



РЕЦЕНЗИЯ

От Проф. Рахамин Даниел Шекерджийски, дфн

Относно: конкурс за заемане на академичната длъжност „Професор” по научната специалност “Технология на лекарствените форми“, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, за нуждите на специалност „Помощник-фармацевт“ в Медицински колеж, Тракийски университет- гр. Стара Загора, обявен в ДВ, бр. 99/ 13.12.2022г.

В обявения конкурс участва един кандидат – Доц. КРУМ СТЕФАНОВ КАФЕДЖИЙСКИ, дф.

Допустимост на кандидата

Първото заседание на Научното жури, което се проведе на 20.02.2023 г., след като бяха предоставени преди това заседание материали по конкурса на всички членове на Научното жури, прие с пълно мнозинство, че предоставената научна продукция от единствения кандидат Доц. Крум Стефанов Кафеджийски, д.ф., относно участие в конкурса съответства на минималните национални и на допълнителните изисквания на Правилника по условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Тракийски университет- гр. Стара Загора и го допусна до оценяване на конкурса.

I. Кратки данни за кандидата

Крум Стефанов Кафеджийски е роден на 6.11.1977 в г. Дупница. Завършва Английска езикова гимназия „Акад. Л. Стоянов“, Благоевград и специалност фармация в МУ-София през 2002 (№ 012079/ 30.01.2003). Притежава призната специалност по СДО по “ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ”, Медицински Университет Варна, Диплома № 4802/ 07.07.2022. В периода 2003 -2006 год. е редовен докторант в Катедра по фармацевтична технология на Институт по Фармация, Университет „Леополд Франценс, Инсбрук, Австрия. През 2006 г. защитава успешно дисертация на тема: “ Проучване и оценка на нови помощни вещества за многофункционални drug delivery systems”.

Присъдената в Австрия научна степен „Доктор по научна специалност Технология на лекарствените форми и биофармация е призната от ВАК (Удостоверение на ВАК от 11/2007). Като редовен докторант в Университет „Леополд Франценс, Инсбрук, Австрия ръководи дипломанти и води практически упражнения със студенти по Технология на лекарствените форми и биофармация. В периода 2008-2011 год. специализира като Пост-Док в Ново Нордиск, Копенхаген, Дания. От 2015г. се хабилитира като ДОЦЕНТ в Катедра "Фармацевтични науки и социална фармация", Сектор „Технология на лекарствените форми“ към Фармацевтичен Факултет на МУ Плевен. От 2022г. е назначен за ДОЦЕНТ по „Технология на лекарствените форми“ в Медицински колеж, Тракийски университет- гр. Стара Загора.

Ползва 4 езика: английски, немски, датски и руски. Член е на Немското фармацевтично дружество (APV) и Фармацевтичното дружество на Американската асоциация (AAPS).

II. Оценка на научноизследователската дейност

Кандидатът представя 31 научни публикации от които 14 в чужди списания и 12 в български, както и един хабилитационен труд и четири патента. Тринадесет от научните публикации са в списания с импакт фактор. В 18 научни публикации кандидатът е първи автор. С придобиване на академичната длъжност ДОЦЕНТ е публикувал 12 научни трудове, като в 11 от тях е първи автор. Общият импакт фактор на кандидата е 57,5. В допълнение има общо 680 цитирания в базата SCOPUS, както и 553 цитирания в базата данни Web of Knowledge. Участвал е в седем научни проекта с международно и българско финансиране, съвместни научни проекти с Байер GmbH, Германия и Австрийската НАНО инициатива.

III. ОЦЕНКА НА ПРИНОСИТЕ В НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ И НАУЧНАТА АКТИВНОСТ НА КАНДИДАТА

Научната продукция на кандидата може да бъде разделена и обобщена в следните 3 основни направления:

1. Полагане основите на оригинална Тиомерна технология за системи на доставяне на лекарство (Drug Delivery Systems). Технологията се базира главно на

тиолатни полимерни помощни вещества, наречени тиомери. Тилолатните полимери са нови хидрофилни полимери, получени чрез ковалентното свързване на сулфхидрилни лиганди. Вследствие имобилизацията на тиолни групи на вече добре установени полимери, такива като полиакрилати или хитозани, следните характеристики са силно подобрени: мукоадхезивни свойства, ефект на повишен пърмишън, способност да се осигури контролирано освобождаване на лекарството, ензим инхибиторни свойства, *in situ* гелиращи свойства, инхибиране на ефлукс помпа.

- a. **Създаване на нова теория за мукоадхезия.** До този момент всички теории за биоадхезията се основават на нековалентни връзки. В сравнение с добре установените мукоадхезивни полимери тези иновативни полимери имат способността да образуват ковалентна връзка с богатите на цистеин подобласти на гликопротеините в мукуса, като формират дисулфидни връзки между мукоадхезивния полимер и мукусния слой. Например, полученото време на адхезия на Ch-GSH е приблизително 166 часа, което представлява повече от 55 пъти увеличение във времето на адхезия в сравнение с немодифицирания хитозан.
- b. **Увеличаващ пърмишъна ефект на тиомерите.** Вероятният механизъм, който е отговорен за увеличаване на пермеабилитет в присъствието на конюгата Ch-GSH, се основава на инхибицията на ензима протеин тирозин фосфатаза (PTP) чрез редуцираната форма на GSH. Резултатите демонстрират значително подобрен увеличаващ пърмишъна ефект (4.9 пъти) на системата Ch-GSH/GSH в сравнение с немодифицирания хитозан.
- c. **Инхибиране на ефлуксните помпи.** Тиомерите значително увеличават абсорбцията на липофилни субстрати на P-gp и multidrug resistance protein (MRP) като сакуинавир. P-gp инхибиращият ефект е демонстриран за различни тиомери, както *in vitro*, така и *in vivo*.
- d. **Трансмукозни системи за контролирано освобождаване-** Показано е, че новите тиомери показват именно такива свойства, като може да се гарантира

плътен контакт на тиомера с включеното лекарство с мукозата на гастроинтестиналния тракт

- e. **Разработване на мукоадхезивна гастроинтестинална патч система.** В тази патч система, добрите увеличаващи пърмишъна и мукоадхезивни свойства на конюгата Ch-GSH се комбинират заедно с предпазен обвиващ слой.
- f. **Разработване и оценяване на тиолатни микрочастици, получени чрез техника на смилане (Air Jet Milling).** Тя се състои от три последователни етапи на съутаяване, предварително смилане и струйно смилане. Като моделно лекарство е използван protein horseradish peroxidase.

В потвърждение на потенциала на тиомерната технология са издадените около 500 статии от около 50 различни изследователски групи, доказващи превъзходството на тиомерите пред съответните немодифицирани полимери. Освен това, първият търговски продукт съдържащ thiomers (Lacrimera®; Croma - Pharma) е вече на Европейския и Канадския пазар от 2018 г. В този продукт се използва тиомер на базата на хиалуронова киселина, за първи път синтезиран от автора през 2007 г.

2. **Разработване на лекарствена форма на инсулин за перорално приложение**, която разработка е започнала по време на специализация в Ново Нордиск, Копенхаген, Дания. Разработването на пероралните системи за доставяне на пептиди е постоянно предизвикателство за учените поради техните няколко неблагоприятни физико-химични свойства, включващи големият размер на молекулата, чувствителността към ензимно разграждане и краткия плазмен полуживот. За преодоляване на тези проблеми бяха използвани различни стратегии на формулиране:
- a. Скрининг на абсорбционни енхансери и ензимни инхибитори.
 - b. Oral Insulin Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) or SMEDDS, които са формулирани под формата на таблетки. Тази нова перспективна технология използва емулгираща система, която се адсорбира върху твърд носител, и след това се формулира под формата на таблетка с ентеро обвивка.

- c. Hydrophobic ion-pair complex (HIP) of insulin derivative with anionic surfactant - sodium dodecyl sulfate, sodium decyl sulfate. Чрез този метод се доказва, че хидрофобно модифицирания инсулин си повишава ефективността на абсорбция през мукозната мембрана.
- d. Hydrophobic ion-pair complex (HIP) of insulin derivative with medium chain fatty acids permeation enhancer - sodium decanoate (sodium caprate)/ sodium octanoate (sodium caprylate). Постигната е 99 % ефективност на комплексообразуване.
- e. Insulin Complexes in self-nano-emulsifying drug delivery systems (SNEDDS)/ Nanoemulsions.

В новите състави са комбинирани две техники за подобряване на бионаличността на инсулинови деривати – хидрофобно йонно сдвояване (HIP) и self-nanoemulsifying drug delivery (SNEDDS) или nanoemulsions. Всички състави са оценени *in vivo*. Например когато е използван Insulin A - Sodium caprate/caprylate complex в състава на наноемулсия, съдържаща Diglycerol caprylate, Tween 20, Water, Sodium caprate, SBTI 1S, е получен най-добър резултат - 38 % бионаличност. До момента така висока стойност на бионаличност на инсулин не е съобщавана в научната и патентна литература. Високият резултат на този състав бе потвърден в допълнително *in vivo* при изпитване на мъжки кучета бигъл, където след перорално приложение на ентеро обвити меки капсули, съдържащи наноемулсията, е достигната 22 % бионаличност.

3. Научно-приложни технологични изследвания с оригинални решения:

- a. Разработване на фармацевтични състави, съдържащи L-алфа-глицерилфосфорилхолин с ноотропна терапевтична активност под формата на перорални твърди желатинови капсули и прах за перорален разтвор. Изследванията са защитени с два патента.
- b. Разработване на стабилен фармацевтичен състав на перорален разтвор, съдържащ Metamizole sodium monohydrate. Въз основа на изследванията е изготвено регистрационно досие на продукт под търговското име Omalgina, oral drops solution, Дансон-БГ ООД. Дата на първо разрешаване 25.10.2019 г.

- c. Разработване и ин витро изследване на нова Alginate Raft – forming oral suspension, която предлага ефективно симптоматично лечение на клиничните прояви на ГЕРБ - киселинна регургитация, повишена стомашна киселинност, нарушено храносмилане след прием на храна. Въз основа на изследванията е изготвено регистрационно досие на лекарствения продукт под търговското име Gastroprotect Raft oral suspension, Адифарм ЕАД и получено разрешение за пазара – 02.11.2015 г.
- d. Разработване на състав и процес за производство на стомашно-устойчива таблетка с освобождаване на ниската доза 100 mg acetylsalicylic acid в интестиналния тракт. Лекарственият продукт е въведен на пазара под търговското име Acessal Protect 100 mg стомашно-устойчиви таблетки, Химакс Фарма ЕООД.
- e. Разработване на фармацевтичен състав на прах за перорален разтвор, съдържащ Acetylcysteine. Установен е фармацевтично приемлив стабилизатор на acetylcysteine. Разработен е нов метод за маскиране на неприятен вкус чрез използване на помощно вещество Kleptose Linecaps 17 (maltodextrin) – Roquette. Лекарственият продукт е на пазара под търговското име AceCys 200 mg powder for oral solution и AceCys acute 600 mg powder for oral solution, Химакс Фарма ЕООД.
- f. Разработен е стабилен продукт с фиксирани свойства под формата на перорални таблетки, съдържащи инозин ацедобен димепранол 500 mg като активно вещество и с незабавно освобождаване на активното вещество. Inosine acedoben dimepranol (inosine pranobex) е имуномодулатор, показан за лечение на вирусни инфекции. Въз основа на изследванията е подготвено регистрационно досие на продукта, въз основа на което е издадено разрешение за производство под търговското име Ino-Protect 500 mg tablets, производител Адифарм ЕАД, притежател на разрешението за употреба ТЕВА Фарма ЕАД, България, 10.05.2022 г.
- g. Разработен е фармацевтичен състав на сироп, съдържащ двойна доза Инозин ацедобен димепранол. Изследван е ефекта на снижаване

съдържанието на захарния сироп, съобразено с указанията на Европейското ръководство за разработване на лекарства, предназначени за употреба в педиатрията при лечение на педиатрични пациенти, страдащи от диабет. Продуктът е регистриран в България под името Ino-Protect 100 mg/ml сироп, производител Адифарм ЕАД, притежател на разрешението за употреба ТЕВА Фарма ЕАД, България, 10.05.2022 г.

IV. УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

От 2022г. до сега лектор по Технология на лекарствените форми и биофармация в Медицински колеж на Тракийския университет, Стара Загора

2015-2022 Лектор по Технология на лекарствените форми и биофармация във Фармацевтичен факултет на Медицински университет, Плевен

2003- 2006 Ръководи практически упражнения със студенти по Технология на лекарствени форми и биофармация, Университет „Леополд Франценс, Инсбрук, Институт по Фармация, Катедра по фармацевтични технологии. Ръководи дипломанти по Технология на лекарствените форми и биофармация, Университет Леополд Франценс, Инсбрук, Институт по Фармация, Катедра по фармацевтична технология.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приносите на Доц. Крум Кафеджийски, дф са с подчертан оригинален и научно-приложен характер. Научно-теоретичните приноси са свързани с най-новите тенденции в развитието на технологията на лекарствените форми- разработване на мултифункционални системи с помощта на „интелигентни” полимери за решаване на технологични и биофармацевтични проблеми. Интерес представляват и научно-практическите разработки, намерили приложение в практиката, част от които са патентно защитени. Спазени са количествените изисквания за изискуемия минимум наукометрични показатели за заемане на академична длъжност „ПРОФЕСОР” съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав и Правилника на Тракийски университет- гр. Стара Загора.

В заключение и въз основа на положителната оценка на научноизследователската дейност, учебно-преподавателската дейност, високата научна значимост на научните трудове, съдържащите се в тях перспективни научно-приложни и приложни приноси изцяло съответстващи на изискванията на ЗРАС, Правилника за приложението му (ППЗРАС), както и Правилника за развитие на академичния състав в Тракийски университет- гр. Стара Загора, ми дават основание да дам положителна оценка, и да препоръчам на членовете на научното жури да гласуват положително като бъде присъдена на Доц. Крум Кафеджийски, дф академичната длъжност „ПРОФЕСОР” по Технология на лекарствените форми и биофармация към Тракийски университет- гр. Стара Загора.

Дата: 22 03 2023

Рецензент:

