



***СТУДЕНТСКА  
НАУЧНА  
СЕСИЯ  
2021***

## **СЪДЪРЖАНИЕ:**

Катедра „Фармакология, фармакотерапия и токсикология”	3
Катедра „Фармакогнозия”	22
Катедра „Организация и икономика на фармацията“	41



**КАТЕДРА**  
**„ФАРМАКОЛОГИЯ, ФАРМАКОТЕРАПИЯ**  
**И ТОКСИКОЛОГИЯ”**

# IN SILICO ТОКСИКОЛОГИЧЕН И ФАРМАКОЛОГИЧЕН АНАЛИЗ НА N-ПИРОЛИЛХИДРАЗИД-ХИДРАЗОНИ

**Марина Тенева Тенева**

*Катедра фармакология, фармакотерапия и токсикология*

**Научен ръководител – гл. ас. Йордан Йорданов, дф**

**Научен консултант – гл. ас. Диана Цанкова, дф**

Поради своята достъпност, *in silico* подходите се прилагат все повече при предклиничните изпитвания. Ключова роля в *in silico* токсикологичните и фармакологичните методи има молекулният докинг, който позволява да се прогнозира взаимодействието рецептор-лиганд.

От *in vitro* проучвания на синтезирани и охарактеризирани производни на N-пиролилхидразид-хидразоните (серия съединения 3-4f) е известно, че те улавят кислородните радикали и предпазват чернодробни и невронални клетки от оксидативно увреждане. Патогенезата на болестта на Алцхаймер (БА) е тясно свързана с оксидативни увреди от реактивни свободни радикали, водещи до невронална и синаптична дисфункции. Keap1 възпрепятства разграждането на протективния транскрипционен фактор Nrf2 и действа като главен регулатор на Keap1-Nrf2-ARE пътя. Ето защо, за да се провери хипотезата, че новосинтезираните антиоксиданти биха били безопасни и ефективни ефектори на Nrf-2, структурите им са подложени на молекулен докинг и *in silico* токсикологичен скрининг.

Таргетната протеинна структура на Keap1 е селектирана от RCSB Protein Data Bank. За целите на настоящия *in silico* анализ е използвана серия от софтуерни инструменти: AutoDock tools v. 4.2, PyMol, BIOVIA Discovery Studio Visualizer и ProTox II. Референтна молекула, доказала активност спрямо избраната фармакодинамична цел, е dimethyl fumarate.

Резултатите от молекулния докинг показват, че тестваните съединения имат благоприятни параметри като енергия на свързване и взаимодействащи аминокиселинни остатъци от таргетната структура. По отношение на *in silico* токсикологичния скрининг, съединения 4b и 4f имат предимство във връзка с безопасността, а всички съединения повлияват метаболизиращи ензими от суперфамилията CYP450.

Анализираните структури са потенциални активатори на Keap1/Nrf2 транскрипционния път и следва да бъде проучена ефективността им при *in vitro* и *in vivo* модели на БА.

ДОКЛАД

# ЕНКАПСУЛИРАНЕТО НА КАНАБИДИОЛ В ПОЛИМЕРНИ МИЦЕЛИ ПОНИЖАВА НЕГОВАТА НЕВРОТОКСИЧНОСТ *ИН ВИТРО*

Диляна Мирчева Илиянова, фак. № 11038

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“

Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф

гл. ас. Деница Алуани, дф

Канабидиол (CBD) е съединение от природен произход с доказан широк спектър от фармакологични ефекти, които могат да бъдат полезни при лечението на диабет, СПИН, неврогенна болка, онкологични и невродегенеративни заболявания. Клиничното приложение на CBD, обаче е ограничено, поради неговата ниска бионаличност, лоша разтворимост във вода и променливи фармакокинетични показатели. Включването на CBD в наноразмерни лекарство-доставящи системи е подход, който дава възможности за преодоляване на тези проблеми.

Целта на настоящето проучване е да се оцени *ин vitro* токсичността на канабидиол, натоварен в два типа мицели - Pluronic P123 (P123-CBD) или смесени мицели - Pluronic P123 и Pluronic F127 (mix-CBD) в две клетъчни линии с невронален произход - SH-SY5Y и Neuro-2a. Цитотоксичността на канабидиол е оценена чрез МТТ-тест на 24, 48 и 72 ч.

Анализът на получените резултати показва, че CBD (приложен самостоятелно) предизвиква цитотоксични ефекти в двете изследвани невронални клетъчни линии (в концентрации  $> 6 \mu\text{M}$ ). За разлика от това, натоварените с канабидиол мицели P123-CBD и mix-CBD показват значително по-ниска невронална токсичност *ин vitro*, в сравнение с ненатовареното вещество.

Проведеното проучване показва, че енкапсулирането на канабидиол в полимерни мицели, приготвени от Pluronic P123 и Pluronic P123 и Pluronic F127, е перспективен подход, който подобрява *ин vitro* профила на безопасност на CBD в невроналните клетъчни линии SH-SY5Y и Neuro-2a.

**ДОКЛАД**

# **ИН ВИТРО ОЦЕНКА НА ЦИТОТОКСИЧНОСТТА НА ХИТОЗАН/АЛГИНАТНИ НАНОЧАСТИЦИ, ДВОЙНО НАТОВАРЕНИ С ДОКСОРУБИЦИН И КВЕРЦЕТИН**

**Радостина Янкова Богданова, Фак.№ 10978**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“*

**Научни ръководители: проф. Вирджиния Цанкова, дф  
гл. ас. Деница Алуани, дф**

Доксорубицин (DOX) представлява цитотоксичен антрациклинов антибиотик с широк антинеопластичен потенциал. Клиничното му приложение е свързано с развитието на множествена лекарствена резистентност (MDR) и дозо-зависима кардиотоксичност. Един от подходите за преодоляване на тези проблеми е включването му в двойнонатоварени наноразмерни лекарство-доставящи системи с вещества от природен произход с цел подобряване на неговата безопасност и ефикасност.

Целта на настоящото проучване е *ин vitro* оценка на цитотоксичността на двойно натоварени с DOX и кверцетин (QR) хитозан/алгинатни наночастици (NP) в лимфомна клетъчна линия L5178 MDR1 (MDR1 резистентна).

Наночастиците са получени по метода на йонно гелно енкапсулиране, чрез електростатично взаимодействие на двата биополимера хитозан и натриев алгинат в съотношение 1:10. Комбинацията от ненатоварените вещества (Dox и QR) причинява по-изразена концентрационно зависима цитотоксичност, в сравнение с ефектите на Dox или QR, приложени самостоятелно. Интересното е, че двойното натоварване на Dox и QR в наночастиците води до значително по-високи цитотоксични ефекти върху L5178 MDR1 клетките, в сравнение с комбинацията от двете ненатоварени активни вещества.

Двойното натоварване на Dox с QR в хитозан/алгинатни наночастици представлява обещаващ подход за повишаване на цитотоксичността на доксорубицин, при по-ниски концентрации на активното вещество, в резистентна лимфомна клетъчна линия L5178 MDR1. Тези прелиминарни данни представляват интерес за по-нататъшни токсикологични проучвания, по отношение на подобряване на ефективността и профила на безопасност на доксорубицин.

ДОКЛАД

# **IN VITRO ПРОТИВОТУМОРЕН И ПРОТИВОВИРУСЕН (COVID-19) ЕФЕКТ НА КАНАБИДИОЛ И КАНАБИДИОЛ СЪДЪРЖАЩ ЕКСТРАКТ**

**Валерия Генчева Станкова**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология“*

**Научен ръководител: Професор д-р Спиро Константинов**

**Консултант: Антониос Георгиос-Ксантиппос Трохопулос**

COVID-19, чийто причинител е SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), се превърна в пандемия преди около две години. Основните симптоми са треска, суха кашлица, задух, нормални или ниски нива на периферните лимфоцити и възпалителни промени в белите дробове, установени при компютърна томография. Канабидиолът (CBD) е природно непсихотропно вещество, което се съдържа в конопа. Предклинични изследвания показват, че CBD вероятно играе положителна роля при профилактика и лечение на коронавирусни инфекции. В настоящата дипломна работа, на първо място изследвахме противотуморната активност на чист CBD и екстракт от канабис с високо съдържание на CBD (0% тетраhydroканабинол, THC) върху клетъчни линии, произлизащи от рак на белия дроб - A-549. На второ място, изследвахме експресията на ангиотензин-конвертиращия ензим 2 (ACE-2, ключов ензим-клетъчен рецептор при COVID-19 инфекции) след третиране на A-549 с чистата субстанция и екстракта. Използвайки щам на човешки коронавирус (възприет модел на SARS-CoV-2), установихме, че вирусният товар на клетките се редуцира значително след третиране с канабидиол. *In vitro* резултатите показват, че CBD и канабидиол-съдържащите екстракти притежават противотуморна активност, като заедно с това намаляват вирусния товар на клетъчните култури, инфектирани с моделния щам на човешкия SARS-CoV-2 - вероятно намалявайки експресията на ACE-2. Тези предклинични данни могат да бъдат клинично значими, поради следните две причини: (1) Хората с онкологични заболявания са с потисната имунна система и с по-голям риск от COVID-19 инфекция; (2) Канабидиолът не показва странични ефекти в дози, които водят до достигане на експерименталните концентрации, което означава, че CBD може да се използва в комбинация с антинеопластични лекарства и може да допринесе както за засилване на противотуморния ефект, така и за повишаване на устойчивостта към SARS-CoV-2 инфекция.

## **Изследване на ефектите на соли на креатина върху мишки**

**Ивалина Иванова Иванова, фак. номер 11004**

*Катедра по Фармакология, фармакотерапия и токсикология, ФФ на МУ-София*

**Научни ръководители: Проф. Д-р Николай Дамянов Данчев, дм**

**Гл. ас. Иванка Иванова Костадинова, дф**

Креатинът е естествено вещество, което се превръща в креатин фосфат в организма. Креатин фосфатът спомага за образуването на аденозин трифосфат (АТФ), който от своя страна осигурява енергията за мускулните съкращения. Намира се най-вече в мускулите, но също и в мозъка. Организмът синтезира част от креатина, който използва. Той се съдържа и в храни като червено месо и морски дарове. Креатинът може да се синтезира и по химичен път. Креатинът се използва най-често за подобряване издръжливостта при физически упражнения и увеличаване на мускулната маса при спортисти и възрастни хора. Има данни, подкрепящи употребата на креатин за подобряване на спортните постижения на млади, здрави хора по време на кратка физическа активност с висока интензивност, като спринт. Креатинът се използва и при мускулни крампи, множествена склероза, депресия и много други състояния, но няма добри научни доказателства в подкрепа на тези приложения.

Основните цели на тази дипломна работа са да се изследват и анализират възможни нови ефекти (антидепресивен, антиоксидантен) на познатия креатин монофосфат, както и на новосинтезирания креатинов лизинат. Другата цел е да се оценят хистологичните находки и биохимични показатели в края на експеримента.

Използваните вещества при разработването на дипломната работа са креатин монохидрат, който е наличен на пазара и новосинтезирания креатин лизинат, предоставен от проф. Любомир Везенков от ХТМУ-София. Веществата се прилагат на общо 4 групи експериментални животни (мишки) в една по-висока доза и една по-ниска доза. Включена е и контролна група, на която не се прилага нито едно от изброените вещества, а само разтворител.

Експерименталните животни се подлагат на тест плуване с натоварване и тест за антидепресивна активност. След провеждане на 3-седмичен експеримент се изследват биохимични показатели на мишките (лактат, глюкоза, АСАТ, АЛАТ и креатин киназа), пълна кръвна картина и хистология. Получените лабораторни данни показват повишени нива на червените кръвни клетки, хемоглобина, хематокрит и лактат при по-голяма част от животните от третираните и контролната група. От прилаганите вещества, креатиновият лизинат в по-ниска доза показва по-добри резултати при теста с плуване с натоварване, както и при теста за антидепресивна активност, но са необходими допълнителни фармакологични изследвания за по-пълно охарактеризиране на неговите ефекти.



# НЕВРОПРОТЕКТИВНИ ЕФЕКТИ НА САПОНИНИ, ИЗОЛИРАНИ ОТ *ASTRAGALUS GLYCYPHYLLOS*, ПРИ РАЗЛИЧНИ МОДЕЛИ НА НЕВРОТОКСИЧНОСТ ВЪРХУ СУБ- КЛЕТЪЧНИ ФРАКЦИИ

Елина Светославова Бачева № 10 990

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”*

**Научен ръководител: Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф**

Целта на настоящото проучване е *in vitro* оценка за невротоксичност и невропротекция на два сапонина, изолирани от *Astragalus glycyphyllos* (AGOS3 и AGOS9), приложени самостоятелно и при различни модели на невротоксичност върху изолирани суб-клетъчни фракции (плъши мозъчни синаптозоми, митохондрии и микрозоми).

Мозъчните синаптозоми и митохондрии са получени чрез многократно диференциално центрофугиране, използвайки Percoll градиент, а мозъчните микрозоми – чрез многократно центрофугиране.

Приложени самостоятелно двата сапонина (в концентрации 1  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$ , 50  $\mu\text{M}$ ) не проявяват статистически значим невротоксичен ефект върху суб-клетъчните фракции.

Върху синаптозомите, при модел на 6-хидроксидопамин-индуциран оксидативен стрес, двата сапонина проявяват концентрационно зависим, статистически значим невропротективен ефект, спрямо токсичния агент.

Върху митохондриите, при модел на *терт*-бутил хидропероксид-индуциран оксидативен стрес, отново двата сапонина проявяват концентрационно зависим, статистически значим невропротективен ефект, спрямо *терт*-бутил хидропероксида.

В условията на не-ензимно-индуцираната липидна пероксидация, върху мозъчните микрозоми, сапонините проявяват изявен концентрационно зависим, статистически значим антиоксидантен ефект.

Ефектите им са най-изявени в концентрация 50  $\mu\text{M}$ .

**ДОКЛАД**

# **IN VIVO ЕФЕКТИ НА **3a** (1,3,4-оксадиазолово производно) ПРИ РОТЕНОН-ИНДУЦИРАН МОДЕЛ НА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ**

**Мартин Емилов Шарков № 11 018**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”*

**Научен ръководител: Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф**

**Научен консултант: Маг. фарм. Валентин Карабельов**

В предишни наши проучвания бе установено, че от серията 1,3,4-оксадиазолови производни, едно от веществата **3a** проявява изявиени: невропротективен ефект при модел на б-хидроксидопамин-индуциран оксидативен стрес (*in vitro* модел, който наподобява симптоматиката на болестта на Паркинсон) и инхибиторна активност на човешки рекомбинантен МАОВ ензим.

Целта на настоящото проучване е *in vivo* оценка ефектите на това вещество при модел на Ротенон-индуциран модел на Паркинсонова болест.

Мишките са разделени в три групи: чиста контрола – мишки, третирани с 0.9 % NaCl i.p.; чист Ротенон – мишки, третирани с 3 mg/kg i.p. Ротенон за 1 месец (Salama et al., 2017); комбинация на Ротенон с веществото **3a** – мишки, едновременно третирани с 3 mg/kg Ротенон (1 месец) и 2 mg/kg вещество **3a** i.p.

Установява се, че самостоятелно приложен, Ротенон проявява статистически значим невротоксичен ефект като повишава продукцията на малондиалдехид (MDA) и намалява нивото на редуциран глутатион (GSH) в мозъчен хомогенат. В комбинация с Ротенон, веществото **3a** проявява статистически значим невропротективен ефект върху изследваните параметри, като съхранява нивото на GSH и намалява продукцията на MDA.

Невропротективните ефекти на **3a** са потвърдени и от направената хистология. Установява се запазена хистоархитектоника на средния мозък и липса на дегенеративно-некротични изменения.

**ДОКЛАД**

# ЕФЕКТ НА АНТИОКСИДАНТИ ВЪРХУ ИН ВИТРО МОДЕЛ НА ОКСИДАТИВНО УВРЕЖДАНЕ НА ФИБРОБЛАСТИ

**Любомира Радева**

*Катедра по фармакология, фармакотерапия и токсикология*

**Научни ръководители: гл. ас. Йордан Йорданов, дф  
проф. Вирджиния Цанкова, дф**

Сред генетичните заболявания, засягащи структурните елементи на съединителната тъкан, нерядко патогенезата е свързана възникването на оксидативен стрес. Сред тези заболявания с по-голяма честота се срещат Алпорт синдром, Уилям-Бюрен синдром, Марфан синдром и мукополизахаридоза. Те влошават силно качеството на живот на пациентите, а някои от тях са причина за смърт в ранна детска възраст. Все още не е достатъчно проучена ролята на субстанции с антиоксидантна активност при лечението и профилактиката на генетичните заболявания на съединителната тъкан.

Цел на настоящото изследване е валидиране на модел за оксидативно увреждане с водороден пероксид на L929 фибробласти и сравнение на способността на добре познати антиоксиданти да проявяват протективни ефекти ин витро.

Приложени са следните методи – DPPH тест и ABTS тест за определяне на антиоксидантна активност, ресазуринов тест за определяне на цитотоксични или протективни ефекти, DCFH-DA анализ за количествено определяне на вътреклетъчни реактивни форми на кислорода.

Резултатите от DPPH тест и ABTS теста показват антирадикалова активност на кверцетин, аскорбинова киселина и тролокс (100  $\mu\text{M}$ ). Ресазуриновият тест потвърждава, че при еквимоларни концентрации се наблюдава тенденция към концентрационно-зависима протекция на оксидативно-увредени фибробласти от кверцетин. При провеждането на DCFH-DA анализа, кверцетин отново показва протективен ефект (50  $\mu\text{M}$ ), като при аскорбиновата киселина също се отчита протекция при увеличаване на концентрациите (500  $\mu\text{M}$ ), а при водоразтворимия тролокс се наблюдава само незначителна тенденция към протекция.

