

Документи на гл. ас. Станислав Цанков, дф, за участие в конкурс за заемане на академична длъжност
ДОЦЕНТ „Технология на лекарствените форми“, за нуждите на преподаването по “Технология на
лекарствените форми“ към катедра „Фармацевтични науки и социална фармация“ на факултет „Фармация“
при Медицински университет-Плевен

22. Резюмета на отпечатаните в пълен текст научни трудове

Публикация 1.

Research Institute of Pharmacy and Pharmacology, Medical Academy, Sofia, Bulgaria

Regulation of the tetracycline hydrochloride release from polyacrylate microspheres

Part 1

ST. TSANKOV, N. LAMBOV and E. MINKOV

Pharmazie **47** (1992), H. 2

Due to the precipitation of free bases sparingly soluble in water, it is not possible to achieve a uniform release in the gastrointestinal tract of delayed action drugs containing salts of weak bases, e.g. tetracycline hydrochloride, at pH-values surpassing their pK_a values. The problem of drug release control can be solved by adding Eudragit® L to the polymetacrylate (Eudragit RS) microspheres. It has been established that 30% Eudragit L ensures a gradual uniform release of tetracycline hydrochloride ($K_r^0 = 11\%/h$) irrespective of variations in the pH of the gastrointestinal tract.

Regulierung der Tetracyclinhydrochlorid-Freisetzung aus Polyacrylat-Mikropartikeln

Retararzneiformen, die schwach basische Arzneistoffe wie Tetracyclinhydrochlorid enthalten, weisen infolge ihrer pH-abhängigen Löslichkeit oft Probleme bei der Freisetzung auf. Mit dem Ansteigen des pH-Milieus über den pK_a -Wert treten Ausfällungen der in Wasser schwerlöslichen freien Base auf. Deshalb ist eine konstante Freisetzungsgeschwindigkeit nicht zu sichern. Durch Zusatz von Eudragit® L in den Polyacrylat-Mikropartikeln (Eudragit RS) kann der Freisetzungsprozess kontrolliert werden. Bei 30% Eudragit L wird Tetracyclinhydrochlorid mit konstanter Geschwindigkeit ($K_{fr}^0 = 11\%/h$) unabhängig von einer pH-Änderung freigesetzt.

Публикация 2.

Pharmaceutical Faculty, High Medical School¹ and Bulgarian Academy of Sciences², Sofia, Bulgaria

Studies on the release of tinidazol from polyacrylate microspheres

N. LAMBOV¹, ST. TSANKOV¹ M. GRINBERG², and E. MINKOV¹

Pharmazie **49** (1994), H. 6

The release of tinidazol from polyacrylate microspheres (Eudragit[®] RS/Eudragit[®] RL) is studied. The influence of the type of carrier, loading and size of particles is established. We could describe the release kinetics by a simple empiric dependence, representing the release process with high accuracy.

Untersuchungen zur Freisetzung von Tinidazol aus Polyacrylat-Mikrosphären

Die Freisetzung von Tinidazol aus Polyacrylat-Mikrosphären (Eudragit[®] RS/Eudragit[®] RL) wird untersucht. Die Einflüsse des Trägermaterials, des Wirkstoffgehaltes und der Partikelgröße werden berücksichtigt. Die Freisetzungskinetik kann durch eine einfache mathematische Gleichung beschrieben werden, die mit großer Genauigkeit den Freisetzungsverlauf wiedergibt.

Публикация 3.

From the Faculty of Pharmacy, Higher Medical Institute, Sofia (Bulgaria)

Regulation of Tetracycline Hydrochloride Release from Polyacrylate Microspheres

The mechanism of release

By S. Tsankov, N. Lambov, and E. Minkov

die pharmazeutische industrie

ECV · Editio Cantor Verlag · Pharm. Ind. 57, 12, 1044–1047 (1995)

Summary

The problems to be faced in the course of tetracycline hydrochloride release from polyacrylate microspheres (Eudragit®) may be attributed to pH-dependent drug solubility. On rising pH above pK_a a free base poorly soluble in water is separated leading to a clearcut delay in drug liberation. Control of drug release may be achieved by adding Eudragit L to Eudragit RS microspheres.

In the present study the mechanism of tetracycline hydrochloride release from an Eudragit RS matrix after inclusion of Eudragit L was investigated. Regulation of drug release depends on structural changes in the system with altered medium pH leading to modified matrix permeability. Eudragit L inclusion leads to enhanced drug release from polyacrylate microspheres at $pH > 5.5$ as a result of increasing “free volumes” within the matrix. In addition, drug release is essentially affected by the formation of pores on the microsphere surface. Pore formation is due to dissolution of Eudragit L located on the particle surface.

Публикация 4.

