

РЕЦЕНЗИЯ

От

Доц. Калоян Добринов Георгиев, дфн

Ръководител катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“,

Факултет по Фармация,

Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ - Варна

Член на научно жури въз основа на заповед № 303/07.02.2023г. на Ректора на Тракийския университет Стара Загора. Съгласно Протокол от първото заседание на научното жури проведено на 20.02.2023 г. съм определен да изготвя рецензия.

ОТНОСНО: Конкурс за академичната длъжност „Професор“ обявен в Държавен Вестник, брой 99/13.12.2022 г. за нуждите на Медицински колеж към Тракийски университет, гр. Стара Загора, по Специалност „Технология на лекарствените форми“, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация за нуждите на специалност „Помощник-фармацевт“ на 0.5 щат – един.

В конкурса участва един кандидат – Доц. КРУМ СТЕФАНОВ КАФЕДЖИЙСКИ, дф. Комплектът от документи са изготвени съобразно изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), както и на Правилника за прилагане на ЗРАСРБ (ППЗРАСРБ) и Правилника за условията и реда на придобиване на академични длъжности към Тракийски университет, гр. Стара Загора.

Кратки биографични данни

Крум Стефанов Кафеджийски е роден на 6.11.1977 в гр. Дупница. Завършва Английска езикова гимназия „Акад. Л. Стоянов“, Благоевград. Дипломира се по специалност фармация в МУ-София през 2002. Притежава също така и призната специалност по СДО по “ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ” през 2022 от Медицински Университет Варна. В периода 2003 -2006 год. е редовен докторант към Института по Фармация, Университет „Леополд Франценс, Инсбрук, Австрия. През 2006 г. успешно защитава дисертация на тема: “Проучване и оценка на нови помощни вещества за многофункционални лекарство-доставящи системи”, в резултат на което е присъдена в Австрия научна степен „Доктор на естествените науки“ по научната специалност Технология на лекарствените форми. В периода 2008-2011 год. специализира като Пост-Док в Ново Нордиск, Копенхаген, Дания. От 2015 г. се хабилитира като ДОЦЕНТ в Катедра "Фармацевтични науки и социална фармация", Сектор „Технология на лекарствените форми“ към Фармацевтичен Факултет на МУ Плевен. От 2022 г. е назначен за ДОЦЕНТ по „Технология на лекарствените форми“ в Медицински колеж, Тракийски университет, гр. Стара Загора.

Притежава добра компютърна грамотност. Също така ползва 4 езика: английски, немски, датски и руски. Член е на Българската асоциация за клинични проучвания (БАКР), Немското фармацевтично дружество (APV), както и на Фармацевтичното дружество на Американската асоциация (AAPS).

Учебно-преподавателска дейност

Доц. Крум Кафеджийски има натрупан повече от 20 години стаж по специалността и повече от 7 години преподавателски стаж, като хабилитиран преподавател.

- 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.

- 2015-2022 Лектор по Технология на лекарствените форми и биофармация във Фармацевтичен факултет на МУ- Плевен
- От 2022г. до сега е Лектор по Технология на лекарствените форми и биофармация в Медицински колеж на ТрУ, Стара Загора

Научна и публикационна активност

За настоящия конкурс Доц. Крум Стефанов Кафеджийски представя 31 научни публикации от които 14 са в чужди списания, 12 в български, в 18 от които е първи автор, както и един хабилитационен труд и четири патента. Тринадесет от научните публикации са в списания с импакт фактор. След придобиване на академичната длъжност „ДОЦЕНТ“ кандидатът е публикувал 12 научни трудове, като в 11 от тях е първи автор. Разработил е хабилитационен труд на тема: „*Oral delivery of therapeutic peptides. New formulation approaches*“, с година на публикуване: 2022.

В показателите Г и Д в справката за минималните национални изисквания, отнасящи се за публикационната активност и цитируемост, точките са значително надхвърлени – 463 и 7730, при минимални изисквания – 200 и 100 респективно за двата показателя. Общият импакт фактор на кандидата е 57,5. Към този момент са установени 688 цитирания в базата SCOPUS (h индекс 11), както и 558 цитирания в базата данни Web of Knowledge (h индекс 10), което показва световнопризнатата значимост на публикуваната научна продукция на автора.

Има над 30 участия в интернационални конференции и симпозиуми, а също така и над 60 участия в клинични проучвания със следните фармацевтични компании: *Pfizer, Schering-Plough, Novartis, Roche, GSK, Biogen, Merion, Centocor, Nuron, Merck-Serono*,

Chiesi, Catalent. Участвал е в седем научни проекта с международно и българско финансиране. Също така и в научни проекти с Байер GmbH, Германия и Австрийската НАНО инициатива.

По своята тематична насоченост, научната продукция може да бъде разделена и обобщена в следните 3 основни направления:

1) **Тиомерна технология за системи на доставяне на лекарство (*Drug Delivery Systems*)**.

Тази оригинална технологията се основава на тиолатни полимерни помощни вещества, наречени тиомери. Тиомерите представляват нови хидрофилни полимери, които са получени чрез ковалентното свързване на сулфхидрилни лиганди. Вследствие на имобилизацията на тези тиолни групи при добре установени полимери като полиакрилати или хитозани, са силно подобрени следните техни характеристики: мукоадхезивни свойства, повишен пърмишън ефект, способност да се осигури контролирано освобождаване на включените лекарства. Повишени са и техните ензим инхибиторни, *in situ* гелиращи свойства, както и ефекта на инхибиране на ефлукс помпи.

