

Резюмета на трудовете след придобиване на академична длъжност Доцент на Крум Стефанов Кафеджийски

ПУБЛИКАЦИИ В СЪВРЕМЕННИ БЪЛГАРСКИ И ЧУЖДИ НАУЧНИ ИЗДАНИЯ, РЕФЕРИРАНИ И ИНДЕКСИРАНИ В СВЕТОВНОИЗВЕСТНИ БАЗИ ДАННИ С НАУЧНА ИНФОРМАЦИЯ

1. **Крум Кафеджийски**, Стефан Кафеджийски. Разработване на стабилен фармацевтичен състав на разтвор за перорални капки, съдържащ Metamizole sodium monohydrate, Медицински преглед (ISSN 1312-2193), 2015 (51), No.2, с.44-48. (Индексиран в EBSCO, CABI, Web of Science)
<https://randii.nacid.bg/register/search>

РЕЗЮМЕ

Дефиниран е основния проблем при разработване на състав, основан на метамизол натрий - стабилност по отношение на разпадни продукти на активното вещество. Изследвани са ефекта на вида на буфера, капацитета на буфера и рН на разтвора върху стабилността на метамизол натрий във воден разтвор. В резултат са определени оптималните условия и състав на разтвора за перорални капки: цитратен буфер, капацитет 125 mM и рН 7.7.

Ключови думи: metamizole sodium, aqueous solution, oral drops

2. **Крум Кафеджийски**, Евгени Григоров, Тони Веков. Ин витро изследване на нова Alginate Raft – forming oral suspension, Медицински преглед (ISSN 1312-2193), 2015 (51), No.3, с.44-46. (Индексиран в EBSCO, CABI, Web of Science)
<https://randii.nacid.bg/register/search>

РЕЗЮМЕ

Проведени са in vitro сравнителни изпитвания на нова Alginate Raft-forming перорална суспензия спрямо търговския продукт Gaviscon Cool Mint Liquid oral suspension (Reckitt Benckiser Healthcare, UK). Резултатите показват, че при всяка стойност на рН, Alginate Raft susp. и Gaviscon susp. създават алгинатни гелове със сравними характеристики. Представените данни потвърждават предлагания механизъм на действие на новата Alginate Raft суспензия.

Ключови думи: Alginate Raft-forming перорална суспензия, сравнителни изпитвания, механизъм на действие

3. **Крум Кафеджийски**, Евгени Григоров, Тони Веков. Ин витро сравнително освобождаване на ацетилсалицилова киселина от нови стомашно-устойчиви 100 mg таблетки. Медицински преглед (ISSN 1312-2193), 2015 (51), No.4, с.38-43. (Индексиран в EBSCO, CABI, Web of Science)
<https://randii.nacid.bg/register/search>

РЕЗЮМЕ

Изследван е профила на освобождаване на acetylsalicylic acid от продукта ASA 100 mg gastro-resistant tablets в различни среди съгласно ръководството „Quality of oral modified release product”, ЕМА/CHMP/QWP/428693/2013. Доказано е подобие на профила на разтваряне спрямо референтен продукт Aspirin Protect 100 mg gastro-resistant tablets чрез статистически фактор на подобие f2. В изследването за стабилност е оценено поведението на продукта относно характеристиката на разтваряне и съдържание на разпаден продукт свободна салицилова киселина.

Ключови думи: ацетилсалицилова киселина, стомашно устойчиви таблетки, профил на освобождаване

4. Белчева, В., **К. Кафеджийски**, Е. Григоров. Историческо развитие на концепцията за нарушено кръвообращение на сърцето като причина за ИБС (част 1). *Български Медицински Журнал (ISSN 1313-1516)*, 2015 (9), No.3, с.21-26. (Индексиран в Българска медицинска наука, CINAHL, EBSCO, CABI: Global Health Database, Web of Science)
<https://randii.nacid.bg/register/search>

РЕЗЮМЕ

В обзора се проследяват някои от най-важните моменти от историята на развитието на концепцията за исхемичната болест на сърцето. Разкриват се ролята и откритията на множество изтъкнати лекари и бележити учени, дали своя принос в изясняването на патоанатомията и патофизиологията на тази болест.

Ключови думи: история, концепция, исхемична болест на сърцето

5. **К. Kafedjiiski**. Effect of binder type on physical and in vitro properties of high dose inosine acedoben dimepranol tablets. *Pharmacia (ISSN 04280296)*; DOI 10.3897/pharmacia.69.e89410, 2022 (69) No. 4: с. 947–953. (Индексиран в SCOPUS, Web of Science). SJR 0.166
<https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e89410>

ABSTRACT:

The present work was conducted with the aim to formulate and evaluate the immediate release of 1000 mg tablets containing Inosine Acedoben Dimepranol (IAD). All the samples of the tablets containing 1000 mg IAD were prepared by conventional wet granulation method. Various type of binders like povidone, wheat starch, pregelatinized starch (starch 1500TM, Colorcon), microcrystalline cellulose and macrogol 6000 were used to prepare some series of tablets. Granules were evaluated for pre-compression parameters and tablets were evaluated for post-compression parameters. The composition batch № IAD1000 L04 was found to be the best for producing IAD 1000 mg tablets. The optimal lubricant system is glycerol dibehenate at a concentration of 2.94% plus magnesium stearate at a concentration of 0.46%. Optimized formulation was evaluated for in-vitro dissolution test. Stability studies were performed for the selected composition.

Keywords: Inosine Acedoben Dimepranol, Inosine pranobex, 1000 mg tablets, binders, dissolution

6. **K. Kafedjiiski.** Formulation and in vitro evaluation of inosine acedoben dimepranol tablets. Pharmacia (ISSN 04280296); DOI 10.3897/pharmacia.69.e81442, 2022 (69) No. 2: с. 319-325. (Индексиран в SCOPUS, Web of Science). SJR 0.166
<https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e81442>

ABSTRACT:

The present work was carried out to formulate and evaluate immediate release tablets of Inosine Acedoben Dimepranol (IAD). Tablets were prepared by wet granulation process to overcome the poor compression properties of IAD powder and produce high- dose tablets. Various type of binders and disintegrants like Povidone K-30, K-25, wheat starch, mannitol were used to prepare some series of tablets. Granules were evaluated for pre-compression parameters and tablets were evaluated for post- compression parameters. The composition batch № IAD L03 was the best for producing IAD 500 mg tablets. The optimal lubricant is glycerol dibehenate at a concentration of 3.08%. Optimized formulation was evaluated for in-vitro dissolution test. Stability studies were performed for the selected composition

Keywords: Inosine Acedoben Dimepranol, tablets, binders, dissolution

7. **K. Kafedjiiski.** Клинично поведение и нови терапевтични подходи при лечение на колоректален карциом. *Медицински преглед* (ISSN 1312-2193), 2022 (58), No.6, с.16-25. (Индексиран в EBSCO, CABI, Web of Science)
<https://randii.nacid.bg/register/search>

РЕЗЮМЕ

Колоректалният карцином продължава да представлява сериозен проблем за лечение в днешната медицина. Въпреки наличието на нови терапии, лечението му все още представлява едно сериозно предизвикателство особено когато се касае за метастазирал стадий. В този литературен обзор и анализ са посочени основните терапевтични подходи за лечение на отделните стадии като особено внимание е отделено на съвременните подходи за лечение. Разгледани са за представените терапии резултатите от проведените клинични изпитвания. Особено внимание е отделено на имунотерапията като са посочени отделните представители PD-1/PD-L1 имунни чекпойнт инхибитори и CTLA-4 моноклонални антитела, които са одобрени от FDA. Въпреки че има положителни резултати при някои пациенти, лекувани с тези инхибитори, други никога не отговарят на лечението, докато реагиращите често развиват резистентност. Също така са представени новите генерации имунни чекпойнт инхибитори, които са в различни фази на клинични изпитвания. Ключови думи: Колоректален карцином, таргетна терапия, PD-1/PD-L1 имунни чекпойнт инхибитори, DOR (продължителност на отговора)

8. **К. Kafedjiiski.** Разработване на фармацевтичен състав на сироп, съдържащ двойна доза Инозин ацедобен димепранол. *Български Медицински Журнал (Под Печат), (ISSN 1313-1516).* (Индексиран в Българска медицинска наука, CINAHL, EBSCO, CABI: Global Health Database, Web of Science)

<https://randii.nacid.bg/register/search>

РЕЗЮМЕ

Към групата имуномодулатори, които понастоящем се прилагат в медицинската практика принадлежи Инозин ацедобен димепранол (изопринозин), който представлява синтетично комплексно производно на пурина.

Целта на това изследване е да се установи устойчив, възпроизводим и стабилен състав и процес за перорална дозирана форма – сироп, съдържаща 100 mg/ml активно вещество Inosine acedoben dimepranol.

Дефинирани са основните проблеми при разработване на сироп с двойна доза (100 mg/ml), основан на Инозин ацедобен димепранол - изпитване на разтворимост на активното вещество, необходимо за приготвяне на по-концентрирана форма на сироп и стабилност на Инозин ацедобен димепранол по отношение на разпадни продукти. Изследван е ефектът на снижаване съдържанието на захарния сироп, съобразено с указанията на Европейското ръководство за разработване на лекарства, предназначени за употреба в педиатрията - състави с големи количества захар трябва да се избягват при лечение на педиатрични пациенти, страдащи от диабет.

В резултат са определени оптималните условия и състав на сиропа, чрез които се постигат целевите характеристики на сиропа - маскиране горчивия вкус на активното вещество, стабилен разтвор с възприетата доза 100 mg/ml и с добри органолептични свойства за перорална педиатрична употреба - приемлив вискозитет, плътност и текстура, с достатъчна сладост и приятен аромат на натурална малина.

Ключови думи: инозин ацедобен димепранол, инозин пранобекс, сироп 100 mg/ml, приготвяне, анализ, стабилност.

В РЕФЕРИРАНИ БЪЛГАРСКИ НАУЧНИ ИЗДАНИЯ С НАУЧНО РЕЦЕНЗИРАНЕ

9. **Крум Кафеджийски, Евгени Григоров, Тони Веков.** Разработване на фармацевтичен състав с приятни органолептични характеристики, съдържащ Acetylcysteine, *МЕДИЦИНСКИ МЕНИДЖМЪНТ И ЗДРАВНА ПОЛИТИКА, (ISSN 1312-0336), 2015 (46), No. 1, с.12- 20.* (Индексиран в Българска медицинска наука, EBSCO)

РЕЗЮМЕ

Разработен е фармацевтичен състав на прах за перорален разтвор, съдържащ acetylcysteine, чрез прилагане на подходяща и ефективна комплексна система за маскиране на вкуса и мириса. Установен е фармацевтично приемлив стабилизатор - citric acid, и оптималната концентрация в условия на перорален воден разтвор - топла

напитка. Успешно е приложен нов метод за маскиране на неприятния вкус и мирис на *acetylcysteine* и негови примеси чрез механично смесване на активното вещество с *Kleptose Linecaps 17* в определено тегловно съотношение. Използвано е подходящо разреждащо вещество в продукта - *polyol xylitol*, който може да се използва и от диабетици.

Ключови думи: *acetylcysteine*; лекарствена форма за перорална употреба

10. **К. Kafedjiiski.** Системи за доставяне на лекарствени пептиди: перорални подходи. *Годишник по болнична фармация (ISSN 2367-8763)*, 2021 (7), No. 1, с.26- 32. (Индексирани в Google Scholar и Българска медицинска наука)
DOI: <http://dx.doi.org/10.14748/ahp.v7i1.8070>

РЕЗЮМЕ

Стратегията за развитие на перорални биомолекули винаги е била предизвикателство за изследователите, поради тяхното високо молекулно тегло, химична или ензимна деградация и непронпускливост през чревната лигавица. Тиолатните полимери-тиомери изглеждат да са най-обецаващи ексципиенти за непарентерално приложение на много слабо абсорбиращи лекарствени хидрофилни макромолекули като пептиди, протеини и нуклеинови киселини, което би довело до подобряване бионаличността на тези терапевтични агенти. Поради имобилизирането на тиолни групи върху добре утвърдени мултифункционални полимери като полиакрилати и хитозани техните мукоадхезивни, контролиращи освобождаването, увеличаващи пърмишъна и ензимно инхибиращи свойства значително се подобряват.

Ключови думи: тиомери, лекарствени пептиди, системи за лекарствено доставяне

11. **К. Kafedjiiski.** Преглед на системните подходи и адювантната терапия при лечение на резектабилен колоректален карцином при възрастни пациенти. *Годишник по болнична фармация (ISSN 2367-8763)*, 2022 (8), No. 1, с.31-37. (Индексирани в Google Scholar и Българска медицинска наука)
DOI: <http://dx.doi.org/10.14748/ahp.v8i1.8633>

РЕЗЮМЕ

Колоректалният карцином продължава да представлява сериозен проблем за съвременната медицина и в частност лечението при възрастни пациенти. Описани са и специфичните затруднения при лечението на тази популация. Също така в този литературен обзор е анализирана и адювантната химиотерапия при лечението на резектабилен колоректален карцином, стадии II и III. Разгледана е още и безопасността и ефикасността на адювантната химиотерапия, както и специфичните затруднения при лечението на тези пациенти. Оценена е продължителността на живота в години в зависимост от възрастта по време на поставяне на диагнозата, както и на броя на съпътстващите хронични заболявания. Обобщени са и последните данни, които препоръчват рутинната употреба на адювантна химиотерапия при по-здрави възрастни пациенти със стадий III, както и

стадий II с по-висок риск. Отчетено е, че възрастните пациенти със значими функционални нарушения не са подходящи кандидати за адювантна химиотерапия.

Ключови думи: колоректален карцином, обща преживяемост, флуоропиримидини, адювантна химиотерапия

12. **К. Kafedjiiski**. Приложението на PD-L1 инхибиторите за лечението на солидни тумори - основен подход в имунотерапията на онкологичните заболявания. *Годишник по болнична фармация*- Под печат. (ISSN 2367-8763), 2023 (9), No. 1, с.26- 32. (Индексиран в Google Scholar и Българска медицинска наука)
DOI: <http://dx.doi.org/10.14748/ahp.v7i1.8070>

РЕЗЮМЕ

Откриването на имунологичните чекпойнт протеини като PD-1/PDL-1 и CTLA-4 представлява много сериозно научно откритие в областта на имунотерапията на солидните тумори. Хуманизираните моноклонални антитела, познати като инхибитори на PD-L1, потискат свързването на PD-L1 - човешки трансмембранен протеин (разпознаван и като чекпойнт протеин), участващ в сигнализацията на програмираната клетъчна смърт с рецептора PD-1 – повърхностен клетъчен рецептор, който играе основна роля в потискането на имунната система и стимулиране на толеранс към носещата го клетка. Двата основни пътя, които специфично се таргетират в клиничната практика са цитотоксичен-T- лимфоцитен антиген-4 (CTLA-4) и протеина "програмирана клетъчна смърт 1" (PD-1). Следователно, хуманизирани моноклонални антитела, таргетиращи тези имунологични чекпойнт протеини се използват успешно при пациенти с метастатичен меланом, бърбечноклетъчен карцином, карцином на глава и шия, както и НКБД. FDA е одобрил три различни категории на имунологични чекпойнт инхибитори (ИЧХ) като PD-1 инхибитори (Nivolumab, Pembrolizumab, и Cemiplimab), PDL-1 инхибитори (Atezolizumab, Durvalumab и Avelumab), както и CTLA-4 инхибитори (Ipilimumab). За съжаление не всички пациенти са отговорили положително, което подчертава ролята на биомаркерите като Tumour mutation burden (TMB), PDL-1 експресия, микробиом, хипоксия, интерферон- γ за предикция на отговора при имунотерапия с чекпойнт инхибитори. Литературният обзор има за цел да представи новостите в областта на имунотерапията при лечението на солидните тумори.

Ключови думи: PD-1, PD-L1, CTLA-4, имунотерапия.

ПАТЕНТИ

13. BG66379 (B1) — PHARMACEUTICAL COMPOUND CONTAINING L-ALPHA-GLYCERYL-PHOSPHORYL-CHOLINE; **KAFEDZHIYSKI KROUM** [BG]; DRAGANOV GEORGI [BG];
(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕН СЪСТАВ, СЪДЪРЖАЩ L-АЛФА-ГЛИЦЕРИЛФОСФОРИЛХОЛИН

(57) Изобретението се отнася до фармацевтичен състав, съдържащ L-алфа-

глицерилфосфорилхолин, предназначен за изготвяне на лекарствени форми с ноотропна терапевтична активност. Фармацевтичният състав, обект на изобретението, е стабилен, притежава добри реологични характеристики и се получава по опростена технологична схема на производство. Съставът е под формата на капсули, които съдържат активното вещество L-алфа-глицерилфосфорилхолин и помощни вещества: стабилизатор, синтетичната аморфна форма на магнезиев алуминометасиликат и магнезиев стеарат. Съставът може да включва допълнително и вещества като ацетил-L-карнитин хидрохлорид, алфа липоена киселина, витамин B6, витамин B9 и фолиева киселина или техни смеси.

14. BG66380 (B1) — POWDER MIXTURE FOR PERORAL SOLUTION CONTAINING L-ALPHA-GLYCERYL-PHOSPHORYL-CHOLINE; **KAFEDZHIYSKI KROUM** [BG]; DRAGANOV GEORGI [BG];

(54) ПРАХООБРАЗНА СМЕС ЗА ПЕРОРАЛЕН РАЗТВОР, СЪДЪРЖАЩА L-АЛФА-ГЛИЦЕРИЛФОСФОРИЛХОЛИН

(57) Изобретението се отнася до прахообразна смес за перорален разтвор, съдържаща L-алфа- глицерилфосфорилхолин, която намира приложение във фармацевтичната промишленост за изготвяне на лекарствени форми с ноотропна терапевтична активност. Прахообразната смес съгласно изобретението съдържа активното вещество L-алфа-глицерилфосфорилхолин и стабилизатор, представляващ смес от синтетична аморфна форма на магнезиев алуминометасиликат и D-манитол, както и хлъзгащи вещества, подсладител и аромати. Сместа може да включва допълнително и други активни вещества като ацетил-L-карнитин хидрохлорид, алфа липоена киселина, витамин B6, витамин B12, фолиева киселина или смеси от тях. Сместа за перорален разтвор съгласно изобретението притежава добри реологични характеристики, стабилна е при съхранение, има добра разтворимост във вода и добри органолептични свойства, получава се по опростена технологична схема на производство и е предназначена за дозиране в сашети.

15. 8358.000-EP - ORAL DOSAGE SELF-EMULSIFYING COMPOSITIONS CONTAINING COMPLEXES OF DERIVATIZED INSULIN PEPTIDES WITH ALKYL SULFATE PERMEATION ENHANCERS; **Krum Kafedzhiyski**, Franklin Okumu, Ulrik Lytt Rahbek;

Technical Field: *The submitted invention relates to self-nanoemulsifying compositions and nanoemulsion compositions for the oral administration of derivatized insulin peptide comprising a hydrophobic ion-pair complex of insulin derivative with a permeation enhancer. Compositions according to the invention have improved oral bioavailability compared to conventional pharmaceutical compositions such as solutions.*

16. 8391.000-EP - ORAL DOSAGE SELF-EMULSIFYING COMPOSITIONS CONTAINING COMPLEXES OF DERIVATIZED INSULIN PEPTIDES WITH MEDIUM CHAIN FATTY ACIDS PERMEATION ENHANCERS; **Krum Kafedzhiyski**, Franklin Okumu, Ulrik Lytt Rahbek.

Technical Field: *The submitted invention relates to self-nanoemulsifying compositions and nanoemulsion compositions for the oral administration of derivatized insulin peptide comprising a hydrophobic ion-pair complex of insulin derivative with a permeation enhancer. Compositions according to the invention have improved oral bioavailability compared to conventional pharmaceutical compositions such as solutions.*