Macromol. Symp. **103**, 193–211 (1996)

193

CROSSLINKED POLY(ETHYLENE OXIDE) FOR DRUG RELEASE SYSTEMS

To Prof. Ivan M. Panayotov
on the occasion of his 70th birthday

Nadya Belcheva*, Rayna Stamenova, Christo Tsvetanov

Institute of Polymers, Bulgarian Academy of Sciences,
1113 Sofia, Bulgaria

Nikolai Lambov, Stanislav Tsankov

Faculty of Pharmacy, High Medical School,
1000 Sofia, Bulgaria

Johannes Smid

Chemistry Department, College of Environmental
Science and Forestry, State University of New York,
Syracuse, NY, 13210

Abstract: Three types of poly(ethylene oxide) (PEO)- based hydrogels have been synthesized and studied for drug release applications: γ -irradiated high molecular weight PEO, biodegradable polyether-polyester networks with malic acid as crosslinker of poly(ethylene glycol)s and amphiphilic PEO-based polyureas crosslinked with multifunctional isocyanates. Varying the length of the PEO chain and the type of the crosslinker, hydrogels with different swelling properties, loading capacities and release characteristics were obtained. A large number of pharmaceuticals (acebutolol.HCl, diclofenac.Na, procaine.HCl, phenobarbital.Na, propranolol, etc.) were tested for a sustained release in different media (pH=1.2, 6.5, 7.4). Most of them

gave reasonable retarded release profiles for 8 hours when incorporated before the γ -irradiation crosslinking of PEO. While amphiphilic hydrogels were found to be suitable for hydrophobic solutes, the biodegradable PEO-based polyester ones affected predominantly the release of water-soluble drugs. No pH effect was found for the γ -irradiated PEO as a carrier in contrast to the strong pH dependence for the degradable polyester networks.

Публикация 5.

Faculty of Pharmacy, Medical University, Sofia, Bulgaria

Biopharmaceutical study of cross-linked polyethylene oxide hydrogels

N. LAMBOV, M. DIMITROV and S. TSANKOV

Pharmazie **52** (1997) 10

Factors that can eventually influence the release of drugs from PEO-hydrogels were studied. A difference in the swelling of wet and dried matrices was determined. Generally, the release takes place as an anomalous diffusion (release exponent $n = 0.53-0.86$). The rate and kinetics of release ($t^{1/2}$ or zero order prevailing) depend mostly on the drug content in the matrices and the irradiation dose.

Публикация 6.

ОСВОБОЖДАВАНЕ НА АЦЕБУТОЛОЛ ОТ ХИДРОГЕЛНИ МАТРИЦИ ОТ РАДИАЦИОННО ОМРЕЖЕН ПОЛИЕТИЛЕНОВ ОКИС

Н. Ламбов, М. Димитров и Ст. Цанков

*Медицински университет - София, Фармацевтичен факултет,
Катедра по технология на лекарствени средства с биофармация*

DRUG RELEASE OF ACEBUTOLOL HYDROCHLORIDE FROM IRRADIATED CROSS-LINKED POLYETHYLEN OXIDE AND BIOPHARMACY

N. Lambov, M. Dimitrov and St. Tsankov

Medical University - Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology

Резюме. По метода на радиационното омрежване са получени хидрогели на базата на високомолекулен полиетиленов окис, съдържащи ацebutолол. Установено е, че опитните условия (вид на опитната постановка, вид и количество на елюента и скорост на разбъркване) не повлияват освобождаването на лекарственото вещество. Процесът на освобождаване протича като абнормна Фикова дифузия ($n=0.53\pm0.86$). Скоростта и степента на освобождаване зависят от вида на матрицата (неизсушена или изсушена), от концентрацията на лекарственото вещество в нея и от дозата на облъчване, които определят и кинетиката на процеса - от преобладаваща $\sqrt{t}$ до нулев порядък.

Summary. By the method of radiation cross-linking hydrogels on the basis of high-molecular polyethylene oxide have been obtained, containing Acebutolol hydrochloride. It has been established that the experimental conditions (type of experimental setting, type and quantity of the medium and hydrodynamic conditions) do not influence drug release. The process of release takes place as an anomalous Fick diffusion ($n=0.53\pm0.86$). The rate of release depends on the matrix type (wet or dry), drug concentration in it, and irradiation dose which determine release kinetics - from the prevailing $\sqrt{t}$ to the zero order.

Key words: acebutolol/chemical; synthesis, pharmacokinetics

Публикация 7.

PHARMACIA, vol. 64, No. 1/2017 B. Tzankov, K. Videlov, N. Zaharieva, S. Tzankov

FORMULATION AND PROCESS OPTIMIZATION OF GLIMEPIRIDE TABLETS

B. Tzankov ^{1*}, K. Videlov ², N. Zaharieva ², S. Tzankov ²

¹ Medical University – Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical
Technology and Biopharmaceutics, 2 Dunav str., 1000 Sofia, Bulgaria

² Tchaikapharma High Quality Medicines, 1 G. M. Dimitrov Blvd, 1172 Sofia, Bulgaria

Summary. Glimepiride is an effective antidiabetic drug, but its low aqueous solubility and slow dissolution rate might lead to low oral bioavailability. In this study, the possibilities for optimization of production process for glimepiride tablets are explored. Direct compression and tableting after granulation in a fluidized bed are examined as suitable and simplified methods for preparation of glimepiride tablets. Amaryl (*glimepiride*) 2 mg was used as a reference drug. The release profiles of tablets, produced by tableting after wet granulation in a fluidized bed can be considered to be similar with the reference drug, while the method of direct compression and tableting after granulation of excipients and subsequent powdering with the drug substance showed unsatisfactory results.

Key words: glimepiride, tablets, fluidized bed granulation.

Публикация 8.

Process optimization of preparation of diclofenac... PHARMACIA, vol. 65, No. 1/2018 ⁹

PROCESS OPTIMIZATION OF PREPARATION OF DICLOFENAC GASTRO-RESISTANT TABLETS

Borislav Tzankov^{1*}, Krassimir Videlov², Stanislav Tzankov²

¹ Medical University – Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, 2 Dunav str., 1000 Sofia, Bulgaria

² Tchaikapharma High Quality Medicines, 1 G. M. Dimitrov Blvd, 1172 Sofia, Bulgaria

Summary: A technological optimization of production process for manufacture of diclofenac sodium gastro-resistant tablets was explored. Tableting after granulation in fluidized bed conditions were examined as possible simplified methods for preparation of diclofenac-containing tablets. Single and double-layer enteric coating were proposed as suitable and less time consumable method for preparation of entero-solvent coating. Voltaren 50 mg was used as a reference drug product for evaluation of the factor of similarity.

Key words: diclofenac, tablets, gastro-resistant.

Публикация 9.

Polymer Journal
<https://doi.org/10.1038/s41428-020-00442-2>

ORIGINAL ARTICLE



Mixed micellar system for codelivery of doxorubicin and caffeic acid phenethyl ester: design and enhanced antitumor activity

Katya Kamenova¹ · Georgy Grancharov¹ · Borislav Tzankov² · Denitsa Aluani² · Virginia Tzankova² · Stanislav Tzankov³ · Krassimira Yoncheva² · Petar D. Petrov¹

Received: 6 August 2020 / Revised: 26 October 2020 / Accepted: 27 October 2020
© The Society of Polymer Science, Japan 2020

Abstract

Multifunctional nanocarriers of two or more anticancer drugs with different pharmacological mechanisms are being developed for combination therapy, which aims at achieving synergistic effects in cancer treatment and overcoming the increasingly common problem of drug resistance. This contribution reports the fabrication of functional nanosized micellar carriers of doxorubicin (DOX) and caffeic acid phenethyl ester (CAPE) via coassembly of two well-defined amphiphilic ABA triblock copolymers comprising identical hydrophobic poly(ϵ -caprolactone) (PCL) blocks and different hydrophilic segments – poly(ethylene oxide) (PEO) or poly(acrylic acid) (PAA). CAPE was embedded into the PCL core via hydrophobic interactions, while DOX was loaded within a mixed PAA/PEO corona layer through complexation. The main physico-chemical properties of blank and dual drug-loaded micelles were investigated using dynamic and electrophoretic light scattering and transmission electron microscopy. Loading of CAPE and DOX increased the size and size distribution of carriers to some extent. However, the mixed micellar system was characterized by good colloidal stability and sustained release of the two drugs. The cytotoxic effect of DOX/CAPE-loaded mixed micelles in drug-resistant lymphoma cells expressing the multidrug resistance (MDR1) gene (L5178Y MDR1) was assessed.

Публикация 10.

Contents lists available at ScienceDirect



Journal of Drug Delivery Science and Technology

Journal of Drug Delivery Science and Technology 62 (2021) 102340

Research paper

Mesoporous silica MCM-41 and HMS as advanced drug delivery carriers for bicalutamide

Teodora Popova ^a, Borislav Tzankov ^{a,*}, Christina Voycheva ^a, Ivanka Spassova ^b, Daniela Kovacheva ^b, Stanislav Tzankov ^c, Denitsa Aluani ^d, Virginia Tzankova ^d, Nikolai Lambov ^a

^a Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia, Bulgaria

^b Institute of General and Inorganic Chemistry, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria

^c Department of Pharmaceutical Sciences and Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University of Plevan, Bulgaria

^d Department of Pharmacology, Pharmacotherapy and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia, Bulgaria

ARTICLE INFO

Keywords: Mesoporous silica MCM-41, HMS, Bicalutamide

ABSTRACT

This study presents the potential of Mobil Composition of Matter No.41 (MCM-41) and Hollow Mesoporous Silica (HMS) as an efficient drug delivery system for anticancer drug bicalutamide (BLT). Bicalutamide loaded nanoparticles were characterized by using X-ray diffraction (XRD), N₂-physisorption, dynamic light scattering (DLS), TEM and attenuated total reflection infrared (ATR-FTIR) spectra. Drug loading procedure leads to high drug loading in both MCM-41 (40%) and HMS particles (62%). The loading of bicalutamide onto MCM-41 and HMS particles leads to a reduction in the initial burst effect and slows down the drug release in the used media compared to the pure drug. The safety experiments confirm good blood biocompatibility of both empty and bicalutamide-loaded nanoparticles. The cytotoxicity studies show that bicalutamide loading in mesoporous silica nanoparticles increases its *in vitro* antitumor activity against prostate adenocarcinoma LNCaP cells with the rank order of potency HMS/B > MCM-41/B > free bicalutamide.

In conclusion, the newly developed formulations might be considered as promising delivery systems for bicalutamide, providing more reliable drug bioavailability, good safety and increased *in vitro* antitumor activity against LNCaP prostate adenocarcinoma cells.

Публикация 11.

АНАЛИЗ НА РАЗХОДНАТА ЕФЕКТИВНОСТ НА МУЛТИВАЛЕНТНИТЕ ИНАКТИВИРАНИ ПРОТИВОГРИПНИ ВАКСИНИ В БЪЛГАРИЯ

Т. Веков, С. Цанков, Ж. Колев

Фармацевтичен факултет, МУ – Плевен

Резюме. Съвременните здравни системи са фокусирани върху превенцията на грипните заболявания, базирана на мултивалентни инактивирани противогрипни ваксини – trivalent influenza vaccine (TIV) и quadrivalent influenza vaccine (QIV). В резултат на увеличаващите се възможности за превантивен избор е необходимо да бъде оценена както сравнителната ефикасност и безопасност на различните алтернативни ваксини, така и тяхната разходна ефективност. За целта е приложимо извършването на анализ от типа разход/ефективност (cost-effectiveness analysis, CEA). Цел на изследването ни е моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на мултивалентните инактивирани противогрипни ваксини. Входящите данни в модела са оценената ефикасност и безопасност в рандомизираните клинични изпитвания GQM07, QIV03, QND 00008, QIV04. Моделирането на данни за бъдещи здравни ползи и разходи е чрез модел на Марков с десет здравни състояния. Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 5% годишно. Избраната перспектива е гледната точка на третата страна платец. Проведен е анализ разход/ефективност и е изчислено инкременталното съотношение на допълнителни разходи и здравни ползи (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на алтернативните мултивалентни инактивирани противогрипни ваксини. QIV е разходно ефективна здравна технология в сравнение с TIV за превенция на грипните заболявания във всички възрастови групи. Подходящо е при възрастовите групи с най-много рискови пациенти – деца 3-8 години и възрастни > 60 години, QIV да бъде реимбурсиран с публични средства до 75% от цената, за да бъде постигнато препоръчителното ваксинално покритие на рисковите групи.

Ключови думи: мултивалентните инактивирани противогрипни ваксини, анализ разход/ефективност

Публикация 12

Pharmacia 66(2): 45–48
DOI 10.3897/pharmacia.66.e35132



8

Research Article

Process optimization of preparation of pentoxifylline – extended release tablets

Stanislav Tzankov¹, Borislav Tzankov²

¹ Medical University of Pleven, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Sciences and Social Pharmacy, Pleven, Bulgaria

² Medical University – Sofia, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, 2 Dunav str., 1000 Sofia, Bulgaria

Corresponding author: Stanislav Tzankov (stanislav_tzankov@abv.bg)

Received 3 April 2019 ♦ **Accepted** 27 May 2019 ♦ **Published** 9 July 2019

Citation: Tzankov S, Tzankov B (2019) Process optimization of preparation of pentoxifylline – extended release tablets. Pharmacia 66(2): 45–48. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35132>

Abstract

The possibilities for correction of the rate of drug release by minimal changes in the technology process and by maintaining the quantitative and qualitative composition of the product pentoxifylline – extended release tablets were explored. Correction was made by addition of different quantity of HPMC (4000 cPs) to a granulating solution of PEG 6000. The main characteristics of the granules (compressibility index and density) were established. The swelling of the hydrogel tablets in water was determined in order more information on the release process to be obtained. Dissolution profiles of produced tablets were determined.

Keywords

pentoxifylline tablets, swelling index, dissolution profiles

Публикация 13

Original Articles

CANDESARTAN CILEXETIL TABLETS - STUDY OF FACTORS, INFLUENCING RELEASE PROFILES AND THE POTENTIAL FOR TABLETING AFTER FLUIDIZED BED GRANULATION

Stanislav Tzankov², Borislav Tzankov^{1*}

¹ Medical University – Sofia, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics,

2 Dunav str., 1000 Sofia, Bulgaria.

² Medical University of Pleven, Faculty of Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Sciences and Social Pharmacy, Pleven, Bulgaria.

Abstract: The present study evaluated the possibility tableting after granulation under fluid bed conditions to be used as suitable method for preparation of candesartan cilexetil - containing tablets, having a similarity factor to the reference product above

50.00. Different parameters, such as the influence of excipients, size of granules and technological regime on drug release profile were investigated in order predetermined requirements to be met.

It was found that only the mechanical addition of surfactant and change of the size of granules, used for tableting did not lead to satisfactory results. A suitable technological regime was required to achieve the biopharmaceutical requirements. The suitability of the technology was demonstrated by comparison of the tablet release profiles, obtained by different methods, in media with different pH values (pH 6.5, pH 4.5 and pH 1.2). Our results show that the addition of granulation liquid, containing 5% low substituted hydroxypropyl cellulose and 2.5% diethylene glycol mono-ethyl ether, under fluid bed conditions, led to drug release profiles, satisfied biopharmaceutical requirements in all the used media.

