

СТАНОВИЩЕ

От Доц. Валентина Белчева, дм
/Медицински Колеж, Тракийския университет, Стара Загора/

(Вътрешен член на Научно жури, утвърдено със Заповед № 303/07.02.2023г. на Ректора на Тракийския университет, Стара Загора)

Относно: Конкурс за заемане на академичната длъжност „Професор” в 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:

Със Заповед № 303/07.02.2023г. на Ректора на Тракийски университет, гр. Стара Загора, Проф. Ярков, дм съм назначена за външен член на научното жури. Съгласно Протокола от първото заседание на научното жури съм определена да изготвя становище във връзка с процедурата за заемане на академичната длъжност „ПРОФЕСОР“ по специалността „Технология на лекарствените форми” към Медицински колеж, Тракийски университет, гр. Стара Загора.

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

I. Кратки данни за кандидата

Доц. Крум Стефанов Кафеджийски е роден на 06.11.1977 в г. Дупница. Завършва Английска езикова гимназия „Акад. Л. Стоянов“, Благоевград през 1996г. Завършва специалност фармация в МУ-София през 2002г. Притежава от 2022г. специалност по СДО по “ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ”, Медицински Университет Варна. В периода 2003 -2006 г. е редовен докторант в Катедрата 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 на естествените науки“ по научна специалност Технология на лекарствените форми и биофармация е призната от ВАК през 2007г. В периода 2008-2011 г. специализира 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.

II. Оценка на Научноизследователската дейност

В настоящия конкурс Доц. Крум Стефанов Кафеджийски, дф. е представил 31 научни публикации от които 14 са в чужди списания и 12 в български, като в 18 от тях е първи автор. Представен е още и един хабилитационен труд (Oral delivery of therapeutic peptides. New formulation approaches, 2022: ISBN 978-619-92000-6-3), както и четири патента. След

придобиване на академичната длъжност „ДОЦЕНТ“, кандидатът е публикувал 12 научни трудове, като в 11 от тях е първи автор. Общият импакт фактор е 57,5.

Участвал е в съвместни научни разработки с колективи от Университета Копенхаген, Дания, Байер GmbH, Германия, и в Австрийската НАНО Инициатива, Програмна линия 1: Изследване и Технологично развитие в Съвместни проекти.

По своята тематична насоченост, статиите и научните приноси се разделят в три направления:

1) Научно – теоретични приноси с оригинален характер

Основният научен интерес и принос е в създаването на новата оригинална Тиомерна технология за системи на доставяне на лекарство. Технологията се основава главно на тиолатни полимерни помощни вещества, наречени тиомери. Тиолатните 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 (permeation), способност да осигури контролирано освобождаване на лекарството, ензим инхибиторни свойства, in situ гелиращи свойства, ефлуксен помпа (efflux pump) инхибиране.

- Синтезирани са оригинални тиолатни полимери chitosan-thioethylamidine (Ch-TEA), chitosan-glutathione (Ch-GSH), poly(acrylic acid)-glutathione (PAA-GSH), hyaluronic acid-cysteine ethyl ester (HA-Cys) и pectin–cysteine conjugate (Pec-Cys);
- Създадена е нова теория за мукоадхезия;
- Изследван е увеличаващият пърмишъна ефект на тиомерите;
- Установено е, че тиомерите са в състояние обратимо да инхибират ефлуксните помпи;
- Демонстрирано е, че новите тиомери показват многообещаващи свойства като трансмукозни системи за контролирано освобождаване;
- Разработена е нова мукоадхезивна гастроинтестинална патч систем;
- Разработени са и са оценени тиолатни микрочастици, получени чрез техника на смилане (Air Jet Milling), състояща се от три последователни етапа на съутаяване, предварително смилане и струйно смилане.

2) Разработване на лекарствена форма на инсулин за перорално приложение

Разработването на пероралните системи за доставяне на пептиди се базира на използването на следните стратегии:

- 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 or 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 ентено обвивка.

Всички състави са оценени *in vivo* върху Sprague-Dawley плъхове. Съставите на Insulin A- SDS Complex в наноемулсии, разработени чрез Design of experiments (DoE), демонстрираха по-висока бионаличност до 22 % в сравнение със съставите със SNEDDS.

Още по-добри са резултатите за бионаличност на състава Insulin A - caprate complex in SNEDDS, съставена от Diglycerol Caprylate, Tween 20 and Labrasol – 30 %. 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 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* изпитване на мъжки кучета бигъл след перорално приложение на ентено обвити меки капсули, съдържащи наноемулсията – 22 % бионаличност.

3) Научно-приложни приноси с оригинален характер

- Разработване на фармацевтични състави, съдържащи L-алфа-глицерилфосфорилхолин с ноотропна терапевтична активност под формата на перорални твърди желатинови капсули и прах за перорален разтвор;
- 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;
- Разработване и *in vitro* 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;
- 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, при 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;
- Разработване на фармацевтичен състав на сироп, съдържащ двойна доза Инозин ацедобен димепранол. 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. 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. 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;
-

III. Цитируемост

Установени са общо 680 цитирания в базата SCOPUS, както и 553 цитирания в базата данни Web of Knowledge.

IV. Преподавателска Дейност

- От 2022 Лектор по Технология на лекарствените форми и биофармация в Медицински колеж на ТрУ, Стара Загора
- 2015-2022 Лектор по Технология на лекарствените форми и биофармация във Фармацевтичен факултет на МУ- 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. Участие в клинични проучвания

Участия в над 60 проучвания със следните фармацевтични компании: Pfizer; Schering-Plough; Novartis, Roche, GSK, Biogen, Merion, Centocor, Nuron, Merck-

Serono, Chiesi, Catalent.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доц. Крум Стефанов Кафеджийски, дф се представя в обявения конкурс със значителен брой оригинални публикации, 1 хабилитационен труд, 4 патента и множество цитирания. В научните трудове се съдържат съществени научно-теоретични и приложни приноси. Кандидатът има богат преподавателски опит и учебна натовареност. С всички тези свои данни Доц. Крум Стефанов Кафеджийски, дф напълно покрива и надвишава единните минимални изисквания за заемане на академичната длъжност „ПРОФЕСОР”, съгласно ЗРАСРБ, Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Тракийски университет- гр. Стара Загора.

Всичко изложено дотук ми дава основание да гласувам положително и напълно убедено да предложа на почитаемото Научно жури да избере Доц. Крум Стефанов Кафеджийски, дф на академичната длъжност „ПРОФЕСОР” по „Технология на лекарствените форми и биофармация“ за нуждите на Медицински Колеж към Тракийски университет- гр. Стара Загора.

Дата: 20.03.2023г.

Член на Научното Жури:

