаване на лекарственото вещество.

10. Andonova V, Zagorchev P, Katsarov P, Kassarova M. Eye drops with nanoparticles as drug delivery systems. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2015; 7(2):431-5. ISSN 0975-1491, SJR 0.55 (2015)

Резюме. Целта на настоящото проучване е изследване и охарактеризиране на капки за очи с включени поли(винилацетатни) наночастици с индометацин (ИМС).

Полимерните наноносители са получени чрез беземулгаторна радикалова хомополимеризация на винилацетатни мономерни във вода и в 0,5% разтвор на Carbopol®. Така получените наночастици с индометацин (ИМС-pVAc) са включени в капки за очи. Хидроксипропилметил целулоза (ХПМЦ) в различни концентрации е използвана за повишаване вискозитета на моделните капки за очи. Изследвани са реологичните характеристики, повърхностното напрежение, очната поносимост чрез *in vitro* НЕТ-САМ тест (hen's egg test-chorioallantoic membrane) и освобождаването на лекарственото вещество от моделните носители.

Изследването на реологичните характеристики и повърхностното напрежение на разтворите на ХПМЦ показва, че ХПМЦ в изследваните концентрации (0,25, 0,50 и 1,0%) е подходящо помощно вещество за увеличаване на вискозитета на капките за очи с ИМС-pVAc наночастици. *In vitro* изследване на освобождаването на ИМС от очните капки сочи, че лекарственото вещество се освобождава по механизма на първи порядък, а вискозитетповишаващото помощно вещество ХПМЦ променя само скоростта и степента на освобождаване. В рамките на изследването (24 часа) само обвитият с Carbopol® модел достига почти 100% освободено лекарствено вещество във фосфатно-фосфатен буфер при рН 7.4. Не е установено очно дразнене от страна на ИМС-pVAc наночастиците в рамките на 5 минути според *in vitro* НЕТ-САМ теста, противно на изследването със субстанция ИМС.

Получените резултати доказват възможността за получаване на капки за очи с ИМС-pVAc наночастици и дават основание за продължаване на изследванията в това направление.

11. Penkov D, Dimitrova S, Andonova V, Milieva E, Murdjeva M, Stanimirova I, Draganov M, Kassarova M. **Biological Activity of Bulgarian Folia Betulae Dry Extract.** *Int J Pharm Pharm Sci*, 2015; 7(7):289-94. ISSN 0975-1491, SJR 0.55 (2015)

Резюме. Листата от бреза съдържат богат комплекс от биологично активни вещества: флавоноиди, танини, терпени, гликозиди, етерични масла. Те проявяват различни ефекти, като диуретичен, противовъзпалителен, антимикробен и др., които определят и терапевтичната употреба на екстракта. Целта на настоящото проучване е да се изследва биологичната активност на сух екстракт от листа на бреза. Екстракти от листата на бреза са получени чрез методите на мацерация и перколация при извличител водно-етанолни смеси в различни концентрации и при вариране на температурния режим. Изследвано е влиянието на технологичните фактори върху съдържанието на биологично активни вещества. С помощта на високоефективна течна хроматография е направено фитохимично охарактеризиране на екстрактите спрямо флавоноиди (рутин и кверцетин) и терпени (бетулин и бетулинова киселина). Моделният екстракт с оптимално съдържание на БАВ е избран за последващо *in vitro* изследване на биологичната активност. Проведено е *in vitro* изпитване на антимикробната активност върху бактериални изолати – *S. aureus*, *E. coli* и *C. albicans*. Изследвана е физиологичната активност с помощта на *in vitro* тест с гладки мускулни ивици. Влиянието на екстракта върху клетъчната морфология, пролиферация и виталност е изследвана върху миша лимфомна клетъчна линия *L5178Y* и безсерумната клетъчна линия *McCoy-Plovdiv*. Сухият екстракт от листа на бреза показва дозо-зависим антибактериален ефект. Бактерицидният ефект срещу *S. aureus* е по-силно изразен в сравнение с този срещу *E. coli*. Резултатите показват, че добавянето на екстракта води до стимулиращ ефект върху мускулния контрактилитет. Екстрактът показва биологична активност, която се изразява в изменение на клетъчната морфология, пролиферация и виталност, и инициране на апоптоза.

12. **Andonova V, Georgiev G, Dimitrova S, Katsarova M, Kassarova M. Characterization, In Vitro Evaluation and Stability Studies of Indomethacin-Loaded Polyzwitterionic Copolymer Nanoparticles. *Int J Drug Del Tech*, 2015; 5(3);89-97. ISSN 0975-4415, SJR 0.159 (2015)**

Резюме. Целта на настоящата работа е да се изследва влиянието на природата на мономерите и количествения им състав в реакционната система индометацин / винил ацетат / 3-диметил (метакрилоилоксиетил) амонопропил сулфонат (IMC / VAc / DMAPS) върху характеристиките на полимерните латекси с *in situ* включен IMC, кинетиката на освобождаване и стабилността на лекарственото вещество. Полимерните наночастици с IMC са получени чрез емулсионна радикалова съполимеризация на VAc и DMAPS мономерни в отсъствие на емулгатор в присъствие на IMC. За охарактеризирането на получените наноносители е използвана трансмисионна електронна микроскопия, инфрачервена спектрофотометрия с Фурие-трансформация. Високо ефективна течна хроматография и UV-VIS спектроскопски анализ бяха използвани за количествено определяне на лекарственото вещество, процесите на *in vitro* освобождаването и изследването за стабилност. Получен е висок добив от 90-96% при различните наноносители. Те притежават сферична форма с диаметър от 100-900 nm и дзета потенциал в границите от -3,25 mV до -20,3 mV. Мономодално и бимодално разпределение на наночастиците се наблюдава в зависимост от вида на мономера в реакционната система. Те също влияят и на процесите на натоварване и освобождаване на лекарственото вещество. Индометацин се освобождава по кинетиката на реакция от първи порядък. Видът и съставът на мономерите в реакционната система IMC/VAc/DMAPS са ефективните фактори за включването на индометацин, а също така и върху процесите на освобождаването му, но не повлияват кинетичния модел на освобождаването на лекарственото вещество. Изследванията за стабилност показват стабилизиращата роля на полимерния носител върху *in situ* включения индометацин.

- 13. Andonova V, Georgiev G, Toncheva V, Karashanova D, Katsarov P, Kassarova M. Carbopol® and Chitosan Coated Nanoparticles with In-Situ Loaded Indomethacin. American Journal of PharmTech Research, 2014; 4(1):664-78. ISSN 2249-3387**

Резюме. Наночастиците с индометацин (ИМС) са получени чрез беземулгаторна емулсионна радикалова полимеризация на винилацетат (VAc) в присъствие на лекарственото вещество във воден разтвор на Carbopol® (Cbp) или хитозан (CH). Целта на проучването е да се изследва влиянието на природата и количеството на добавения към реакционната система полимер (Cbp или CH) върху включването на индометацин и процеса на освобождаване, с оглед на бъдещо разработване на лекарствени форми за очи. CH е избран като катионен полизахарид, а Cbp като анионен омрежен полимер. Трансмисионна електронна микроскопия и динамично разсейване на светлината са използвани респективно за установяване морфологията и определяне на средния размер на частиците, който е от 178.20 nm до 297.90 nm. Мономодално разпределение на частиците по големина се наблюдава при обвитите с хитозан наночастици, а при моделите, получени в присъствие на Cbp – бимодално като индексът на полидесперсност за различните модели е от 0.149 до 0.339. Инфрачервената спектроскопия показва, че при използваните носители на ИМС наблюдаваме наличие на физична смес с образуване на слаби водородни връзки между полимера и лекарственото вещество. UV-vis спектроскопия е използвана за количествено определяне на включения в полимерния носител ИМС и неговото *in vitro* освобождаване. Резултатите показват, че освобождаването на индометацин от изследваните модели следва кинетичния модел на първи порядък. Полимерната обвивка (Cbp или CH) около поливинилацетатното ядро оказва влияние върху скоростта и степента на лекарствено освобождаване.

14. Andonova V, Draganov M, Feodorova Y, Georgiev G, Kassarova M. Biological Activity of Indomethacin-Loaded Nanoparticles. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 2015; 4(1):85-101. ISSN 2277-7105

Резюме. Противовъзпалителните и аналгетични свойства на индометацин (ИМС) са добре познати. В литературата има данни, че той редуцира пролиферацията и индуцира апоптоза при някои туморни клетъчни линии. Целта на настоящата работа бе да изследваме биологичната активност на ИМС и поливинилацетатни наночастици с включен индометацин (ИМС-pVAc) по отношение на три клетъчни линии: безсерумна клетъчна линия *McCoу-Plovdiv*, миши лимфом *L5178Y* и ретинобластомна клетъчна линия *WERI-Rb-1*. Третирането с ИМС-pVAc предизвиква морфологични промени при безсерумната клетъчна линия *McCoу-Plovdiv* и мишите лимфомни клетки *L5178Y* в резултат на индуцира апоптаза.

Резултатите показват, че мишите лимфомни клетки са по-чувствителни при третиране с ИМС в сравнение с безсерумната линия, вероятно поради различната физиология на туморните клетки и два пъти по-краткото време за развитие. И при двете клетъчни линии се наблюдава дозозависим и времезависим ефект спрямо третирането с ИМС. Бе установено, че третирането с ИМС-pVAc води до по-висока смъртност на клетките в сравнение с разтвор на ИМС, което вероятно се дължи на удълженото освобождаване на лекарственото вещество от полимерния носител. Поливинилацетатните частици без включен ИМС са биосъвместими по отношение на третираните клетъчни линии и не повлияват пролиферацията и нормалното развитие на клетките *in vitro*.

15. Andonova V, Peneva P, Penkov D, Katsarov P, Kassarova M. “For” and “Against” the Use of Nanostructures in Cosmetic Products. *Science & Technologies*, 2013; Medicine 3(1):41-5. ISSN 1314-4111

Резюме. Нанотехнологията е модерно направление на съвременната наука, което се занимава с проектиране, охарактеризиране, получаване и приложение на системи и структури с размери до 100 nm. Те намират широко приложение в много области – от електроника до медицина и фармация.

През последните години се обособява направление под наименованието нанокозметика. Много водещи компании в производството на козметика използват нанотехнологиите за постигане на по-добра пенетрация и продължителен ефект върху кожата на своите продукти, за повишаване на UV-защитата на кожата и за предпазване от неблагоприятните въздействия на околната среда. Най-често използваните наноструктури са: липозоми, микроемулсии, нанокристали, ниозоми, твърди липидни наночастици и наноструктурни липидни носители, дендримери, златни и сребърни наночастици, микронизирани ZnO и TiO₂ и др. Широкото навлизане на наносистемите в производството на козметични продукти води до необходимостта да се оцени тяхното въздействие върху човешкото тяло и околната среда.

Настоящата обзорна статия има за цел да разгледа различни наноструктури, техните характеристики и функции, възможните рискове за човешкия организъм, когато са включени в различни козметични продукти, предназначени за прилагане върху кожата, косата и ноктите. Стабилността на тези структури, постигането на еднакви размери и форма, контролът върху освобождаването на веществата, включени в тях и поведението им в човешкия организъм са някои от основните проблеми, които трябва да бъдат решени преди наноструктурите да навлязат масово в козметичната индустрия, след стриктно спазване на нормативните изисквания свързани с тях.

16. Pilicheva B, Andonova V, Peneva P, Kassarova M. Novel Nasal Drug Delivery Systems – Current Status on Global and Bulgarian Pharmaceutical Market. *Science & Technologies*, 2014; *Medicine* 4(1):12-6. I SNN 1314-4111

Резюме. В последните десетилетия, включването на лекарствените вещества в иновативни лекарстводоставящи системи и прилагането им чрез алтернативните пътища на въвеждане е поставено във фокуса на фармацевтичните изследвания. Назалният път е неинвазивен и широко използван за въвеждане на ваксини, хормони, пептиди и други вещества със системно действие, позволявайки избягване на чернодробния "first pass" ефект, съпътстващ пероралното приложение. Той е особено подходящ за лекарствени вещества с понижена абсорбция, нестабилни или с бърза биотрансформация в гастроинтестиналния тракт. Проучванията върху различни иновативни лекарстводоставящи системи потвърждават потенциала им в удължаване жизнения цикъл както на добре познати вещества, така и на нови молекули, които страдат от малка разтворимост във вода, лоша проницаемост през биологичните мембрани или са нестабилни при физиологични условия.

В настоящата работа е обсъдено мястото на назалните лекарстводоставящи системи на световния и на българския фармацевтичен пазар, с фокус върху иновативните терапевтични системи.

- 17. Penkov D, Andonova V, Kostadinov I, Delev D, Georgieva M, Kostadinova I, Dimitrova S, Kassarova M. Study on Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of Total Extract of *Geranium Sanguineum*, *Astragalus Glycyphyllos*, *Erodium Cicutarium* and *Vincetoxicum Officinale*. *Science & Technologies*, 2014; *Medicine* 4(1):50-4. ISSN 1314-4111**

Резюме. Целта на настоящето изследване е да се получи и стандартизира сух екстракт от *Geranium Sanguineum* (Geraniaceae), *Astragalus Glycyphyllos* (Fabaceae), *Erodium Cicutarium* (Geraniaceae) и *Vincetoxicum officinale* (Arosynaceae). Приготвените екстракти съдържат равни количества от растителните дроги. Използвани са различни методи и извличатели за тяхното получаване. Готовите извлеци са стандартизирани по отношение на флавоногликозидите Quercetin и Rutin и танини – Pyrogallol – посредством разработен HPLC метод. На базата на резултатите от фитохимичното проучване са получени сухи екстракти и с два от тях, които се отличават с най-високо съдържание на биологично активни вещества, е проведено изпитване за остра токсичност. Изследванията показват, че при перорално приложение екстрактите са практически нетоксични (10 g/kg т. м.).

Получените екстракти с най-високо съдържание на биологично активни вещества са използвани за изследване противовъзпалителното, болкоуспокояващото и седативното им действие. За противовъзпалителния ефект е приложен методът за въвеждане на карагенан и предизвикване на оток на задната лапа на плъх. За аналгетичния ефект са използвани ноцицептивни тестове – тест „гореща плоча” (метод на Woolfe & McDonald) и „Randall – Selitto” тест. Тестовите са приложени при остро и хронично третиране. И двата екстракта показват аналгетичен ефект само при хронично приложение, не се отличават с противовъзпалителен ефект, а аналгетичен ефект се наблюдава и срещу термичното дразнене, след хронично приложение.

18. Peneva P, Andonova V, Pilicheva B, Kassarova M. In Vitro Survey of Ketoprofen Release from Emulgels. *Science & Technologies*, 2014; *Medicine* 4(1):118-21. ISSN 1314-4111

Резюме. През последните години интересът към емулгелите като лекарствена форма за доставка на хидрофобни лекарствени вещества през кожата значително нараства. Те се състоят от емулсия, която е включена в гелна основа. Прибавянето на желиращ агент към водната фаза на емулсията я превръща в емулгел и води до нейното стабилизиране.

Целта на настоящата работа е *in vitro* изследване на процесите на освобождаване на кетопрофен (КР), включен в емулгел за приложение върху кожата. КР (2-(3-benzoylphenyl-propionic acid)) е нестероидно противовъзпалително лекарствено вещество, което притежава разпределителен коефициент, ниско молекулно тегло и висока проникваемост, подходящи за включването му полутвърда лекарствена форма за приложение върху кожата. Изследвани са модели емулгели с различно количество маслена фаза – 5%, 6%, 7,5% лек течен парафин (Light Liquid Paraffin, LLP), а като желиращ агент е използван Carbopol 940®. Проучено е влиянието на количеството на маслената фаза върху *in vitro* освобождаването на КР от моделите.

Разработените от нас модели емулгел с кетопрофен са с отличен външен вид, консистенция и хомогенност. Не се наблюдава разделяне на фазите. рН на получените модели е в границите 6,0 – 6,5. Беше установено, че с повишаване на концентрацията на маслената фаза се увеличава количеството освободен КР от емулгела. Най-подходящата концентрация на LLP е 7,5%.

19. Andonova V, Pilicheva B, Peneva P, Penkov D. Screening Methods for Detection of Salinomycin. *Science & Technologies*, 2014; *Medicine* 4(1):156-60. ISSN 1314-4111

Резюме. Салиномицин е карбоксилен полиетерен йонофор, изолиран от *Streptomyces albus*, който е широко използван като антибиотик в селското стопанство за предотвратяване на кокцидиоза при домашни птици. Неговото предозирание или употреба при нецелесъобразни животински видове може да доведе до тежка интоксикация. Наскоро бяха установени някои потенциални за човешкия организъм фармакологични ефекти. Оказа се, че той може да бъде ефективен инхибитор на протеин 1 на множествената лекарствена резистентност и да индуцира апоптоза в клетки, които са резистентни към лекарства или към апоптоза. Като полиетерен йонофор, салиномицин би бил фармакологично активен при физиологични процеси, които са чувствителни към нарушаване на йонния транспорт (напр. сърдечни процеси и такива в нервната система). В това отношение, количественото определяне на салиномицин и неговите метаболити в биологичните флуиди и тъкани на живото тяло (кръв, лимфа, тъкан), в хранителни продукти (мляко, месо, яйца) и в някои естествени елементи (почви, утайки, торове, растителни видове и др.) е от съществено значение за човешкото здраве и околната среда. В статията е акцентирано върху методите за определяне на салиномицин, като те са класифицирани според принципа на детекция и според степента на количествено определяне. Тестовете за ежедневен рутинен анализ трябва да бъдат бързи, лесни, точни и евтини. Използваните досега методи за определяне на салиномицин в животинските тъкани и хранителни продукти са трудоемки, отнемат много време и са скъпи. В това отношение, те не са достатъчно подходящи за всекидневен рутинен анализ. Като се има предвид, че употребата на салиномицин като добавка във фуражите за домашни птици ще продължи, търсенето и разработването на изключително точни, прецизни и евтини тестове за гарантиране на безопасността на хората е от решаващо значение, особено като се имат предвид изследванията върху възможните фармакологични ефекти върху човешкия организъм.

20. Zahariev N, Andonova V, Penkov D, Kassarova M. Silver Nanoparticles: Morphology, Administration and Health Risks. *Science & Technologies, 2016; VI(1): Medical Biology Studies, Clinical Studies, Social Medicine And Health Care:80-6. ISSN 1314-4111*

Резюме. В последните десетилетия изследванията върху приложението на нано- и микроносители на лекарствени вещества значително нарастват. Сребърните наночастици (Ag-NPs) с техните противогъбични, антимикробни и антисептични свойства, представляват особен интерес за фармацевтичната индустрия. Няколко изследвания показват, че освен ползите, които Ag-NPs могат да предложат, те биха могли да проявят токсични ефекти. Тежестта на тези нежелани реакции и токсичност обикновено зависи от пътя на прилагане на Ag-NPs, тяхната морфология, приложената доза и продължителността на третиране. Също така, от огромно значение е екологичната страна на въпроса за тяхното производство.

Целта на тази работа е да се направи оценка на полза – риск от използването на Ag-NPs във фармацевтичната практика. В статията е акцентирано на механизма на действие на Ag-NPs и възможните токсични ефекти в зависимост от пътя им на въвеждане. Дори от малкия брой цитирани изследвания в тази област е видно, че използването на тези носители трябва да става предпазливо с оглед комбиниране на ползите, които те могат да предоставят като наноразмерни структури и минимизиране на нежеланите реакции, които в същото време могат да причинят. Тези негативни последици са резултат от техните размери, форма, повърхностна морфология, присъствието на функционални групи, каква част е йонизирана и дозирането на частиците и пътя на приложение. Специфични изследвания са необходими по отношение на дозата, използвана за определен период и начин на приложение. Трябва да се обърне внимание не само на острата токсичност, но и на продължително задържане в биологичните течности и на потенциалната дългосрочна токсичност.

21. Fortunov S, Peneva P, Andonova V, Kassarova M. Toxicity Assessment of Drug Delivery Nanocarriers. *Science & Technologies*, 2016; VI(1): Medical Biology Studies, Clinical Studies, Social Medicine And Health Care:262-6. ISSN 1314-4111

Резюме. Нанотехнологиите са перспективно направление в съвременната наука. През последните десетилетия са разработени и охарактеризирани различни видове наночастици, някои от които са предназначени да бъдат използват в медицината, козметичната, химическата промишленост и др. Във фармацевтичната индустрия наночастиците се използват за насочено доставяне и контролирано освобождаване на лекарствени вещества, повишаване на химичната стабилност на биологично активните вещества и т.н. Съвсем правилно възниква въпросът за тяхната ефективност и безопасност при тяхното целенасочено използване за лечение на различни заболявания. За налагане на тенденцията за намаляване на броя на експерименталните животни в различни научни експерименти и в контекста на концепцията за трите "R" (замествания, усъвършенстване, намаляване на лабораторни животни) се използват различни клетъчни линии и животински клетъчни култури. Въпреки бързия темп на развитие на този отрасъл на фармацевтичната промишленост, все още няма установена референция за определяне на токсичността на наночастиците като лекарстводоставяща система или други негативни последици за човешкото здраве, като например определена клетъчна или тъканна култура при *in vitro* изследвания, режим на дозиране и времетраене на третирането и т.н. Настоящата работа има за цел критичен анализ на най-често прилаганите *in vitro* методи за изследване на токсичността на наноносителите като лекарстводоставяща система. В работата е акцентирано върху определяне на нанотоксичност на базата на оценка на оксидативения стрес, използването на цветни тестове за оценка на клетъчна смърт, определяне нивото на отделени проинфламаторни цитокини, клоногенно изследване и използването на тестове за детекция на програмирана клетъчна смърт (апоптоза).

22. Andonova V, Garlapati CS. A new Empirical Model to Correlate the Solubility of Penicillin G and Penicillin V in Supercritical Carbon Dioxide. Journal of Applied Science and Engineering Methodologies, 2016; 2(1):220-3. ISSN 2395-5341

Резюме. Въглеродният диоксид (ScCO_2) намира най-широко приложение като суперкритичен флуид във фармацевтичната практика поради атрактивните му свойства. За корелация на разтворимостта на веществата при различни условия често се използват полу-емпирични или емпирични модели, които се базират на уравнението на състоянието (EOS). Тези модели изискват параметри като критично налягане, критична температура, ацентричен фактор, моларен обем и налягане на парите на разтвореното вещество. В повечето случаи тази информация не е налична за лекарствените вещества и се използват методите на групов принос, които позволяват предсказване и оценка на термодинамичните и други свойства, базирайки се на молекулната структура на веществото. За съжаление, този подход може да доведе до сериозни грешки в оценка на физикохимичните свойства на веществото. За това полуемпирични и емпирични модели често се използват за корелация на разтворимостта на твърдите вещества. Моделът, често използван в литературата, е този на Chrastil, който се основава на концепцията за образуване на солватен комплекс между органичното разтворено вещество и молекулите на разтворителя. По-късно, този модел е коригиран по отношение на съгласуваност на размерите от Мадрас и Гарлапати и е известен като „модел на трите параметъра“. Експерименталното изследване на разтворимостта на Penicillin G е направено от M. D. Gordillo и съавтори през 1999 г. и разтворимостта на Penicillin V е изследвана от М. Ко и съавтори през 1991 г. Проучванията по разтворимостта на тези лекарствени вещества с модела на трите параметъра не е било много успешно. Основната цел на това изследване е да предложи нов модел за корелация на разтворимостта на Penicillin G и Penicillin V в ScCO_2 с минимален брой регулируеми параметри и висока точност, използвайки литературни данни за експерименталната разтворимост на двете лекарствени вещества в ScCO_2 при различни условия (температура и налягане) и прилагайки анализ, базиран на степените на свобода. Тази идея може да бъде разширена към модел с повече параметри.

23. Andonova V, Garlapati CS. Supercritical Fluid Technology: A Promising Approach for Preparation of nano-scale Drug Delivery Systems. Journal of Applied Science and Engineering Methodologies, 2016; 2(1):239-42. ISSN 2395-5341

Резюме: Различни технологични подходи се прилагат за получаване на наночастици с цел подобряване на стабилността на лекарствените вещества и предпазване от неблагоприятното въздействие на околната среда (хидролиза, ензимно разграждане и т.н.) и за подобряване на разтварянето и бионаличността им. Обикновено се използват конвенционални методи като смилане, разпрашително сушене, полимеризация, коацервация, лиофилизация и т.н., но тези техники имат някои недостатъци. Осигуряването на контрол върху размера на частиците, на разпределението на частиците по размер и натоварването с лекарствено вещество по време на технологичния процес са основните предизвикателства. Тези характеристики на частиците оказват огромно въздействие върху разтварянето и бионаличността на използваното лекарство. Освен това, цитираните традиционни технологии са много скъпи по отношение на материали, време и енергия. Технологиите, базирани на използване на суперкритични флуиди биха могли да спестят време и енергия и да осигурят меки условия за получаване на лекарстводоставящи системи, особено тези, използващи суперкритичен въглероден диоксид (ScCO₂). Този мини-преглед има за цел да подчертае предимствата на технологиите, базирани на суперкритични флуиди и да подчертае ползите от тяхното използване в сравнение с конвенционалните методи, без да има претенциите да се отнася до всички известни методи, прилагани вече в практиката.

24. Andonova V, Garlapati CS. Rise Time Calculations of a Single Air Bubble under the Influence of Gravity in a Pool of Water. *Journal of Applied Science and Engineering Methodologies*, 2016; 2(3):426-34. ISSN 2395-5341

Резюме: Масовият трансфер между газ и течност е от значителен интерес за производствените процеси. Установено е, че ако газът е в контакт с течността под формата на мехурчета, се осигурява по-добър масов трансфер. Обикновено размерът на тези мехурчета варира в широки граници – от няколко микрометра до милиметри. Освен това, междуфазовата повърхност на мехурчетата, естеството и степента на дисперсност на единия флуид в друг влияе на скоростта на масовия трансфер. В апаратите, където протича този процес, обикновено тези газообразни мехурчета агрегират и се сливат, а не се наблюдават отделни малки такива. Разбирането на хидродинамиката на единичното газообразно мехурче дава важна представа и често служи като полезна отправна точка за предприемане на модификационни приложения, включващи балонни рояци. За даден тип контактор газ-течност, познаването на скоростта на свободно издишване на балончетата дава оценка на средното време на престой на газовата фаза. От своя страна това е важно за конструкцията и оборудването на контактора и дава мотивацията да се направят изчисления за време на нарастване на балончетата и параметрите, които засягат хидродинамиката на балона. В тази работа е илюстрирано влиянието на началния диаметър на мехурчетата, главата на течността и повърхностното напрежение върху изчисленията на времето на нарастване за въздушен мехур във вода, като се използва фактор на разширяване на мехурчетата. Освен това е показано, че по-малките въздушни мехурчета са силно повлияни от повърхностното напрежение. За разлика от въздушните мехурчета в течна глава, ако първоначалният размер е по-голям от 0,1 mm, информацията, необходима за изчисляването на времето на нарастване, е свързана само с течната глава. Важно е да се отбележи, че направените изчисления се отнасят до газове, които не се разтварят в течността.

- 25. Андонова В, Пенева П, Пиличева Б, Касърва М. Течна лекарствена форма за педиатричната практика, съдържаща Парацетамол и Витамин Е. *Scientific Research of the Union of Scientists Plovdiv, Series B. Natural Sciences and Humanities*, Vol. XII, 2009, pp. 183-6. ISSN 1311-9192, International Conference of Young Scientists, 18-19 June 2009, Plovdiv**

Резюме. Детският организъм изсква прилаганите лекарствени форми да бъдат задължително съобразени с особеностите на детската възраст. Течните лекарствени форми за перорална употреба са предпочитаните в педиатричната практика, поради възможността за вкусово коригиране и улеснен прием. Едно от най-често предписваните лекарствени вещества с антипиретично и аналгетично действие през последните години е парацетамол (ацетаминофен). Доказано е, че парацетамолът има и изразено хепатотоксично действие, свързано с изчерпване на чернодробния глутатион и рязко понижаване на клетъчната защита на хепатоцитите. Реактивните метаболити взаимодействат с жизнено важни макромолекули – протеини, ензими и др. Известно е, че токоферолът (витамин Е) играе изключително важна биологична роля като протектира целостта на клетъчните мембрани от атаките на свободните радикали. Той предпазва от окисление включените в тях фосфолипиди. Установено е, че селенът и глутатионпероксидазата са другите важни по значение фактори за предотвратяване разграждането на клетъчните фосфолипиди и клетъчни мембрани.

Целта на настоящото проучване е да се предложи модел на детска лекарствена форма с парацетамол и витамин Е, който се доставя на детския организъм в лесна за абсорбция мицелно солублизирана форма с установен антиоксидантен ефект. За солублизирането на витамин Е е използван Cremophor EL (BASF) и Kollidon K25 (BASF). Количеството на разтворения парацетамол се определя спектрофотометрично при максимална абсорбция $245 \text{ nm} \pm 2 \text{ nm}$. Определен е динамичния вискозитет и типа на течене на моделните форми. За оценката на коригиращото действие на използваните вещества е използван метод на Тенцова и е изчислен индекс на вкуса. Най-добрите модели биха могли да бъдат база за създаване на течна форма за педиатричната практика, съдържаща витамин Е и парацетамол.

26. Пенева П, Пиличева Б, Андонова В, Пенева Б. Технологични и биофармацевтични изследвания на вагинални хидрогели с Кетоконазол. *Scientific Research of the Union of Scientists Plovdiv, Series B. Natural Sciences and Humanities*, Vol. XII, 2009, pp. 187-9. ISSN 1311-9192, International Conference of Young Scientists, 18-19 June 2009, Plovdiv

Резюме. Създаването на поносими и ефективни лекарствени форми за вагинално приложение е от първостепенно значение за съвременната гинекологична практика. Целта на настоящото изследване е провеждането на някои предварителни технологични и биофармацевтични проучвания на модели хидрогели с кетоконазол за вагинално приложение. Разработени са състави на хидрогели с различни полимерни желиращи агенти – Carbopol 940, метилцелулоза и натриева карбоксиметилцелулоза. Пригответените гелни основи са охарактеризирани по отношение на някои основни технологични показатели – рН, повърхностно напрежение и реологично поведение. С оптималните състави са проведени сравнителни *in vitro* изследвания върху освобождаването на кетоконазол. Установените разлики в стойностите на определените биофармацевтични показатели не надвишават 20%, което показва, че те са еквивалентни по отношение на степен и скорост на освобождаване.

27. Пиличева Б, Пенева П, Андонова В, Касърова М. Сравнителни технологични и биофармацевтични изследвания на таблетки с Acetaminophen. *Scientific Research of the Union of Scientists Plovdiv, Series B. Natural Sciences and Humanities, Vol. XII, 2009, pp. 190-3. ISSN 1311-9192, International Conference of Young Scientists, 18-19 June 2009, Plovdiv*

Резюме. Ацетаминофенът (парацетамол) е анилиново производно с изразени аналгетични и антипиретични свойства. Използва се широко като температуропонижаващо средство и при болки от различен произход, както самостоятелно, така и в комбинация с кофеин, опиоидни аналгетици, антихистамини и др. Малката му разтворимост във вода го прави проблемно лекарство от биофармацевтична гледна точка.

Целта на настоящото изследване е да се проучи влиянието на различни помощни вещества върху свойствата на моделни таблетки, да се изведе оптимален състав и да се проведе сравнително изпитване с референтен лекарствен продукт, Panadol. Разработени са таблетни модели с ацетаминофен, получени по метода на влажно гранулиране. Проведен е гранулометричен анализ и са определени механичната якост, равномерност на масата, изтриваемост, равномерност на масата на получените таблетки. На базата на резултатите от тези изследвания са изведени оптимални състави. Направеното сравнително изследване за определяне степента на разтваряне на парацетамол с търговския продукт Panadol сочи, че профилите на разтваряне на технологичните модели са подобни с тези на търговския продукт.

28. Пиличева Б, Пенева П, Андонова В, Сейменска Д, Пенева Б. Технологични и биофармацевтични изследвания на вагинални хидрогели с метронидазол. *Научни трудове на съюза на учените – Пловдив, серия Г, Медицина, фармация и дентална медицина*. Том XI, 2010, стр. 150-153. Сесия 5-6 ноември 2009, ISSN 1311- 9427

Резюме. Основен проблем при вагиналните лекарствени форми е задържането им във вагината и постигане на бавно и постепенно освобождаване *in situ*. В тази връзка разработването на лекарствени форми с изразени биоадхезивни свойства е от значение за постигането на локален ефект.

Целта на настоящото проучване е да се проведат някои предварителни технологични и биофармацевтични изследвания на хидрогели с метронидазол за приложение във вагиналната терапия.

Получени са хидрогели с Carbopol 940 и метронидазол по общите правила за получаване на хидрогели. Моделите се различават по съдържанието на влагозадържащи вещества и по неутрализиращия агент (триетаноламин и разтвор на натриева основа). Хидрогелите са охарактеризирани по отношение на рН, повърхностно напрежение и биофармацевтични показатели. Подбраният от нас полимер значително понижава повърхностното напрежение, което доказва изразените му биоадхезивни свойства. Гелите, получени с неутрализиращ агент триетаноламин освобождават в по-голяма степен и скорост метронидазол (15-20%) в сравнение с гелите, получени след неутрализация с натриева основа, следвайки модела на Хигучи. Установихме, че процесът на освобождаване се повлиява и от концентрацията и вида на влагозадържащите помощни вещества. Получените резултати сочат три от моделите като перспективни, и могат да се използват за следващи изследвания.

- 29. Андонова В, Пенева П, Пиличева Б, Сейменска Д, Касърова М, Пенков Д. Сравнителни технологични и биофармацевтични изследвания на капсули с кетопрофен. *Научни трудове на съюза на учените – Пловдив, серия Г. Медицина, фармация и дентална медицина. Том XI, 2010, стр. 154-60. Сесия 5-6 ноември 2009, ISSN 1311- 9427***

Резюме. Кетопрофенът е НПВС, което е средство на избор, поради ясно изразените му терапевтични свойства и ниска честота на нежелани реакции. При перорален прием бързо и напълно се резорбира от гастроинтестиналния тракт и бързо достига до засегнатите от възпалението места. Максимални плазмени концентрации при перорален прием се достигат за период от 0,5 до 2 часа, при интрамускулно приложение – след 45 мин, докато при ректално приложение е необходимо по-дълго време. Разпределението на кетопрофен в телесните течности се постига бързо и равномерно навсякъде.

Целта на настоящото проучване е да се проведат технологични и биофармацевтични изследвания на капсули с кетопрофен и сравнително изпитване на получените модели с регистрираните в България препарати Ketonal, Niflam и Profenid.

Гранулите са получавани по метода на влажно гранулиране и са определени реологичните им характеристики – ъгъл на покой, скорост на течене, коефициент на течене, насипни и обемни характеристики, фактор на Hausner, разпадаемост на гранулите и степен на разтваряне на кетопрофен. От моделните гранули с най-добри характеристики са получени капсули, с които са проведени биофармацевтични изпитвания. Проведените изпитвания за степента на разтваряне с Апарат 2 показват подобие на профилите на разтваряне. Три от експерименталните модели са фармацевтично подобни с препарата Ketonal капсули.

30. Пенева П, Пиличева Б, Андонова В, Желев И, Пенева Б. Пенообразуващи глобули с метронидазол. *Научни трудове на съюза на учените – Пловдив, серия Г, Медицина, фармация и дентална медицина. Том XI, 2010, стр. 160-163. Сесия 5-6 ноември 2009, ISSN 1311- 9427*

Резюме. Според литературните данни, пенообразуващите глобули имат по-добро разстилане върху вагиналната лигавица, което осигурява по-голяма ефективност на приложеното лекарствено вещество. Метронидазол се включва във вагинални глобули предвид неговото антитрихомоназно действие, като освен това, той не повлиява нормалната бактериална флора.

Целта на настоящето изследване е провеждане на някои предварителни технологични и биофармацевтични проучвания на модели пенообразуващи глобули с метронидазол за приложение във вагиналната терапия. За изпълнение на поставената цел бе необходимо да се подберат подходящи помощни вещества, които да осигурят рН, близко до физиологичното, и такива за образуване на устойчива пяна с определен обем при контакт на глобулите с водата. Глобулите са получени по метода на леене и са охарактеризирани по отношение на равномерност на масата, време на деформация, разпадаемост, механична якост, пенообразуваща способност, рН, площ на разстилане на глобулите, както и биофармацевтично охарактеризиране. Въз основа на резултатите от изследванията са подбрани оптимални отношения на ефервесцентна смес от лимонена киселина и натриев хидрогенкарбонат, в резултат на което е получена рН стойност около 4,4, близка до физиологичната. Подбрани са оптимални по вид и количество помощни вещества, които осигуряват пяна с достатъчен обем и устойчивост, необходими за този вид лекарствена форма. Резултатите от *in vitro* изследване процеса на освобождаване на метронидазол от миедните глобули показаха тяхната еквивалентност по отношение на скорост и степен на освобождаване. Предложен е технологичен модел за по-нататъшно разработване.

- 31. Пенков Д, Андонова В, Касърва М. Сравнителни изследвания на таблетки, съдържащи парацетамол, пропифеназон и кофеин. *Научни трудове на съюза на учените – Пловдив, серия Г, Медицина, фармация и дентална медицина*. Том XI, 2010, стр. 164-169. Сесия 5-6 ноември 2009, ISSN 1311- 9427**

Резюме. В последните години се налагат на фармацевтичния пазар таблетки, които представляват комбинация от парацетамол, пропифеназон и кофеин. Малката разтворимост във вода на парацетамол и пропифеназин изисква подбор на подходящи помощни вещества (ПВ), подобряващи тяхната фармацевтична наличност. Целта на настоящото проучване е да се проведат технологични изследвания на таблетки, съдържащи парацетамол, пропифеназин и кофеин и сравнително изпитване на най-добрите технологични модели с търговски продукти. Получени са таблетки по метода на таблетирание след влажно гранулиране, като са използвани ПВ, подобряващи разпадаемостта и по-добрата разтворимост на лекарствените вещества (ЛВ). Определена е степента на разтваряне на ЛВ. За целите на изпитването количественото определяне на освободените ЛВ се извършва с разработен метод, основаващ се на базата на производна спектроскопия. При таблетни модели, при които съотношението между ЛВ (парацетамол: пропифеназон: кофеин) е 4:4:1 е използван „double divisor derivative ratio method“ – разделяне на УВ-спектъра на сместа от трите ЛВ на стандартна смес от две от тях, приета за делител. При таблетки със съотношение между ЛВ 5:3:1 е използван разработеният от нас за целта на изследването метод с променено съотношение в делителя. Сравнени са профилите на освобождаване на моделите и търговските продукти Kofan instant, tabl. (Bosnalijek), Dalivon tabl. (KRKA), Pharmazon tabl.(Sopharma). Количеството на разтворените вещества отговаря на USP 24 и показват подобие с търговските продукти. Някои от представените модели могат да послужат за създаване на таблетна лекарствена форма. Създаденият метод за количествено определяне може да бъде използван за биофармацевтичен контрол на комбинирани препарати, съдържащи парацетамол, пропифеназон и кофеин.

- 32. Димитрова С, Андонова В, Пенева П, Пенков Д, Касърова М, Луканов Л. Определяне на биологично активни вещества в екстракти от *Folia Betulae*. *Пловдивски Университет „Паисий Хилендарски“ - България, Научни трудове*, том. 37, кн. 5, 2010 – Химия, СБ. А. Стр. 137-142. ISSN 0204-5346**

Резюме. Големият брой биологично активни вещества във *Folia Betulae* (листа от бреза), като флавоноиди, танини, терпени и др., определят терапевтичната употреба на екстрактите. Известно е тяхното диуретично, противовъзпалително, антимикробно действие и др.

За целите на настоящото изследване моделни екстракти от листата на бреза са получени чрез различни методи – мацерация и перколация – при вариране на концентрациите на етилов алкохол, както и с вариране на температурните режими. Целта на настоящото изследване е да се разработи метод за количествено определяне на биологично активни вещества в изследваните екстракти: рутин, кверцетин, бетулин и бетулинова киселина. Анализът се извършва на HPLC система Varian Prostar, колона Microsorb-MV C18(150 mm x 4, 6 mm, 5 μ m) и PDA детектор. Използвана е подвижна фаза А(вода, рН=3) : В(CH₃CN) (Labscan) в градиентен режим вариран от 90(А) : 1(В) до 10(А) : 90(В) и скорост на потока 1 ml/min. Рутинът и кверцетинът се детектират при 368 nm, а бетулинова киселина и бетулин – при 210 nm. Използвани са стандартни вещества: рутин, кверцетин, бетулин и бетулинова киселина. Идентификацията на веществата се прави по времената на задържане спрямо тези на чистите (стандартните) вещества. Количественото определяне на БАВ в екстрактите се извършва по метода на външния стандарт. Стандартната права е построена по 6 калибрационни нива, съответстващи на разтвори с различни концентрации на смес от чистите вещества, използвани като свидетели. За обработка на данните е използван подходящ софтуер.

- 33. Андонова В, Георгиев Г, Пенков Д, Кацаров Пл, Пенева П, Касърова М. Получаване и охарактеризиране на наночастици с индометацин. Сборник с научни трудове - II-ра Национална Конференция „Фармацевтични Технологични дни”, 17-18 Октомври, 2014, Цигов Чарк, ТЕА Дизайн, България 2015; том 1, брой 1, стр. 17-24; ISSN 978-954-91660-7-1.**

Резюме. Целта на настоящата работа е да се получат и охарактеризират наночастици от хомополимери на винилацетат във воден разтвор на полимерите поли-(3-диметил (метилоакрилоилоксиетил) амонопропил сулфонат) и Carborol и съполимер на винилацетат с 3-диметил(метилоакрилоилоксиетил)амонопропил сулфонат (pDMAPS) във воден разтвор на Carborol(Cbp) в присъствие на индометацин (IMC). За получаване на хомополимери и съполимери наноразмерни носители е използвана емулсионна полимеризация във водна среда в отсъствие на емулгатор и в присъствие на индометацин. Полимеризацията се извършва в азотна атмосфера, инициатор амониев персулфат, ултразвуково въздействие, диализа на получените латекси и последваща лиофилизация на моделите. Определен е добивът на наночастиците с включения индометацин, ефективност на включване и процентът на включения индометацин. Добивът на наноразмерния носител IMC-pVAc +Cbp е с по-нисък %. Добавените DMAP и Carborol за получаване на един от моделите води до увеличаване на вискозитета на водната среда и усложняване процеса на полимеризация, включването на IMC и формирането на наночастиците. Получените модели наноразмерни полимери са охарактеризирани чрез трансмисионна електронна микроскопия, прахова рентгенова дифракция. Изследвана е стабилността на индометацин, включен в моделните носители, като са приложени ускорени тестове (45°C, 55°C, 70°C). Частиците се диспергират във водна среда – фосфатно-фосфатен буфер по Съоренсен с рН-7,4. Направеното изследване показва възможност за *in situ* включване на IMC в хомополимери на VAc, получени във воден разтвор на pDMAPS и Cbp и съполимери на VAc с DMAPS във воден разтвор на Cbp. Проведените морфологични изследвания показват, че изходната концентрация на мономерите, тяхната природа, видът на средата за полимеризация и количеството на прибавеното ЛВ са от изключително значение за морфологията на наночастиците. Резултатите от изследванията за стабилност доказват стабилизиращата роля на полимерния носител върху *in situ* включения индометацин, който е в кристално състояние в полимерната

наноструктура. Моделът, който се получава чрез хомополимеризация на винилацетат във воден разтвор на Carbopol и в присъствие на индометацин се оказва перспективен по отношение на добив на НЧ-иците, ефективност на включване на индометацин и стабилност на лекарственото вещество.

34. Пенева П, Андонова В, Касърова М. Емулгели: перспективна лекарствена форма за локално приложение. *Сборник с научни трудове - II-ра Национална Конференция „Фармацевтични Технологични дни”, 17-18 Октомври, 2014, Цигов Чарк, ТЕА Дизайн, България 2015; том 1, брой 1, стр. 90-97; ISSN 978-954-91660-7-1.*

Резюме. През последните години емулгелите се налагат като една от най-интересните и перспективни лекарствени форми за локално приложение.

Целта на настоящата работа е да се направи литературен обзор на разработваните през последните години експериментални емулгели, като се анализират техните предимства и недостатъци, най-често използваните желиращи агенти за гелната основа, методите за технологично и биофармацевтично охарактеризиране на емулгелите.

През последните години се засилва интересът към гелите, тъй като те обикновено предоставят по-бързо освобождаване на лекарствените вещества в сравнение с унгвенти и кремове. Въпреки многото предимства на гелите, основният проблем е свързан с освобождаването на хидрофобните лекарствени вещества. За да се преодолее това ограничение те се включват в емулсия, която се диспергира в гелна основа – емулгел. През последните години се наблюдава голям интерес към използването на нови полимери с комплексни функции като емулгатори и сгъстители, тъй като желиращият капацитет на тези съединения позволява формирането на стабилни емулсии и кремове чрез намаляване на повърхностното напрежение и в същото време увеличаване вискозитета на водната фаза. Всъщност, наличието на желиращ агент във водната фаза преобразува класическата емулсия в емулгел. Двата типа емулсии М/В и В/М се използват като носители на различни лекарствени вещества, като в емулсии М/В се включват хидрофобни лекарствени вещества, а в емулсии В/М – хидрофилни. Емулсиите лесно проникват през кожата и лесно се отмиват от нея. Емулгелите за локално приложение се нанасят лесно върху кожата, имат приятен външен вид, действат омекчаващо, не са мазни и не зацапват дрехите, тиксотропни са и имат дълъг срок на годност.

35. Пенков Д, Кандиларов Ил, Андонова В, Апостолова Ел, Павлов П, Денева Т, Касърова М, Пейчев Л. Изследване влиянието на екстракт от *Haberlea Rhodopensis*, *Aphanizomenon flos-aquae* и Fucoidan върху либерацията на стволови клетки и пълната кръвна картина. *Сборник с научни трудове - II-ра Национална Конференция „Фармацевтични Технологични дни“*, 17-18 Октомври, 2014, Цигов Чарк, ТЕА Дизайн, България 2015; том 1, брой 1, стр. 98-106; ISSN 978-954-91660-7-1.

Резюме. Целта на настоящото проучване е сравнително изследване влиянието на екстракт от *Haberlea Rhodopensis*, *Aphanizomenon flos-aquae* (АФА от езерото Клават-САЩ) и Fucoidan (сулфатиран полизахарид от *Fucus vesiculosus*) върху стем-клетъчната либерация и пълната кръвна картина при плъхове. Прилаганите до сега препарати в практиката, съдържащи гранулоцит колони стимулиращ фактор (G-CSF) или Somatostatin и предизвикват тежки нежелани лекарствени реакции. Ето защо търсенето на нови неинвазивни и безопасни природни активатори е стратегията, прилагана понастоящем. *Haberlea Rhodopensis* е балкански ендемит. Експерименталното изследване е проведено върху 50 бели мъжки плъха, порода Wistar, разделени в 5 групи, третирани по определен начин. Екстрактът от *Haberlea Rhodopensis* е получен за целите на изпитването по метода на класическа перколация и последващо концентриране на вакуум изпарител при 30°C до съотношение 3:1 (дрога: краен извлек). Разтворът на АФА е получен след разтваряне на капсули Steam Enhancer R в дестилирана вода. За получаването на разтвор на Fucoidan е използван *Fucus vesiculosus* (Sigma-Aldrich Co, USA). Въвеждането на лекарствените препарати става парентерално и перорално. Проведен е слят опит по отношение на изследваните проби. Резултатите са представени като броя на кръвните клетки е изразен в процент спрямо съответния брой на плацебо групата при съответния начин на приложение (отговарящ на 100%). Резултатите от едновременното въвеждане на екстракт от *Haberlea Rhodopensis*, Fucoidan и АФА върху левкоцитите от периферна кръв показват повишаване на броя им, което говори за стимулиране на левкопоезата. При групата, третирана само с АФА, се наблюдава повишаване, но не и статистически значима промяна. Групата, третирана с екстракт от *Haberlea Rhodopensis*, показва намален брой левкоцити спрямо тази с Fucoidan. Причина за повишения брой левкоцити може да бъде изтласкването им от депата в костния мозък. Друга причина може да е освобождаването на стволови клетки в кръвта. Екстрактът от *Haberlea Rhodopensis* намалява броя на еритроцитите в периферната кръв

спрямо плацебо и групите третирани с AFA и Fucoidan. Представени са резултатите за влиянието върху тромбоцитите в периферната кръв. При AFA се наблюдава леко намаляване, а при *Haberlea Rhodopensis* – леко повишаване. Представени са резултатите, демонстриращи влиянието на трите препарата върху моноцитите. AFA и екстракт от *Haberlea Rhodopensis* показват тенденция към намаляване на моноцитите, без наличие на статистически значима разлика с контролата. Причината може да е липсата на болестен причинител или недостатъчното време за завършване на диференциацията на стем-клетките до моноцити. Представените резултати от влиянието на Fucoidan, AFA и *Haberlea Rhodopensis* върху моноклоналното анти тяло CD34+ показват статистически значимо увеличаване на броя на CD34+ клетки и при трите препарата. Това дава основание да се предположи, че тези препарати оказват влияние върху диференциацията на CD34+ клетки. В заключение, Fucoidan, AFA и *Haberlea Rhodopensis* сигнификантно повишават броя на циркулиращите в периферната кръв клетки на кръвта. Fucoidan е с най-висока активност по отношение на стем-клетъчната либерация, следван от AFA и екстракт от *Haberlea Rhodopensis*. Трите вещества оказват влияние върху диференциацията на CD34+ клетки.