- **Създаване на нова теория за мукоадхезия.** До този момент всички теории за биоадхезията се основават на нековалентните връзки. В сравнение с добре установените на практика мукоадхезивни полимери, тези иновативни полимери имат способност да образуват ковалентна връзка с богатите на цистеин подобласти на гликопротеините в мукуса, като в резултат на това взаимодействие се формират дисулфидни връзки между мукоадхезивния полимер и мукусния слой.
- **Инхибиране на ефлуксните помпи.** Тиомерите е показано, че значително увеличават абсорбцията на липофилни субстрати на *P-gp* и *multidrug resistance protein (MRP)* като саквинавир. *P-gp* инхибиращият ефект е демонстриран за различни тиомери, както *in vitro*, така и *in vivo*.
- **Увеличаващ пърмишън ефект на тиомерите.** Вероятният механизъм отговорен за увеличаване 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.

- **Трансмукозни системи за контролирано освобождаване**- Показано е, че новите тиомери притежават именно такива свойства, като може да се гарантира плътен контакт на тиомера с включеното лекарство с гастроинтестиналната мукоза.
- **Разработване на тиолатни микрочастици, които са получени чрез техника на смилане (*Air Jet Milling*)**. Този метод се състои от три последователни етапи на съутаяване, предварително смилане и струйно смилане. Като моделно лекарство е използван *protein horseradish peroxidase*.
- **Разработване на мукоадхезивна гастроинтестинална патч система**. В тази система добрите увеличаващи пърмишъна и мукоадхезивни свойства на конюгата Ch-GSH се комбинират заедно с предпазен обвиващ слой.

2) Разработване на лекарствена форма за перорално приложение на инсулин.

Разработването на пероралните системи за доставяне на пептиди е едно голямо предизвикателство за учените поради техните неблагоприятни физико-химични свойства, които включват техният голям размер на молекулата, чувствителността им към ензимно разграждане и краткия плазмен полуживот. За преодоляване на тези проблеми са използвани различни стратегии:

- Скрининг на абсорбционни енхансери и ензимни инхибитори.
- Хидрофобно йонно сдвояване (HIP) на инсулинови деривати с анионни ПАВ - *sodium dodecyl sulfate, sodium decyl sulfate*. Чрез този метод се доказва, че на хидрофобно модифицирания инсулин се повишава ефективността на абсорбция през мукозната мембрана.
- Хидрофобно йонно сдвояване (HIP) на инсулинови деривати с пърмишън инхансери на база мастни киселини със средна дължина на веригата - *sodium*

decanoate (sodium caprate)/ sodium octanoate (sodium caprylate). Постигната е 99 % ефективност на комплексобразуване.

- Инсулинови комплекси *in SNEDDS*/ Наноемулсии.
- *Oral Insulin SEDDS* или *SMEDDS*, които са включени под формата на таблетки. Тази нова технология използва емулгираща система, която се адсорбира върху твърд носител, и след това се формулира под формата на таблетка с ентеро обвивка.

В новите състави се комбинират две техники за подобряване на бионаличността на инсулинови деривати – хидрофобно йонно сдвояване (HIP) и *self-nanoemulsifying drug delivery (SNEDDS)* или наноемулсии. Когато *Insulin A - Sodium caprate/caprylate complex* е в състава на наноемулсия, съдържаща *Diglycerol caprylate, Tween 20, Water, Sodium caprate, SBTI 1S* е получен най-добър резултат - 38 % бионаличност. До момента такива високи стойности на бионаличност на инсулин не са съобщавани в научната и патентна литература. Високият резултат на този състав е потвърден в допълнително *in vivo* изпитване на мъжки кучета бигъл след перорално приложение на ентеро обвити меки капсули, съдържащи наноемулсията, като е постигната 22 % бионаличност.

3) Научно-приложни технологични изследвания с оригинални решения:

- 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.
- 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 *Omalgin, oral drops solution*, Дансон-БГ ООД. Дата на първо разрешаване 25.10.2019 г.
- Разработване и ин витро изследване на нова *Alginate Raft – forming oral suspension*, която предлага ефективно симптоматично лечение на клиничните прояви на ГЕРБ

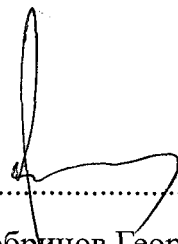
- киселинна регургитация, повишена стомашна киселинност, нарушено храносмилане след прием на храна. Въз основа на изследванията е изготвено регистрационно досие на лекарствения продукт под търговското име Gastroprotect Raft oral suspension, Адифарм ЕАД и получено разрешение за пазара – 02.11.2015 г.
- 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.

Заклучение

Научната продукция на доц. Крум Стефанов Кафеджийски, дф напълно отговаря на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), както на ПП ЗРАСРБ и на качествените и количествените критерии за развитие на академичния състав залегнали в Правилника на Тракийски университет, гр. Стара Загора за придобиване на академичната длъжност „ПРОФЕСОР“. Минималните изисквания са напълно покрити за заемане на длъжността „ПРОФЕСОР“, а в много от наукометричните му показатели надвишават количествените критерии заложи в Правилника на Тракийски университет, гр. Стара Загора. Всичко това ми дава основание да дам **ПОЛОЖИТЕЛНА ОЦЕНКА** и да предложа на уважаемите членове на Научното жури да гласуват за присъждане академична длъжност „ПРОФЕСОР“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, за нуждите на Медицински колеж към Тракийски университет, гр. Стара Загора на доц. Крум Стефанов Кафеджийски.

Гр. Варна

20.03.2023 г.



.....

/Доц. Калоян Добринов Георгиев, дфн/