От получените резултати може да се заключи, че при аналогични концентрации, в най-изразена степен кверцетин има предимство по отношение на протективните ефекти спрямо оксидативно увреждане в клетки на съединителната тъкан и потенциал за допълнителни изпитвания.

**ДОКЛАД**

# **ОЦЕНКА НА *IN VITRO* ЕФЕКТИТЕ НА НОВОСИНТЕЗИРАНИ ХИДРАЗОНОВИ И 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВИ ПРОИЗВОДНИ ВЪРХУ ИЗОЛИРАНИ ПЛЪШИ МОЗЪЧНИ СИНАПТОЗОМИ И ЧОВЕШКИ РЕКОМБИНАНТЕН МАОВ ЕНЗИМ**

**Рени Миленова Якимова № 11 085**

*Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”*

**Научни ръководители: Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф**

**Научен консултант: Маг. фарм. Валентин Карабелъов**

В настоящата дипломна работа са проследени ефектите на две серии вещества: 1,3,4-оксадиазоли (серия **4a-e**) и хидразонові производни (серия **6a-f**) върху изолирани плъши мозъчни синаптозоми и човешки рекомбинантен МАОВ ензим.

Върху изолирани плъши мозъчни синаптозоми, приложени самостоятелно, в концентрация 40  $\mu\text{M}$ , и двете серии вещества проявяват слаб статистически значим невротоксичен ефект, спрямо контролата (не-третирані синаптозоми).

В условията на 6-хидроксидопамин-индуциран оксидативен стрес, обаче и двете серии проявяват статистически значим невропротективен ефект, съхранявайки синаптозомалната жизненост и нивото на редуциран глутатион, спрямо токсичния агент.

Върху активността на човешки рекомбинантен МАОВ ензим (hMAOB), и двете серии вещества не оказват статистически значим ефект, спрямо контролата (чист hMAOB).

**ДОКЛАД**

# ПРОТЕКТИВНИ ЕФЕКТИ НА ОБЕЗМАСЛЕН ЕКСТРАКТ И ФЛАВОНОИДНА ФРАКЦИЯ, ПОЛУЧЕНИ ОТ *FLOMIS TUBEROSA*, ВЪРХУ ИЗОЛИРАНИ ПЛЪШИ ХЕПАТОЦИТИ

Цветомира Тодорова Петкова № 10 991

Катедра „Фармакология, Фармакотерапия и Токсикология”

Научен ръководител: Доц. Магдалена Кондева-Бурдина, дф

Целта на настоящото проучване е *in vitro* оценка за хепатотоксичност и хепатопротекция на обезмаслен екстракт и флавоноидна фракция, получени от *Flomis tuberosa*, приложени самостоятелно и при модел на *терт*-бутил хидропероксид-индуциран оксидативен стрес върху изолирани плъши хепатоцити.

Хепатоцитите са получени чрез двустепенна, колагеназна перфузия. Определени са основните параметри, характеризиращи функционално-метаболитния статус на изолираните хепатоцити като: клетъчна жизненост (чрез тест с трипаново синьо), активност на ензима лактат дехидрогеназа (LDH), ниво на редуциран глутатион (GSH) и продукция на малондиалдехид (MDA).

Приложени самостоятелно екстракта и фракцията (в концентрации 5 µg/ml, 10 µg/ml, 50 µg/ml) не проявяват статистически значим хепатотоксичен ефект.

При модел на *терт*-бутил хидропероксид-индуциран оксидативен стрес, екстракта и флавоноидната фракция проявяват концентрационно зависим, статистически значим хепатопротективен ефект, спрямо токсичния агент. Ефектите са най-изявени в концентрация 50 µg/ml.

Флавоноидната фракция проявява по-изявен хепатопротективен ефект в сравнение с екстракта.

ДОКЛАД

# **SAPONINS FROM THE ROOTS OF *CHENOPODIUM BONUS-HENRICUS* L. WITH NEUROPROTECTIVE ACTIVITY ON ISOLATED RAT BRAIN SYNAPTOSOMES**

**Kalliopi-Nektaria Pastra № 670**

*Department "Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology"*

**Scientific supervisor: Assoc. prof. Magdalena Kondeva-Burdina, PhD**

Six saponins of phytolaccagenin, bayogenin, medicagenic acid, 2 $\beta$ -hydroxygypsogenin, and 2 $\beta$ -hydroxyoleanoic acid from the roots of *Chenopodium bonus-henricus* L. were investigated for neurotoxicity and neuroprotective activity on isolated rat brain synaptosomes.

The synaptosomes were isolated by multiple centrifugation, by using Percoll gradient. The main parameters, which were measured, were: synaptosomal viability (by MTT-test) and level of reduced glutathione (GSH).

Administered alone, on the synaptosomes, the exam compounds didn't revealed statistically significant neurotoxic effects, compared to the control (non-treated synaptosomes). All tested saponins (10  $\mu$ M) showed statistically significant neuroprotective activities on isolated rat brain synaptosomes using a 6-hydroxydopamine *in vitro* model. They preserved synaptosomal viability as well as the reduced glutathione level, compared to the toxic agent (6-hydroxydopamine). The bayogenin glycoside (**Chbhs-05**) possessed the most prominent neuroprotective effect.

**Type of presentation: ORAL**



**КАТЕДРА  
„ФАРМАКОГНОЗИЯ”**

**ФИТОХИМИЧНО ПРОУЧВАНЕ НА  
PHLOMIS TUBEROSA L.**

**Автор: Георги Шопов**

*Катедра по Фармакогнозия*

**Научен ръководител: проф. Илина Кръстева, дфн**

**Научен консултант: гл. ас. Александър Шкондров, дф**

*Phlomis tuberosa* L. (грудеста руница) (Lamiaceae) е многогодишно тревисто растение, разпространено в някои части на България. Видът широко се използва в народната медицина на много страни като тонизиращо средство, при интоксикации, туберкулоза, белодробни и сърдечно-съдови заболявания, ревматоиден артрит, очни заболявания, при диария, като седативно средство. Прилага се локално при заболявания на гърлото, хронични сифилитични язви и гнойни рани. Запарка от дрогата се използва при гастрит, стомашна язва, диария, асцит, мастит, главоболие и др. В растението са доказани флавоноиди, иридоиди, фенилетаноидни гликозиди и етерично масло.

Целта на изследването е фитохимично проучване на надземната част на таксона за съдържание на флавоноиди. Получен е обезмаслен метанолен екстракт, от който чрез многократна колонна хроматография върху различни сорбенти са изолирани четири флавоноида и един фенилетаноиден гликозид. Структурата на съединенията е определена чрез химични методи и високо разделителна маспектрометрия с електроспрей йонизация (HRESI-MS) като: лутеолин-7-*O*-глюкуронид, кверцетин пентаацетат, лутеолин, кверцетин и вербаскозид.

**Начин на представяне: Доклад**

## **ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЯМР ЗА СТРУКТУРНО ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ЦИКЛОАРТАНОВ САПОНИН ОТ *ASTRAGALUS GLYCYRHYLLOS***

**Автор: Георги Йорданов**

*Катедра по Фармакогнозия*

**Научни ръководители: проф. Илина Кръстева, дфн**

**Prof. Franz Bucar, PhD**

Сапонините са основна група вторични метаболити, широко разпространени в растителното царство. Изолирането и идентифицирането на тези вещества е трудна задача, с



оглед тяхното структурно разнообразие, полярен характер и голяма молекулна маса. Най-важният инструмент за изясняване на структурата на сапонините е ЯМР ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), заедно с 1D и 2D техники (DEPT, COSY, NOESY, HETCOR, HSQC, HMBC и др.). Методът дава точна информация за вида, броя, местоположението на функционалните групи, мястото на свързване на захарната верига към агликона, конфигурацията и типа на връзката между захарните остатъци. ЯМР се използва за изясняване на стереохимията на страничната верига при циклоартановите сапонини. Видовете от род *Astragalus* L. (Fabaceae) са източници за получаване на този тип съединения, за които е доказано, че проявяват широк спектър от биологична активност като: имуностимулираща, противотуморна, противовирусна, антибактериална, хепатопротективна и др.

От надземната част на разпространения в българската флора таксон *Astragalus glycyphyllos* е изолиран един циклоартанов сапонин. Структурата на веществото е определена чрез ЯМР, COSY, HSQC и HMBC като: 3-O-[ $\alpha$ -L-рамнопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)- $\beta$ -D-ксилопиранозил]-циклоастратегенол (астрахризозид А).

**Начин на представяне: Доклад**

## **ФЛАВОНОИДИ В ASTRAGALUS GLYCYPHYLLOS L. (FABACEAE)**

**Автор: Ивайла Ненова**

*Катедра по Фармакогнозия*

**Научни ръководители: проф. Илина Кръстева, дфн  
Prof. Franz Bucar, PhD**

*Astragalus glycyphyllos* L. (сладколистен клин, орлови нокти) е многогодишно тревисто растение, широко използвано в българската народна медицина като антихипертензивно, диуретично и противовъзпалително средство. Във вида са доказани три групи биологичноактивни вещества: флавоноиди, сапонини и полизахариди. При фармакологични изпитвания е установено, че някои от веществата проявяват невропротективно, антиоксидантно и хепатопротективно действие.

В продължение на изследванията върху химичния състав на *A. glycyphyllos* от обезмаслен метанолен екстракт, получен от надземната част на растението, са изолирани два флавоноида чрез колонна хроматография и ВЕТХ. Структурата на един от тях е определена с помощта на HRESIMS,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, COSY, HSQC и HMBC като: кемпферол-3-O-[ $\beta$ -

глюкопиранозил-(1→2)-[ $\alpha$ -рамнопиранозил-(1→6)]- $\beta$ -галактопиранозил]-7-O- $\beta$ -глюкопиранозид. Изолираното вещество е ново природно съединение.

**Начин на представяне: Доклад**

## **GC/MS АНАЛИЗ НА МАСЛО ОТ ГРОЗДОВИ СЕМЕНА**

**Борислава Кацарска**

*Катедра по Фармакогнозия*

**Научни ръководители: проф. Илиана Йонкова, дфн**

**гл. ас. Янчо Зарев, дф**

*Vitis vinifera* е растение от семейство Лозови (Vitaceae) и намира широка приложение, за получаването на вино, екстракти и масло от гроздови семена и др. Гроздовите семена са богати на антиоксиданти, включително фенолни киселини, антоциани, флавоноиди и олигомерни проантоцианидинови комплекси. Благодарение на високото си съдържание на антиоксиданти имат и противовъзпалително действие.

Целта на настоящото проучване е провеждането на сравнителен GC/MS анализ на масло от гроздови семена получени като отпадъчен продукт след процеси на ферментация, и масло налично на пазара за кулинарни цели, с оглед намирането на алтернативна суровина за получаване на маслото. Анализът се основава на определяне основните компоненти в изследваните проби чрез интерпретация на мас-спектралните данни за фрагментация и използване на база данни (NIST).

След оситняване и екстрахиране с Hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) от ферментиралите гроздови семена се получава тотален екстракт, от който след флаш хроматографско фракциониране (Silica gel) са получени 3 фракции. Подготовката на всяка една от получените фракции, както и пробата от маслото за кулинарни цели включва получаване на метилови естери на мастни киселини чрез процес на естерификация с 0.5 M KOH-MeOH. В резултат на проведения GC/MS анализ са идентифицирани 8 основни компонента: мирисинова киселина метил естер, палмитолеинова киселина метил естер, метил изохептадеcanoат, цис-линолова киселина, олеинова киселина метил естер, стероидна изомера на линоловата киселина линоелайдова киселина етилов естер, метил (6E, 9E, 12E, 15E)-докоза-6,9,12,15-тетраеноат, цис-метил 11-еикозеноат. Идентифицираните съединения са идентични за двете масла и ферментиралите гроздови семена могат да се използват като алтернативна суровина.

**Доклад**

## **ПРОДУКЦИЯ НА ФЛАВОНОИДИ В *IN VITRO* КУЛТУРИ ОТ *ASTRAGALUS ONOBRYCHIS* L.**

**Кристина Стойчева**

*Катедра по Фармакогнозия*

**Научни ръководители: проф. Илиана Йонкова, дфн**

**гл. ас. Янчо Зарев, дф**

*Astragalus onobrychis* е растение от семейство Fabaceae. Познат е и под името еспарзетово сграбиче и представлява многогодишно тревисто растение с многоглави корени. Фитохимичният състав на растението не е напълно проучен. До този момент са открити метаболити основно от групата на флавоноиди и сапонини. Редица видове от род *Astragalus* са изследвани, като показват разнообразна фармакологична активност, а именно - антиоксидантна, противовъзпалителна, имуномодулираща, противотуморна, кардиопротективна, антидиабетна и др. В традиционната медицина *A. onobrychis* е използван като диуретично, диафоретично средство и средство при ревматични заболявания.

Целта на настоящото проучване е създаване на *in vitro* калус и надземни култури от *A. onobrychis* и LC/MS анализ за продукцията на флавоноиди.

От метанолните екстракти (70% MeOH) от калус и надземни култури от *A. onobrychis* след колонна хроматография са получени 5 фракции, всяка една от които подложена на LC-ESI-MS анализ. На база мас-спектралните данни за фрагментация, използване на стандарти и сравняване с литературни източници са установени 14 съединения предимно флавоноидни гликозиди, измежду които: нарингенин-*O*-гликозид, пеонидин-*O*-гликозид, изокверцетин, спиреозид, кемферол-*O*-рутинозид, изорамнетин-*O*-рутинозид и др.

**Доклад**

## **ХЕМОМЕТРИЧЕН ПОДХОД В ИЗСЛЕДВАНЕТО НА *TANACETUM VULGARE* L. (ASTERACEAE)**

**Денис Иванов Учърджиев**

*Катедра Фармакогнозия*

**Научни ръководители:**

**Доц. Димитрина Желева-Димитрова дф**

**Доц. Ренета Гевренова дф**

Настоящата работа има за цел да се приложи хемометричен подход в изследването на фитохимичните профили на екстракти от цветни кошнички, надземна част и стебла от *Tanacetum vulgare* (вратига) получени с различни по полярност разтворители (хексан, 70% етанол и вода) (1:20, т/о). Оценена е антиоксидантната активност на екстрактите по механизмите на улавяне на свободни радикали, редуцираща способност и хелатираща активност. Установен е ензим инхибиторният им потенциал върху ензимите холинестерази, тирозиназа,  $\alpha$ -амилаза и  $\alpha$ -глюкозидаза.

Фитохимичните анализи на растителните екстракти са проведени с ултра високо-ефективна течна хроматография, комбинирана с Орбитрап високоразделителна мас спектрометрия (UHPLC-HRMS). Идентифицирането или предварителната структура на вторичните метаболити е на базата на точните маси, MS/MS спектрите, относителния интензитет на фрагментните йони, елементния състав и сравнение с референтни стандарти и литературни данни.

Метаболитните профили на изследваните екстракти се характеризират със следните групи съединения: 22 хидроксibenзоени, хидроксиканелени киселини и техни гликозиди, и захарни естери; 21 моно-, ди- и триацилхинни киселини; 22 флаволи и 16 флавоноли, включително техни метоксилирани производни, и 7 флаванони; 11 сесквитерпени и сесквитерпенови лактони. За първи път във вида са установени 44 съединения. Водно-етанолните и водните екстракти имат по-висока радикал-улавяща активност (до  $148.45 \pm 2.61$  mgTE/g DPPH и  $176.94 \pm 4.56$  mgTE/g ABTS), редуцираща способност на медни йони (до  $404.96 \pm 10.50$  mgTE/g CUPRAC), редуцираща способност на железни йони ( $188.00 \pm 0.92$  mgTE/g FRAP) и метал-хелатираща активност (до  $21.53 \pm 0.80$  mg EDTAE/g). По-висока ензим инхибиторна активност показват хексановите и водно-етанолни екстракти: от 0.19 до 1.95 mg GALAE/g за ацетилхолинестераза и от 0.52 до 1.79 mg GALAE/g за бутирилхололестераза. Най-висока тирозиназна инхибиторна активност е установена при водно-етанолен екстракт от надземни части от вратига ( $32.93$  mg KAE/g), а хексановите екстракти от цветовете имат висока активност върху  $\alpha$ -амилаза ( $0.53 \pm 0.01$  mmol ACAE/g) и  $\alpha$ -глюкозидаза ( $10.41 \pm 0.06$  mmol ACAE/g). Анализът на основните компоненти (PCA) показва клъстериране на базата на типа екстрагент както за фитохимичния състав, така и за биологичната активност. Дискриминантният анализ (OPLS-DA) е използван за идентифициране на вторични метаболити, определящи разликите във фитохимични профили и биологичната активност, между които са моноацилхинни киселини, хексурониди на флаволи и флаванони, 6-метоксилирани флаволи и сесквитерпенови лактони. Настоящото проучване би могло да се използва за бъдещи изследвания на *in vitro* и *in vivo* биологичната активност на *Tanacetum vulgare*.

**НАЧИН НА ПРЕДСТАВЯНЕ: ДОКЛАД**

## **BIOTECHNOLOGICAL AND PHYTOCHEMICAL INVESTIGATION OF *IN VITRO* CULTURES OF *Gypsophila altissima* (Caryophyllaceae)**

**Georgios Marinopoulos**

*Department of Pharmacognosy*

**Scientific Supervisors: Prof. Iliana Ionkova, DSci**

## **Prof. Iliana Krasteva, DSci**

Variable quantities and qualities of the wild plant material, plants that need to grow several years before they are ready for harvesting and over collecting of endangered species are just a few of the problems connected with the production of natural substances. Therefore, cultured cells rather than plants are a possible alternative production method.

Our goals were to establish of *in vitro* cultures from *Gypsophila altissima*, to determine the total phenolic contents accumulated in shoots, callus and suspension cultures and quantitative analysis of the saponarin content in total extracts of each *in vitro* culture.

Seeds of the plant were germinated aseptically and transferred to standard MS culture media to form shoots. Explants from several parts of large intact *Gypsophila altissima* shoots were used to form callus. Actively growing calli were transferred to liquid medium for establish of suspension cultures. In all *in vitro* cultures the quantity of total phenolic contents and saponarin content were determined by LC-MS method.

Our results showed that the highest amount of biomass ( $0.55 \pm 0.04$ ) of the plant cells of *Gypsophila altissima* was observed in suspension cultures, grown on modified MS medium, supplemented with kinetin 2 mg/L, IAA 5 mg/L, 2, 4-D 5 mg/L, and casein 1 g/L (G48 medium). The lowest amount of growth index ( $0.27 \pm 0.06$ ) was detected in shoot cultures grown on MS medium. Total phenolic content was the highest for the shoots, grown on MS medium –  $0.076 \pm 0.09$  mg/mg DW, while the lowest concentration ( $0.036 \pm 0.11$  mg/mg DW) was observed in suspension cultures, grown on G48 medium. Saponarin was observed in highest amount in shoot cultures grown on MS medium (0.132 mg/mg DW) and in lowest amount (0.002 mg/mg DW) in callus cultures, grown on G48 medium.

**Report: Oral presentation**

## **STIMULATION THE PRODUCTION OF TOTAL PHENOLIC COMPOUNDS IN *IN VITRO* SHOOTS AND CALLUS CULTURES OF *ASTRAGALUS AITOSENSIS* IVANISCH.**

**Georgios Xaisar Logothetis**

*Department of Pharmacognocoy*

**Scientific Supervisor: Prof. D Sci, PhD Iliana Ionkova**

Flavonoids represent the largest group of polyphenolic compounds in *Astragalus* species. Many different subclasses of flavonoids have been described - flavones, flavanones, flavonols, flavanonols, chalcones, aurones, isoflavones, isoflavanes, and pterocarpanes. Flavonoids are shown to have

antioxidant activity, hepatoprotective, anti-inflammatory, and anticancer activities. *Astragalus aitosisensis* Ivanisch. is an object of *in vitro* cultivation because of its therapeutic significance.

The aim of the thesis was to establish the *in vitro* shoots and callus cultures from *Astragalus aitosisensis* Ivanisch. and determine the total phenolic contents, accumulated in plant cells cultures, grown in different culture mediums. The quantity of the total phenolic contents were examined by LC/MS analysis.

The growth index was the highest amount ( $1.21 \pm 0.07$ ) for the callus cultures of *Astragalus aitosisensis* Ivanisch., grown on modified MS medium, supplemented with kinetin 2 mg/L, IAA 5 mg/L, 2, 4-D 5 mg/L, and casein 1 g/L (G48 medium). The lowest amount of biomass ( $0.25 \pm 0.03$ ) was detected in shoot cultures grown on MS medium. The highest concentration of total phenolic compounds ( $0.06 \pm 0.01$  mg/mg DW) was observed in shoot cultures grown on MS medium, while the lowest concentration ( $0.02 \pm 0.04$  mg/mg DW) was detected in callus cultures, grown on G48 medium.

The results of the study indicate that *Astragalus aitosisensis* Ivanisch. could be used as valuable source of important metabolites.

### **Report: Oral presentation**

## **INDUCTION OF TOTAL PHENOLIC BIOSYNTHESIS IN *IN VITRO* PLANT CULTURES OF *ASTRAGALUS THRACICUS* GRISEB.**

**Nikolaos Georgios Touchantzidis**

*Department of Pharmacognosy*

**Scientific Supervisors: Prof. Iliana Ionkova, DSci**

*Astragalus* is a large genus of over 3 000 species belonging to the family Fabaceae. It contains perennial herbs or shrubs, widely distributed in Europe, Asia and North America. *Astragalus thracicus* Griseb. is located in Balkan and Apennine Peninsulas. It has antioxidant, antitumor and hepatoprotective activities. Biotechnological approaches can be used as an alternative production system to overcome the limited availability of biologically active and medicinally important plant secondary metabolite compounds.

The aim of the thesis was to establish the *in vitro* shoots and callus cultures from *Astragalus thracicus* Griseb., and determine the total phenolic contents, accumulated in plant cells cultures, grown in different culture mediums. The quantity of the total phenolic contents were examined by LC/MS analysis.

Our results showed that the highest amount of biomass ( $0.72 \pm 0.07$ ) of the plant cells of *Astragalus thracicus* Griseb. was observed in callus cultures, grown on modified MS medium, supplemented with kinetin 2 mg/L, IAA 5 mg/L, 2, 4-D 5 mg/L, and casein 1 g/L (G48 medium).

The lowest amount of growth index ( $0.18 \pm 0.05$ ) was detected in shoot cultures grown on MS medium. The highest concentration of total phenolic compounds ( $0.06 \pm 0.02$  mg/mg DW) was observed on shoot cultures grown in MS medium, while the lowest concentration ( $0.04 \pm 0.08$  mg/mg DW) was detected in callus cultures, grown on G48 medium.

The results of the study indicate that *in vitro* cultures of *Astragalus thracicus* Griseb. could be useful source of flavonoids.

**Report: Oral presentation**

## **ESTABLISHMENT OF *IN VITRO* CULTURES OF *ASTRAGALUS PENDULIFLORUS* LAM. AND ANALYSIS OF FLAVONOID BIOSYNTHESIS IN DIFFERENT CULTURE MEDIUM.**

**Spyridon Fotiou**

*Department of Pharmacognocoy*

**Scientific Supervisor: Prof. D Sci, PhD Iliana Ionkova**

The genus *Astragalus* is the largest in the family Fabaceae. The most common polyphenols, which are distributed in *Astragalus* species, are the flavonoids. Flavonoids are shown to have antioxidant activity, free radical scavenging capacity, coronary heart disease prevention, hepatoprotective, anti-inflammatory, and anticancer activities. Biotechnology offers different *in vitro* systems such as shoots, callus and cell suspension cultures to investigate and enhance the production of these products. The *in vitro* techniques may represent a tool for improving flavonoid biosynthesis.

The aim of the thesis was to to establish the *in vitro* shoots and callus cultures from *ASTRAGALUS PENDULIFLORUS* LAM. and determine the total phenolic contents, accumulated in plant cells cultures, grown in different culture mediums. The quantity of the total phenolic contents were examined by LC/MS analysis.

Our results showed that the highest amount of biomass ( $0.39 \pm 0.04$ ) of the plant cells of *ASTRAGALUS PENDULIFLORUS* LAM. was observed in callus cultures, grown on modified MS medium, supplemented with kinetin 2 mg/L, IAA 5 mg/L, 2, 4-D 5 mg/L, and casein 1 g/L (G48 medium). The lowest amount of biomass ( $0.22 \pm 0.08$ ) was detected in shoot cultures grown on MS medium. The highest concentration of total phenolic compounds ( $0.17 \pm 0.07$  mg/mg DW) was observed on shoot cultures grown in MS medium, while the lowest concentration ( $0.11 \pm 0.04$  mg/mg DW) was detected in callus cultures, grown on G48 medium.

**Report: Oral presentation**



## **КАТЕДРА**

### **„ОРГАНИЗАЦИЯ И ИКОНОМИКА НА ФАРМАЦИЯТА”**

#### **ОЦЕНКА НА СТОЙНОСТНАТА ЕФЕКТИВНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА АКРОМЕГАЛИЯ В БЪЛГАРИЯ – ПИЛОТНО ПРОУЧВАНЕ**

**Къонг Ман Нгуен**

*Катедра „Организация и икономика на фармацията“*

**Научни ръководители:**

**доц. Мария Камушева, дф**

**проф. Константин Митов, дф**

**Цел:** Целта на настоящата разработка е да се направи оценка на стойностната ефективност на лекарствени терапии за лечение на акромегалия в България.

**Материали и методи:** Приложена е методиката на фармакоикономическите методи анализ разход-ефективност и анализ разход-ползност. Събрани са данни за разходите, ефективността и ползността на лекарствените терапии octreotide и octreotide+pegvisomant сред 18 пациенти с акромегалия, лекувани в УМБАЛ „Акад. И. Пенчев“, гр. София. Данните



обхващат период от 6 месеца в рамките на 2019 г. Разходите за лекарствата са остойностени въз основа на референтната стойност на опаковка, изчислена на база дефинирана дневна доза, и посочена в приложение 1 на позитивния лекарев списък, 2019 г. Като измерител на терапевтичния резултат при анализ разход-ефективност е използвано намалението на нивата на Insulin-like growth factor-1 (IGF-1 (nmol/l)), а при анализ-разход полезност - година живот, съобразена с качеството (QALY). Изчислени са инкременталните съотношения разход-резултат (incremental cost-utility ratio (ICUR) и incremental cost-effectiveness ratio (ICER)). Полезността е определена чрез специфичен въпросник – Acromegaly Quality of Life Questionnaire (AcroQoL). Проведени са еднопосочен и вероятностен анализ на чувствителността за тестване на несигурните параметри.

**Резултати:** Допълнителните разходи за 1 спечелена QALY и за единица намаление на IGF-1 се равняват съответно на 909 355.25 лв. и 33 362.09 лв. Вероятностният анализ на чувствителността показва, че вероятността комбинираната терапия octreotide+pegvisomant да е стойностно ефективна при желание на заплащане 800 000 лв. за единица допълнителен резултат, е около 50%. Съгласно еднопосочния анализ на чувствителността, най-значимо влияние върху инкременталното съотношение имат промяната в QALY с 5% и на разходите за комбинираната терапия с 30%.

**Заключение:** Комбинираното лечение octreotide+pegvisomant води до по-добри терапевтични показатели, подобрене в QALY, но и до по-високи разходи спрямо монотерапия с octreotide. При сравнение със стандартния праг на рентабилност на България се установява, че ICER и ICUR са над 1 и 3 пъти БВП/глава от населението, коригиран за период от 6 месеца. Необходимо е провеждане на последващо дългосрочно проучване, обхващащо по-голям брой пациенти за потвърждаване на направените изводи.

**Начин на представяне:** Доклад

## **МОНОКЛОНАЛНИ АНТИТЕЛА – ФАРМАКОЛОГИЧЕН ПРОФИЛ И АНАЛИЗ НА ПАЗАРА**

**Виктория Емилова Георгиева**

*Катедра „Организация и икономика на фармацията“*

**Научни ръководители:**

**Доц. Мария Камушева, дф**

**Гл.ас. Любомир Маринов, дф**

**Цел:** Целта на настоящата работа е да се анализира пазарът на моноклоналните антитела (mAbs) в България и тенденциите в развитието му в България и в страни от Европейския съюз (ЕС).

**Материали и методи:** Въз основа на официални данни на Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) е извършен ретроспективен анализ на разходите за реимбурсирани mAbs за амбулаторни и болнични условия за периода 2018 - 2020 г. Идентифицирани са mAbs с най-високи разходи и е изчислен дялът на техните разходи от

общите разходи за mAbs. Направен е ретроспективен, сравнителен анализ на разходите за 2018-2020 г. за adalimumab и rembroilizumab. Изчислени са относителният пазарен дял по групи държави, разходите на глава от населението и пазарният дял като процент от брутния вътрешен продукт (БВП)/глава на населението.

**Резултати:** Броят на mAbs за амбулаторна практика е 24, като биоподобни са налични само за adalimumab и infliximab. Три от 24 mAbs за хоспитализирани пациенти имат биоподобни (bevacizumab, rituximab, trastuzumab). Общите реимбурсирани годишни разходи за всички mAbs се увеличават от 61 613 929.47 € (2018 г.) на 70 694 933.37 € (2020 г.) в амбулаторна практика и от 102 393 242.81 € (2018 г.) до 168 827 502.53 € (2020 г.) в болнични условия. Най-ресурсоемките mAbs са adalimumab в амбулаторни и rembroilizumab в болнични условия: 42% и 19.09% през 2018 г. и 31% и 31.59% през 2020 г. от общия бюджет за mAbs, съответно. Делът на разходите за adalimumab от общия европейски пазар на adalimumab е статистически значимо по-голям в 5-ЕС (Германия, УК, Франция, Испания, Италия) спрямо страни от Централна и Източна Европа (СЕЕС) (72.49% vs. 7.04%, 2018 г.; 75.25% vs. 6.06% през 2020 г. ( $p < 0.0001$ )). Подобна тенденция е установена и за rembroilizumab (27.67% vs. 2.78%, 2018 г.; 76.41% vs. 9.94%, 2020 г.). Средните разходи за adalimumab на глава от населението (€) в СЕЕС са значително по-ниски (3.57 (2.51) vs. 8.36 (2.60) през 2018 г.; 3.05 (1.98) vs. 8.15 (2.24) през 2020 г. ( $p < 0.05$ )). Делът на разходите за rembroilizumab от БВП на глава от населението през 2020 г. е по-висок за СЕЕС (0.04% vs. 0.03% ( $p < 0.05$ )).

**Заклучение:** Реимбурсните разходи за mAbs са се увеличили през последните години в резултат на включването на нови mAbs в ПЛС, реимбурсиране на нови терапевтични показания и увеличаване на броя на пациентите, лекувани с най-ресурсоемките mAbs. Икономически развитите страни плащат повече за mAbs на глава от населението. Страните от Централна и Източна Европа харчат повече за rembroilizumab като процент от БВП на глава от населението.

**Начин на представяне:** Доклад

## **ОЦЕНКА НА ВЛИЯНИЕТО НА COVID-19 ПАНДЕМИЯТА ВЪРХУ ЛЕКАРСТВЕНАТА УПОТРЕБА И РАЗХОДИТЕ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА АСТМА И ХОББ В БЪЛГАРИЯ**

**Автор:** Елиана Ангелова Капитанска

*КАТЕДРА "ОРГАНИЗАЦИЯ И ИКОНОМИКА НА ФАРМАЦИЯТА"*

**Научен ръководител:** доц. Зорница Миткова, дф

**Научен консултант:** доц. Мария Димитрова, дф

**Въведение:** COVID-19 е световна пандемия, повлияла в значителна степен икономическото развитие и лечението на пациентите с хронични заболявания. Проследяването на

лекарствената употреба може да даде допълнителна информация относно развитието на хроничните заболявания и необходимостта от лечение.

**Методи и материали:** Проведено е ретроспективно проучване на лекарствената употреба при 15 монопродукта за амбулаторно лечение на астма и ХОББ, като е приложена формулата за ДДД/1000 души/ден, дефинирана от СЗО. Периодът на проучването обхваща годината преди възникването на пандемията и годината, в която е регистрирана COVID -19 пандемията в България (2019-2020 г.) с цел да се проследят промените, настъпващи по отношение на лекарствената употреба през този период.

**Резултати:** Резултатите показват, че няма еднозначна промяна, водеща до значително повишение или намаление в употребата. Най-съществено е повишението при mepolizumab (11,66 %) и montelukast (13,9 %), а най-незначително – при ciclesonide (2%). От друга страна, най-значително употребата намалява при Tiotropium bromide (22.07%) и glycopyrronium bromide (21.11%).

**Заклучение:** Развитието на пандемията от COVID-19 в България не води до по-висока степен на употреба на лекарствени продукти за лечение и контрол на астма и ХОББ в амбулаторни условия. Тези резултати могат да се дължат както на социалната изолация и липсата на допълнителни стимули, водещи до обостряне на заболяването, така и на придържането на пациентите към терапията и редовният прием на предписаните им лекарствени продукти.

## **РОЛЯТА НА ФАРМАЦЕВТА ПРИ ИДЕНТИФИЦИРАНЕ И РАЗРЕШАВАНЕ НА ЛЕКАРСТВО-СВЪРЗАНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ В БЪЛГАРИЯ – ДАННИ ОТ РЕАЛНАТА ТЕРАПЕВТИЧНА ПРАКТИКА**

**Автор: Павлина Тосева**

*КАТЕДРА “ОРГАНИЗАЦИЯ И ИКОНОМИКА НА ФАРМАЦИЯТА”*

**Научни ръководители: доц. Мария Димитрова, дф  
доц. Константин Ташков, дф**

**Въведение:** Спазването на терапията и съгласието от страна на пациентите са фактори с важно влияние върху разходите за лечение на ХОББ. Факторите, повлияващи съгласието са леснотата на приложение, удобството и други. Икономическите бариери пред достъпа до лекарства също повлияват по негативен начин съгласието и спазването на терапията.

**Методи и материали:** Проведено е дву-стъпково проучване, оценяващо ролята на данните от реалната терапевтична практика и ролята на фармацевтите при идентифициране на възможни лекарство-свързани проблеми (ЛСП), при пациенти с ХОББ. В първата част на проучването е проведен е литературен преглед в научните бази данни на PubMed, Scopus, Google Scholar по ключови думи, оценяващ важността на данните от реалната практика и включването на фармацевти в мониторирането на лечението на пациенти с ХОББ. Втората част от проучването включва анализ на база данни от 426 пациенти за оценка на назначената им лекарствена терапия и съпътстващи заболявания за оценка на възможни ЛСП. Като пилотно проучване за част от пациентите са приложени т.нар. START/STOPP критерии за оценка на ЛСП.

**Резултати:** Резултатите от проведеното проучване показват, че при голяма част от пациентите средният брой лекарства на варира от 2 до 13 в зависимост от броя на съпстващите заболявания, като най-голямата част от идентифицираните ЛСП са свързани с лекарствени взаимодействия и проява на нежелани лекарствени реакции (НЛР). Най-голям риск от ЛСП е идентифициран при пациентите с GOLD C и D, при които се усложнява и лекарствената терапия за основното заболяване, както и при пациентите над 60-годишна възраст. Тези данни потвърждават и резултатите от проведения литературен преглед.

**Заключение:** Възрастните пациентите с хронични заболявания са изложени на голям риск от лекарство-свързани проблеми, особено от типа лекарствени взаимодействия и НЛР. Данните от реалната практика са от съществено значение за тяхното своевременно идентифициране и разрешаване.

## **РОЛЯТА НА ФАРМАЦЕВТА ПРИ ИДЕНТИФИЦИРАНЕ И РАЗРЕШАВАНЕ НА ЛЕКАРСТВО-СВЪРЗАНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ В БЪЛГАРИЯ – ДАННИ ОТ РЕАЛНАТА ТЕРАПЕВТИЧНА ПРАКТИКА**

**Автор:** Петър Михайлов Михайлов

*КАТЕДРА “ОРГАНИЗАЦИЯ И ИКОНОМИКА НА ФАРМАЦИЯТА”*

**Научни ръководители:** доц. Мария Димитрова, дф

доц. Зорница Миткова, дф

**Научен консултант:** Мартин Петров

**Въведение:** Технологиите Next Generation Sequencing (NGS) могат да подобрят вземането на решения в онкологията, особено като позволят персонализиран подход, основан на системно изследване на генома на рака. Познаването на генетичния профил на тумора и някои биомаркери би могло да подобри стратифицирането на пациентите въз основа на риска и резултатите от терапията за молекулярно профилиране на тумор и molecular-guided therapy (MGT).

**Методи и материали:** Проведено е двуетапно проучване, оценяващо възможностите и възможните бариери за прилагане на NGS и MGT в България. В първият етап от проучването е направена оценка на възможните начини за използване на NGS и MGT и критичен анализ на законодателството за достъп до такива здравни технологии. Второ, въз основа на опит от други страни е създаден списък с препоръки за постепенно икономическо внедряване на NGS и MGT в България и възможностите за изготвяне на оценка на здравните технологии.

**Резултати:** Повечето лекарствени режими в онкологията изискват резултати от различни валидирани тестове за биомаркери, поради което NGS може да бъде алтернатива на множество тестове, като едновременно изследва широк спектър от гени. Това би могло да намали изчерпването на оскъдни материали и да намали разходите и времето за резултат. Препоръчителните терапевтични режими са включени в списъците за възстановяване на разходите. Въз основа на вече натрупания опит създадохме списък с препоръки, който може да послужи като насока за икономическото прилагане на NGS и MGT в България. Списъкът

включва промени в законодателството, създаване на геномна база данни/регистър, актуализиране на клинични насоки и др.

**Заклучение:** NGS и MGT улесняват избора на лечение и биха могли да подобрят клиничните и управленски решения в България, както по отношение на разпределението на ресурсите за здравеопазване и оптимизирането на разходите, така и до осигуряване на подобрен достъп до иновативни технологии на пациентите с онкологични заболявания.

## **АНАЛИЗ НА ПЛАНОВЕ ЗА УПРАВЛЕНИЕ НА РИСКА НА ВАКСИНИ ЗА COVID-19**

**Автор: Грета Асенова Николова**

*КАТЕДРА “ОРГАНИЗАЦИЯ И ИКОНОМИКА НА ФАРМАЦИЯТА“*

**Научни ръководители: Проф. Илко Гетов, дф**

**Доц. Мария Димитрова, дф**

**Въведение:** Бързото и навременно откриване и оценка на нова информация за съотношението полза-риск на ваксините за COVID-19, актуализирането на плановете за управление на риска (ПУР), навременната комуникация с обществеността и високото ниво на прозрачност са от ключово значение за защитата на общественото здраве и гарантирането на доверието на обществото в регулаторната система и кампаниите за ваксинация. В тази връзка е важно да се провежда регулярен анализ на ПУР и оценка на информираността на обществеността по отношение на рисковете, свързани с ваксините.

**Методи и материали:** Проведен е документен анализ на съдържанието на Добрата практика по проследяване на лекарствената безопасност /GVP/ на ЕМА по отношение на изискванията и структурата на ПУР, както и допълнителните изисквания по отношение на ваксините срещу COVID-19. Реализирано е анонимно анкетно проучване, което да оцени информираността на медицинските специалисти в България по отношение на риск-минимизиращите мерки, свързани с приложението на ваксините за COVID-19.

**Резултати:** Анализът на GVP показва, че ПУР на ваксините срещу COVID-19 следва напълно препоръките, формата и елементите, но е поставено изискване за ежемесечна оценка на съотношението полза-риск. По отношение на информираността резултатите показват, че едва 33.7% от анкетиранияте специалисти са наясно с целта и съдържанието на ПУР, а 78.7% от анкетиранияте считат, че е им е необходима допълнителна професионална информация.

**Заклучение:** Проучвания, оценяващи информираността на медицинските специалисти по отношение на управлението на риска, свързан с ваксините са от съществено значение за успеха на кампаниите по ваксинация. Професионалната информация относно нежеланите постваксинални реакции и осведомеността за връзката с други съпътстващи заболявания са важни за вземането на информирано решение от медицинските специалисти.

## УЧАСТИЕТО НА ФАРМАЦЕВТИТЕ ВЪВ ВАКСИНАЦИОННИ ПРОГРАМИ – ПОЛЗИ, БАРИЕРИ И НАГЛАСИ НА ОБЩЕСТВОТО. СИСТЕМАТИЧЕН ПРЕГЛЕД.

**Марина Пешева, Емили Терзиева, Николай Ганов**

*Катедра „Организация и икономика на фармацията“*

**Научен ръководител:**

**доц. Мария Камушева, дф**

Въведение: В хода на пандемията от COVID-19 фармацевтите доказаха важната си роля на най-достъпните медицински специалисти, които имат потенциала и знанията да участват и във ваксинационната кампания.

Цел: Целта на проучването е да се проведе систематичен преглед на литературата за публикации, които анализират наличните доказателства за ползите от участието на фармацевтите във ваксинирането, свързаните бариери, както и мнението и нагласите на фармацевтите и пациентите.

Материали и методи: Проведено е систематично търсене в научната база данни PubMed по предварително зададени ключови думи. Общо 104 проучвания са включени в качествения синтез въз основа на проведен скрининг на идентифицираните 980 проучвания в базите данни.

Резултати: Ползите от включването на фармацевтите във ваксинационните програми са свързани с повишаване на процента имунизирани хора и предотвратяването на разпространението на ваксинопредотвратими заболявания, по-добро информиране и мотивиране на пациентите, положително влияние върху нивото на имунизация, подпомагане на постигането на целите на имунизацията, подобряване на достъпа на населението до ваксини. Като основни бариери за участието на фармацевтите се очертават законодателните ограничения, липсата на обучение сред фармацевтите и недоверие от страна на определени групи от обществото, както и финансовите препятствия пред аптеките. Пациентите, които са получили консултация, обучение или са ваксинирани от фармацевти, споделят за високо ниво на удовлетвореност от оказаната услуга в аптеката. Систематичният преглед показва съществената роля на фармацевта във ваксинационни кампании, както и ползите, които се генерират за отделния индивид и за обществото като цяло.

Заклучение: Необходимо е провеждането на повече проучвания на национално ниво за оценка на възможностите, бариерите и ползите от активното включване на фармацевтите не само като важен участник в промотирането на ваксинацията сред рисковите групи, но и в реалното осъществяване на ваксиниране след преминаване на обучение.

Начин на представяне: ПОСТЕР



## **КАТЕДРА «ФАРМАЦЕВТИЧНА ХИМИЯ»**

### **РАЗРАБОТВАНЕ НА АНАЛИТИЧНИ ПОДХОДИ ЗА ИДЕНТИФИЦИРАНЕ И КОЛИЧЕСТЕВЕНО ОПРЕДЕЛЯНЕ НА SIBUTRAMINE В ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ**

**Юлина Юриева Гърбева**

*Катедра: „Фармацевтична химия“*

**Научен ръководител: Доц. Лили Пейкова, дф**

През последните години нараства предлагането и продажбите на билкови хранителни добавки предназначени за справяне с често срещани в съвременното проблеми, свързани с диабет, затлъстяване, болка и еректилна дисфункция. Опитът на някои производители да подобрят ефикасността на своите продукти чрез умишлено добавяне на недекларирани съставки води до заблуда на потребителя и застрашаване на здравето му, което налага необходимостта от извършването на по-сериозен контрол на съдържанието на предлаганите хранителни добавки.



Един от най-често прилаганите подходи за това е незаконното включване на лекарственият продукт Sibutramine, характеризиращ е със своята антидепресантна и анорексигенна активност в търговски енергийни напитки, хранителни добавки и диетично ориентирани формулировки за зелен чай, което представлява сериозен проблем за общественото здраве.

Във връзка с тези литературни данни бе определена и целта на настоящата работа - разработване на аналитични подходи за идентифициране и количествено определяне на Sibutramine в хранителни добавки. В изпълнение на така поставената цел, бяха разработени UV-vis спектрофотометричен и RP-HPLC/UV-vis хроматографски аналитични методи, характеризиращи се с висока чувствителност, селективност и възпроизводимост. Посочените методи бяха валидирани по отношение на заложените в Ръководството на ИСН критерии. Така валидираните методи бяха приложени за анализ на четири вида хранителни добавки, налични на пазара и различаващи се по състав и вид на носителя. Получените резултати определиха наличие на Sibutramine в различни количества и в четирите изследвани проби, въпреки че лекарственият продукт не бе посочен в съответният етикет.

Така разработените методи са приложими за контрол и анализ на голям брой хранителни добавки, с цел идентифициране и количествено определяне на необявено на етикета съдържание на Sibutramine в търговски продукти.

**ДОКЛАД**

## **UV-SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF TOCOPHERYL ACETATE IN FOOD SUPPLEMENTS**

**Sofia Nousikyrou, faculty N 336**

*Department of Pharmaceutical Chemistry*

**Scientific supervisor: Assoc. Prof. Ivanka Pencheva, PhD**

Tocopheryl acetate is a synthetic form of  $\alpha$ -tocopherol which belongs to the group of fat-soluble tocopherols, referred to as vitamin E. They have the function of antioxidants and their biological activity is associated with protecting cell membranes from the accumulation of toxic products. Tocopherols have a number of applications in medicine for muscular dystrophies, liver disease, predisposition to abortion, with indications for the use of antioxidants. They are contained in a number of foods and in the form of food additives and supplements. Due to the sensitivity of the vitamin E to a number of physical and chemical factors, its content can be significantly reduced. This requires the development and application of fast and accurate analytical methods to the various supplement forms.

Diploma thesis study represents a sensitive, accurate and precise UV spectrophotometry method developed and validated for the identification and quantification of tocopheryl acetate substance and in monocomponent food supplements.

The UV-spectrophotometric method was validated due European Pharmacopoeia and ICH requirements. Analytical parameters were studied as precision, accuracy, linearity, LOD and LOQ and obtained results were evaluated according to pharmacopoeial acceptance criteria. The developed UV-spectrophotometric method was applied in identification and assay tests for tocopheryl acetate.

Oral presentation



**КАТЕДРА**

# “ТЕХНОЛОГИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ СРЕДСТВА И БИОФАРМАЦИЯ”

## РАЗРАБОТВАНЕ НА НАНОРАЗМЕРНИ ЛЕКАРСТВОДОСТАВЯЩИ СИСТЕМИ С КВЕРЦЕТИН

**Нелиана Ганчева**

*Катедра по Технология на лекарствените средства с биофармация*

**Научни ръководители:**

**Гл. ас. д-р Христина Войчева**

**Проф. д-р Красимира Йончева**

Кверцетинът притежава редица фармакологични ефекти (антиоксидантен, противовъзпалителен, антимикробен и др.), но слабата му водоразтворимост и ниска стабилност са сред проблемите, ограничаващи клиничната му употреба. Включването на кверцетин в наноразмерни системи може да преодолее тези ограничения. Мезопорестите силикатни наночастици например могат да преодолеят проблемите с ниската разтворимост на включените в тях слаборастворими вещества. Освен това, мезопорестите наночастици се характеризират с голяма специфична повърхност и голям поров обем, възможности за функционализиране и добра стабилност.

Целта на настоящата дипломна работа бе да се проучат възможностите за натоварване на кверцетин в два типа мезопорести силикатни наночастици и последващото им формулиране в лекарствена форма за локално приложение. Като носители бяха подбрани два типа мезопорести силикатни наночастици – нефункционализирани МСМ-41 и аминоквадратнофункционализирани МСМ-41-NH<sub>2</sub>. Установено бе, че кверцетинът се включва в двата типа наночастици със сходна степен на натоварване. Проведените трансмисионно-електронно микроскопски наблюдения показаха, че натоварването на частиците не променя мезопорестата структура. Средният диаметър и на двата типа натоварени частици бе приблизително 500 nm. Отчетена бе отрицателна стойност на дзета-потенциала при МСМ-41 частичките и положителна стойност при МСМ-41-NH<sub>2</sub>. Разработен бе технологичен режим за включване на натоварените с кверцетин наночастици в три типа гелове с оглед тяхното кожно прилагане - хидрогел, олеогел и емулгел. При охарактеризиране на процеса на освобождаване от геловите, най-висока скорост на освобождаване на кверцетин бе отчетена при емулгела.

При сравняване на освобождаването от гелове с двата типа наночастици бе установено, че освобождаването на кверцетин бе по-бавно от гелове съдържащи аминок-модифицирани наночастици.

## **РАЗРАБОТВАНЕ НА МНОГОЧАСТИЧКОВА ЛЕКАРСТВО-ДОСТАВЯЩА СИСТЕМА ЗА БИКАЛУТАМИД НА БАЗАТА НА МСМ-41 И HMS ЧАСТИЦИ**

**Десислава Иванова**

*Катедра „Технология на лекарствените средства и биофармация“*

**Научни ръководители: доц. Борислав Цанков, д.ф.**

**гл. ас. Теодора Попова, д.ф.**

Бикалутамид е представител от групата на нестероидните периферни селективни андрогени. Бикалутамид е липофилно вещество има ограничена водна разтворимост (<5mg/L). Принадлежи към лекарствата от клас II на биофармацевтичната класификационна система – ниска водна разтворимост и висок пермеабилитет. Въпреки добрата чревна резорбция, разтворимостта в гастро-интестиналните флуиди се оказва скоростопределящ фактор, което е и причината за ниската бионаличност на веществото след перорален прием. Това може да бъде причина за необходимостта от по-високи дози и по-чести интервали на приложение, което да увеличи нежеланите лекарствени ефекти.

Цел на настоящото изследване беше разработване на технологичен подход за повишаване на бионаличността и намаляване на нежеланите лекарствени ефекти чрез включване на лекарственото вещество в многочастичкови лекарство-доставящи системи от видовете МСМ-41 и HMS.

Бикалутамид беше натоварен в двата вида частици чрез метода на инкубирането в разтвор на лекарственото вещество. Разработените лекарство-доставящи системи бяха физико-химично охарактеризирани по отношение на основните си показатели – размер, индекс на полидисперсност и дзета-потенциал, свободен обем, специфична повърхност, размер на порите. Получените системи бяха заснети с помощта на трансмисионно-електронна микроскопия за изясняване на морфологията. Допълнително структурите бяха подложени на рентгенова дифрактография и ИЧ-спектроскопия. Натоварването беше определено чрез термогравиметричен анализ. Процесът на освобождаване на лекарственото вещество от системите беше проведен в среда, осигуряваща спазване на sink-условия.

Въз основа на получените резултати може да се направи извод, че МСМ- 41 и HMS мезопорести силикатни частици са успешно използвани като носители, осигуряващи удължено освобождаване на противотуморното лекарство бикалутамид при минимален ефект на първоначално бързо освобождаване. Високата степен на натоварване бе постигната и при двата разработени модела (62% при HMS и 40% при МСМ-41). Физико- химичното охарактеризиране на получените наночастици чрез различни методи показва запазване на мезопорестата структура и висока ефективност на натоварване. Двата вида мезопорести силикатни частици могат да се разглеждат като потенциални системи за доставяне на бикалутамид.

## ДОКЛАД

# PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF POLYMERIC MICELLES AS DELIVERY PLATFORMS FOR A CYTOTOXIC PIPERINE ANALOGUE

**Elisavet Metaxa, Fac. № 644**

*Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics*

**Scientific supervisors: Prof. Denitsa Momekova, PhD**

**Prof. Petar Petrov, DSci**

**Scientific consultant: Assoc. Prof. Georgi Stavrakov, PhD**

The present contribution is focused on feasibility of polymer micelles based on two block copolymers, namely: PEG-PCL-PEG and PDMAEMA-PCL-PDMAEMA as well as their binary mixture PDMAEMA-PCL-PDMAEMA:PEG-PCL-PEG at 1:1 molar ratio whereby a newly synthesized piperine derivative FJ02603 is entrapped. The micelles, comprising a biodegradable hydrophobic PCL core able to solubilize poorly soluble drugs, hydrophilic corona of PEG to achieve prolonged circulation time and hydrophilic PMAEMA chains incorporated to create a positively charged corona layer, which enables better cellular internalization of the micelles. The micelles were characterized by dynamic light scattering, drug encapsulation efficacy and loading capacity, and in vitro release. Free and formulated piperine analogue were further investigated for cytotoxicity in chemosensitive HL-60 cells and its resistant sub-line HL-60/CDDP.

The obtained results show that the micelles are characterized with high encapsulation efficacy between 68 – 100 %, size in the range of 24-50 nm, monomodal size distribution and low polydispersity index, which is evidence of homogeneous micellar populations. The micelles showed delayed drug release. The results from cytotoxicity evaluation clearly demonstrate the definite superior anticancer activity of micellar FJ02603 as compared to free drug. Both micellar formulations bypassed the resistance phenotype as evident by the shift in the IC<sub>50</sub> values.

These findings give a reason to conclude that the presented polymer micelles are a feasible platform for delivery of piperine analogue FJ02603 with a concomitant beneficial modulation of its cytotoxic properties.