Key words: candesartan cilexetil, tablets, fluidized bed granulation.

Публикация 14

46

МЕДИЦИНСКИ ПРЕГЛЕД, 54, 2018, № 2

ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ, ПРЕДНАЗНАЧЕНИ ЗА ЦЕЛЕВА ИМУНОТЕРАПИЯ НА НЕДРЕБНОКЛЕТЪЧЕН РАК НА БЕЛИЯ ДРОБ С PD-L1 ЕКСПРЕСИЯ

Т. Веков и С. Цанков

Факултет по фармация, МУ – Плевен

AN ASSESSMENT OF HEALTH TECHNOLOGIES INTENDED FOR TARGETED IMMUNOTHERAPY OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH PD-L1 EXPRESSION

T. Vekov and S. Tzankov

Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

Резюме:

Анализирани са публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД), PD-L1+, след приложението на химиотерапия, анти-EGFR и анти-ALK терапия, което обхваща периода януари 2015–ноември 2017 г. Направено е косвено сравнение на терапевтичната и разходната ефективност на алтернативите за лечение, базирано на мрежов метаанализ. Резултатите от анализа разход/ефективност са представени като инкрементално съотношение на допълнителни разходи (Δ costs) и допълнителни здравни ползи (Δ QALY). Стига се до извода, че целевата имунотерапия на НДКРБД с PD-L1 експресия е разходно неефективна в сравнение със стандартната химиотерапия, следователно тя е приложима като втора линия след предшестваща химиотерапия. Пациенти с EGFR активиращи мутации или ALK-позитивни туморни мутации трябва също да са получили таргетна терапия, преди да се пристъпи към имунотерапия с PD-L1 инхибитори. В групата на PD-L1 инхибиторите pembrolizumab и atezolizumab превъзхождат nivolumab съответно с Δ QALY + 0,264 и с Δ QALY + 0,333.

Ключови думи:

недребноклетъчен рак на белия дроб, целева имунотерапия, PD-L1 инхибитори, фармакоикономически оценки, анализ разход/ефективност

Адрес за кореспонденция:

Проф. Тони Веков, e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg

Публикация 15

14 ДЕТСКИ И ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ, том IX, кн. 2/2017

АНАЛИЗ РАЗХОД/ЕФЕКТИВНОСТ НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ АЛТЕРНАТИВИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛЕСТ НА ГОШЕ В БЪЛГАРИЯ, 2017

С. Цанков, Т. Веков и Н. Велева

Факултет по фармация, МУ – Плевен

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THERAPEUTIC ALTERNATIVES FOR TREATMENT OF GAUCHER DISEASE IN BULGARIA, 2017

S. Tsankov, T. Vekov and N. Veleva

Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

Резюме. Целта на проучването е да се идентифицират и анализират публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на пациенти с болест на Гоше тип 1 (GD1), проведени в други страни; да се моделират разходите и здравните ползи на достъпните в локалната клинична практика терапевтични алтернативи; да се валидират моделираните резултати и да се определят разходно- ефективните терапевтични алтернативи за първа линия терапия в България. Проведеното литературно търсене в базите данни MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library установи 3 съотносими анализа от типа *разход/ефективност* (cost-effectiveness analysis – CEA) на здравните технологии за лечение на пациенти с GD1 – imiglucerase (IMI), velaglucerase (VEL), miglustat (MIG), eliglustat (ELI). За моделиране на разходите и здравните ползи от приложението на терапевтичните алтернативи в България е използван модел на Марков с осем здравни състояния, описващи възможното развитие на заболяването и отразяващи всички вероятности за преход от едно здравно състояние в друго. Времевият хоризонт на модела е до живот. Разходите и ползите са дисконтирани с 5% годишно. Избраната перспектива на модела е здравна от гледна точка на платеща. Резултатите от проведения анализ разход/ ефективност показват, че ELI доминира IMI с подобна терапевтична ефикасност и значително по-нисък разход за годишна терапия (-207 880 лв.). Освен това ELI е незаменим субстрат-редуцираща терапия при пациенти, при които ензим-заместващата терапия е неподходяща и са налице нежелани лекарствени реакции при терапия с MIG.

Ключови думи: болест на Гоше тип 1, разходно-ефективни терапевтични алтернативи/първа линия терапия, субстрат-редуцираща терапия, ензим-заместващата терапия, анализ разход/ефективност

Публикация 16

АНАЛИЗ РАЗХОД/ЕФЕКТИВНОСТ НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ АЛТЕРНАТИВИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПРИСТЪПНО-РЕМИТЕНТНА МУЛТИПЛЕНА СКЛЕРОЗА В БЪЛГАРИЯ, 2017 Г.

Т. Веков и С. Цанков

Факултет по фармация, МУ – Плевен

Резюме. Цел на изследването е след анализ на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на пристъпно-ремитентна мултиплена склероза (ПРМС), проведени в други страни, да се моделират разходите и здравните ползи на достъпните в локалната клинична практика терапевтични алтернативи. Косвеното сравнение на тяхната терапевтична и разходна ефективност, базирано на мрежов метаанализ, показва, че interferon beta е разходно ефективна първа линия терапия за лечение на пациенти с ПРМС. При непоносимост към IFN β като първа линия терапия могат да се използват glatiramer acetate и cladribine, които са разходно ефективни в сравнение с fingolimod и natalizumab, както за първа, така и за втора линия терапия.

Ключови думи: мултиплена склероза, терапевтични алтернативи, анализ разход/ефективност

A COST/BENEFIT ANALYSIS OF THE THERAPEUTIC ALTERNATIVES FOR TREATMENT OF RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS IN BULGARIA – 2017

T. Vekov and T. Tsankov

Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

Abstract. The aim of the study was to analyse published data assessing therapeutic methods for relapsing-remitting multiple sclerosis, performed in other countries, as well as to model cost and benefits of the local (Bulgarian) clinical practice in that field. The indirect comparison through network analysis showed that interferon beta was a cost-effective first line therapy. When patients were unacceptable to IFN β the following could be used: glatiramer acetate and cladribine which were cost effective as a first line and second line alternatives in comparison to fingolimod and natalizumab.

Key words: multiple sclerosis, therapeutic alternatives, cost/benefit analysis

Публикация 17

ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ • INFECTIOUS DISEASES

АВТОРСКИ СТАТИИ

ИКОНОМИЧЕСКА ОЦЕНКА НА БЕЗИНТЕРФЕРОНОВИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ТЕ- РАПИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧЕН ВИРУСЕН ХЕПАТИТ С В БЪЛГАРИЯ, 2017 Г.

Т. Веков и С. Цанков

Факултет по фармация, МУ – Плевен

ECONOMIC ASSESSMENT OF INTERFERON-FREE DRUG THERAPIES FOR TREAT- MENT OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C IN BULGARIA, 2017

T. Vekov and S. Tsankov

Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

Резюме. Хроничният хепатит С (ХХС) е социалнозначимо заболяване. Съвременните терапевтични подходи за лечението му се базират на комбинирани безинтерфероновы терапии, включващи ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir/dasabuvir/ribavirin (OMB/PAR/RIT/DAS/R), sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LED), elbasvir/ grazoprevir (ELB/GRA), както и иновативните пангенотипни терапии glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB), sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (SOF/VEL/VOX), grazoprevir/uprifosbuvir/elbasvir (GRA/UPR/ELB). Целта на представеното изследване е да се съберат и анализират публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на ХХС, проведени в други страни, както и да се моделират разходите и здравните ползи на иновативните пангенотипни терапии в сравнение с другите безинтерфероновы терапии SOF/LED, ELB/GRA, OMB/PAR/RIT/DAS/R; да се направи косвено сравнение на терапевтичната и разходната ефективност на алтернативите за лечение на ХХС, базирано на мрежов метаанализ. Резултатите от настоящата оценка на здравни технологии за лечение на ХХС се потвърждават от публикуваните данни от подобни съотносими оценки, провеждани в други страни. В заключение въз основа на направените анализи може да се изтъкне, че в групата на безинтерфероновы терапевтични алтернативи за лечение на ХХС в България GLE/PIB и OMB/PAR/PIT/DAS/R доминират SOF/LED и ELB/GRA с по-добра терапевтична ефикасност и по-ниски разходи за терапевтичен курс.

Ключови думи: хроничен хепатит С, комбинирани безинтерфероновы терапии, иновативни пангенотипни терапии, оценки на здравни технологии, терапевтична и разходна ефективност

Публикация 18

Таблетки Кандесартан цилексетил – технологични и биофармацевтични проучвания

Ст. Цанков¹, К. Виделов¹, Б. Цанков²

¹ „Чийкафарма АД“

² Катедра „Технология на лек. форми с биофармация“, Фармацевтичен факултет, Медицински Университет – София

Абстракт

Кандесартан цилексетил е prodrug на кандесартан, ангиотензин-2 рецепторен антагонист, използван при лечение на хипертония. Активното вещество, освен с висока ефективност, се отличава и с проблемна разтворимост. Това налага задълбочено проучване и подбор на технологичния процес и помощните вещества, с цел получаване на таблетка, отговаряща на съответните биофармацевтични изисквания.

За нуждите на изследването са получени таблетки по метода на влажното гранулиране (с помощта на миксер-гранулатор), както и след гранулиране в условията на псевдокипящ слой. Изследвано е влиянието на технологичния режим върху технологичните характеристики на гранулиите. От получените гранули са приготвени таблетки, които са изследвани за скорост и степен на освобождаване (Paddle метод, фосфатен буфер pH 6.5 и Tween 20). Проследено е влиянието на технологичния режим и помощните вещества върху освобождаването на активното вещество. Установено е, че само механичното добавяне на ПАВ (diethylene glycol monoethyl ether) не води до задоволителни резултати. За целта е необходим и подходящ технологичен режим.

На базата на проведените изследвания са подбрани технологични режими и съставки, които удовлетворяват изискването за 60 мин да се освобождават повече от 80% от включеното кандесартан цилексетил.

Публикация 19

AMISULPRIDE ТАБЛЕТКИ – ТЕХНОЛОГИЧНИ И БИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Ст. Цанков¹, К. Виделов¹, Б. Цанков²

¹ „Чайкафарма АД“

² Катедра „Технология на лекарствените форми с биофармация“, Фармацевтичен
факултет, Медицински Университет – София

Абстракт

Таблетките Амисулприд са приготвени по метода на влажното гранулиране, с помощта на миксер-гранулатор. Изследвано е влиянието на технологичния режим върху технологичните характеристики на гранулите (насипен обем, обем след стръскване, индекс на компресиране и др.). От получените гранули са приготвени таблетки, които са изследвани за скорост и степен на освобождаване (Paddle метод, среда 0.1N HCl). На базата на получените резултати е избран подходящ технологичен режим. В условията на избрания технологичен режим е изследвано влиянието на вида на помощните вещества (лактоза, хидроксипропилцелулоза, метилцелулоза) върху технологичните и биофармацевтични свойства на таблетките. Подбрани са състави, които да удовлетворяват изискванията за 15 мин да се освобождават повече от 85% от включеното лекарствено вещество.

Публикация 20

ИКОНОМИЧЕСКИ АНАЛИЗ РАЗХОД/ЕФЕКТИВНОСТ НА ТАРГЕТНИТЕ АЛТЕРНАТИВИ ЗА ТРЕТА И ПОСЛЕДВАЩА ЛИНИЯ ТЕРАПИЯ НА КОЛО- РЕКТАЛЕН КАРЦИНОМ В БЪЛГАРИЯ, 2017

С. Цанков и Т. Веков

Факултет по фармация, МУ – Плевен

Резюме. Цел на изследването е след анализ на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на колоректален карцином (КРК), проведени в други страни, да се моделират разходите и здравните ползи на достъпните в локалната клинична практика терапевтични алтернативи. Кос-веното сравнение на тяхната терапевтична и разходна ефективност, базирано на мрежов метаанализ, показва, че regorafenib (REG) е разходно ефективна трета линия терапия за лечение на мКРК в България, след приложение на химиотерапия, анти-VEGF и анти-EGFR терапии. REG доминира терапевтичната алтернатива trifluridine/tipiracil с подобна терапевтична ефикасност и по-нисък разход за годишна терапия.

Ключови думи: колоректален карцином, терапевтични алтернативи, анализ разход/ефективност

AN ECONOMIC ANALYSIS OF COST-EFFECTIVENESS OF TARGET ALTERNATIVES FOR A THIRD- AND FOLLOWING-LINE THERAPY OF COLORECTAL CARCINOMA IN BULGARIA, 2017

S. Tzankov and T. Vekov

Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

Abstract. The aim of the study is to model costs and health benefits of the available in local clinical practice therapeutic alternatives after an analysis of published data from assessments of health technologies for treatment of colorectal carcinoma (CRC), performed in foreign countries. The indirect comparison of their therapeutic and cost effectiveness based on network meta-analysis shows that regorafenib (REG) is a cost-effective third-line therapy for treatment of mCRC in Bulgaria after administered chemotherapy, the anti-VEGF and anti-EGFR therapies. REG dominates the therapeutic alternative trifluridine/tipiracil with a similar therapeutic efficacy and lower expenses per annual therapy.

Key words: colorectal carcinoma, therapeutic alternatives, cost-effectiveness analysis

Публикация 21

АНАЛИЗ РАЗХОД/ЕФЕКТИВНОСТ НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА РЕЦИДИВИ- РАЩА/РЕФРАКТЕРНА В-КЛЕТЪЧНА ОСТРА ЛИМФОБЛАСТНА ЛЕВКЕМИЯ

Т. Веков и С. Цанков

Факултет по фармация, МУ – Плевен

Резюме. Целта е определяне на сравнителната разходна ефективност на терапевтичните алтернативи за лечение на рецидивираща/ре-фрактерна В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (r/rALL). В анализа участват две групи пациенти с CD22 r/rALL: I група – отрицателна за филаделфийска хромозома (r/rPh(-)ALL, CD22), и II – положителна за филаделфийска хромозома (r/rPh(+)ALL, CD22). Структурата на анализа включва моделиране на здравните ползи и разходи на BLI (blinatumomab) vs. SoC (standard of care) и INOZ (inotuzumab ozogamicin) vs. SoC при пациенти с r/rPh(-)ALL, CD22, както и моделиране на здравните ползи и разходи на PON (ponatinib) vs. SoC и INOZ vs. SoC при пациенти с r/rPh(+)ALL, CD22, които са резистентни или неподходящи за лечение с nilotinib или dasatinib. Резултатите показват: 1. При пациенти с Ph(-) и Ph(+) ALL, CD22, INOZ доминира съответно BLI и PON с по-добра терапевтична ефикасност и по-нисък разход за годишна лекарствена терапия. 2. Не съществува вероятност BLI, PON и INOZ в сравнение със SoC да постигнат общоприетия праг за разходна ефективност от трикратно увеличаване брутен вътрешен продукт на човек от населението в България.

Ключови думи: В-клетъчна остра лимфобластна левкемия, филаделфийска хромозома, CD22(+), терапевтични алтернативи, анализ разход/ефективност, модел на Марков

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF HEALTH TECHNOLOGIES FOR TREATMENT OF RECURRENT/REFRACTORY B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

T. Vekov and S. Tzankov

Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

Abstract. The aim of the study is to determine comparative cost effectiveness of therapeutic alternatives for treatment of recurrent/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (r/rALL). In the analysis two patient groups with CD22 positive r/rALL take part: group 1 – negative for Philadelphia chromosome (r/rPh(-)ALL, CD22), and group 2 – positive for (r/rPh(+)ALL, CD22). Structure of analysis includes modeling of health benefits and costs of BLI (bli-

Публикация 22

АНАЛИЗ РАЗХОД/ЕФЕКТИВНОСТ НА ТЕРАПЕВТИЧНИТЕ АЛТЕРНАТИВИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА МУКОПОЛИЗАХАРИДОЗА ТИП IVA В БЪЛГАРИЯ

Т. Веков и С. Цанков

Факултет по фармация, МУ – Плевен

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THERAPEUTIC ALTERNATIVES FOR TREATMENT OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE IVA IN BULGARIA

T. Vekov and S. Tzankov

Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

Резюме. Мукополизахаридоза тип IVa (MPS IVa) е автозомно-рецесивно заболяване със сериозни последици за човешкото здраве. С MPS IVa се свързват нарушено сърдечно развитие, абнормно развитие на скелета, повишена ставна мобилност, компресия на гръбначния мозък и др. Лечението на MPS IVa със стандартни терапии (SoC) е симптоматично. Приложението на ензим-заместваща терапия с elosulfase alfa (ELO) е единственият към момента терапевтичен подход, който въздейства върху причината за заболяването. ELO доставя екзогенния ензим N-ацетилгалактозамин-6-сулфатаза, който се локализира в клетъчните лизозоми и увеличава разграждането на гликозаминогликанните субстрати. Ензимното локализиране на ELO в лизозомите се медира от катион-независимите рецептори за манозо-6-фосфат и води до възстановяване на липсващата активност на N-ацетилгалактозамин-6-сулфатаза. Целта на изследването е моделиране на локални данни за разходи и здравни ползи на ензим-заместващата терапия ELO в сравнение със симптоматичното лечение SoC. Входящите данни в модела са оценената терапевтична ефикасност и безопасност на ELO в рандомизираните клинични изпитания MOR-100 [3], MOR-004 [4], MOR-005 [5], MOR-008 [7]. В резултат на извършения анализ може да се каже, че въпреки високата си цена (ICER – 112 400 лв/ICER) ELO е незаменима ензим-заместваща терапия за лечение на рядкото заболяване MPS IVa, допринасяща до значителни допълнителни здравни ползи (Δ QALY +10,83) в сравнение със стандартната симптоматична терапия.

Ключови думи: мукополизахаридоза тип IVa, стандартно лечение, elosulfase alfa, анализ разход/ефективност

Публикация 23

АНАЛИЗ РАЗХОД/ЕФЕКТИВНОСТ НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА НОВОДИАГНОСТИЦИРАНА ОСТРА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ, ПОЛОЖИТЕЛНА ЗА FLT3 МУТАЦИЯ

Т. Веков и С. Цанков

Факултет по фармация, МУ – Плевен

Резюме. Съвременните здравни технологии за лечение на остра миелоидна левкемия, положителна за FLT3 мутация (AML, FLT3m) са базирани на стандартна химиотерапия (doxorubicine/cytarabine, DOX/CYT) или на тирозин киназни инхибитори, като midostaurin (MID) в комбинация със стандартна химиотерапия. За оценяване на тяхната сравнителна терапевтична ефикасност и безопасност и разходна ефективност е извършен анализ от типа разход/ефективност. Структурата на анализа включва моделиране на здравните ползи и разходи. Резултатите показват, че MID не е разходно ефективна терапия в сравнение с DOX/CYT за лечение на пациенти с новодиагностицирана остра миелоидна левкемия, положителна за FLT3 мутация. Въпреки значителното терапевтично превъзходство (MID vs. DOX/CYT, Δ QALY +3,08), стойността на ICER 155 400 лв./QALY значително надвишава общоприетия праг за разходна ефективност от трикратно увеличаване брутния вътрешен продукт на човек от населението. Резултатите от нашата оценка се потвърждават от резултатите от оценките на същите технологии, проведени във Великобритания, САЩ и Канада.

Ключови думи: остра миелоидна левкемия, FLT3 мутация, терапевтични алтернативи, ефикасност, безопасност, разходна ефективност

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF HEALTH TECHNOLOGIES FOR THE TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED FLT3 MUTATION- POSITIVE ACUTE MYELOID LEUKEMIA

T. Vekov and S. Tzankov

Faculty of Pharmacy, Medical University – Pleven

Abstract. Current health technologies for the treatment of FLT3 mutation- positive acute myeloid leukemia (FLT3m AML) are based on standard chemotherapy (doxorubicine/cytarabine, DOX/CYT) or tyrosine kinase inhibitors such

Подпис:



Гл. ас. Ст. Цанков, дф