

РЕЦЕНЗИЯ

по конкурса за заемане на академичната длъжност „ДОЦЕНТ” по „Технология на лекарствените форми и биофармация“ (03.02.01.) към сектор „Социални и фармацевтични грижи“ на Медицинския колеж на МУ-Плевен, обявен в „Държавен вестник”, бр. 14/20.02.2015 год..

Рецензент: професор Николай Георгиев Ламбов, д.ф. – Ръководител катедра „Технология на лекарствените форми и биофармация“ на Фармацевтичен факултет, МУ-София

В обявения конкурс за академичната длъжност „Доцент” за нуждите на сектор „Социални и фармацевтични грижи“ на Медицинския колеж на МУ-Плевен участва само един кандидат Крум Стефанов Кафеджийски.

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител **е в пълно съответствие** със законовите изисквания и Правилника за развитие на академичния състав (ПРАС) в МУ-Плевен от 2011 год. Спазени са всички срокове по провеждане на конкурса.

ОБЩИ ДАННИ ЗА КАНДИДАТА

Крум Кафеджийски е роден на 06 ноември 1977 г. в гр. Дупница. През 2003 г. завършва висше образование, специалност Фармация във Фармацевтичния факултет при Медицински Университет, София. От 2003 г. в продължение на 3 години е редовен докторант в Катедра по фармацевтична технология на Институт по Фармация, Университет „Леополд Франценс, Инсбрук, Австрия, където защитава дисертация през 2006 г. на тема: “ Проучване и оценка на нови помощни вещества за многофункционални drug delivery systems” и получава образователната и научна степен „Доктор на естествените науки ” през 2006 г.

Последователно е работил в Севекс Фарма, бил е старши сътрудник във фирмите за клинични изпитвания Куинтайлс и Ъурлдуайд, а понастоящем е консултант в Къф-Инова и мениджър клинични операции в НТГ. Общият му трудов стаж по специалността е повече от 10 години.

Провел е специализации като „пост-док“ в Ново Нордиск (Дания) и SETMED (Португалия).

Крум Кафеджийски системно е работил върху професионалната си подготовка и вече може да се счита за изграден специалист в областта на прилагане на тиамерна технология при създаване на системи на доставяне на лекарствени вещества (Drug Delivery Systems), разработване на лекарствена форма с инсулин за перорално приложение, което безспорно може да се счита за върхово постижение в тази област, както и е участвал в създаване на нова теория за мукоадхезията.

Крум Кафеджийски е член на Фармацевтичното дружество на Американската асоциация (AAPS), немското фармацевтично дружество APV, Българската асоциация за клинични проучвания БАКР.

Той владее писмено и говоримо 2 чужди езика-английски и немски и има много добри компютърни умения.

Познавам кандидата още от студентските му години. През този период той показва много добра подготовка по Технология на лекарствата и подчертано желание за научна кариера, като е един от редовните участниците в студентските научни конференции.

НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Научната продукция, с която Крум Кафеджийски участва в конкурса включва:

1. Реални публикации – 19, от които:

- публикации в чуждестранни научни списания - 14 бр.
- публикации в български научни списания - 5 бр.

2. Патенти и изобретения - 4 бр.

3. Участие с научни прояви в чужбина - 7 бр.

Прави впечатление много големия брой публикации в чужди списания – 14 при изискване на ПРАС в МУ-Плевен – 3. При това преобладаващия брой от тях са в международни списания с много висок импакт-фактор - Biomaterials, Pharmaceutical Research, International Journal of Pharmaceutics и др.

В 20 от публикациите и удостоверенията за патенти Кафеджийски е първи автор, втори автор е в 4 от публикациите, а трети и последващ автор в 6 публикации. С дисертационния труд са свързани 10 научни публикации и съобщения в рецензирани международни списания с висок импакт-фактор, както и 5 участия в международни форуми.

Представен е списък от 339 цитации в базата данни Scopus, както и 307 цитации в базата данни Web of Knowledge върху научните трудове на кандидата според справката на Централна Медицинска Библиотека на Медицински Университет- София, с което значително се надфишава заложения брой от 10 в ПРАС в МУ-Плевен.

Общият импакт фактор на Крум Кафеджийски съгласно справката на кандидата е впечатляващ - 54.8 при изискван съгласно ПРАС в МУ-Плевен - 5.

Научно-изследователската работа на Крум Кафеджийски е насочена в няколко от водещите направления на съвременната фармацевтична наука и практика:

Първото направление е разработването на нови мултифункционални полимери и drug delivery systems за перорално приложение на пептиди:

✓ Синтезирани са 4 бр. оригинални помощни вещества - тиолатни полимери (тиомери) chitosan-thioethylamidine (Ch-TEA), chitosan-glutathione (Ch-GSH), poly(acrylic acid)-glutathione (PAA-GSH) и hyaluronic acid-cysteine ethyl ester (HA-Cys) – публикации № 1, 2, 3, 4, 6.

✓ Създадена е нова теория за мукоадхезия. До този момент всички теории за феномена биоадхезия се основават на нековалентни връзки. В сравнение с добре установените мукоадхезивни полимери тиомерите имат способността да образуват ковалентна връзка (дисулфидна връзка) при взаимодействие *ин виво* с богатите на цистеин подобласти на гликопротеините в мукуса. Получените данни за параметрите на адхезия, например 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 chitosan - публикации № 1, 3, 4, 6, 7, 10, 25.

✓ Изследван е увеличаващият пърмишъна ефект на тиомерите. Резултатите демонстрират значително подобрен увеличаващ пърмишъна ефект в сравнение с немодифицираните полимери - публикации № 1, 3, 4, 6, 12.

✓ Установено е, че тиомерите са в състояние обратимо да инхибират ефлуксните помпи. Тиомерите значително увеличават абсорбцията на липофилни субстрати на P-gp и multidrug resistance protein (MRP) като сакуинавир - публикации № 8, 11.

✓ Разработена е нова 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 – публикация № 13.

✓ Разработени са и са оценени тиолатни микрочастици, получени чрез техника на смилане, състояща се от три последователни етапа на съутаяване, предварително смилане и струйно смилане (jet milling). Като моделно лекарство е използван protein horseradish peroxidase – публикация № 13, 23.

В потвърждение на потенциала на тиомерната технология са издадените почти 500 статии от около 50 различни изследователски групи, доказващи превъзходството на тиомерите пред съответните немодифицирани полимери.

Второ направление е разработването на лекарствена форма на инсулин за перорално приложение. Разработени са и са използвани следните подходи:

- ❖ Скрининг на абсорбционни енхансери и ензимни инхибитори
- ❖ Oral SEDDS or SMEDDS, формулирани като таблетки
- ❖ Oral Insulin Microemulsion/ Nanoemulsion
- ❖ Insulin Complexes in SNEDDS/ Nanoemulsions.

Най-добри резултати от *ин виво* изпитване - injection into mid-jejunum of anaesthetized overnight fasted Sprague-Dawley rats, е показала Наноемулсията с хидрофобен йон двойка комплекс на инсулин с енхансер мастна киселина със средна верига доведе - до 38 % бионаличност. До момента така висока стойност на бионаличност на инсулин не е съобщавана в научната и патентна литература. Високият резултат на този състав е потвърден в допълнително *ин виво* изпитване на мъжки кучета бигъл след перорално приложение на ентено обвити меки капсули, съдържащи наноемулсията – 22 % бионаличност.

Третото направление е разработването на подобрени и оригинални фармацевтични състави, които вече са реализирани на пазара:

- Разработване на фармацевтични състави, съдържащи L-алфа-глицерилфосфорилхолин с ноотропна терапевтична активност под формата на перорални твърди желатинови капсули и прах за перорален разтвор. Основен проблем при формулирането е изключително високата хигроскопичност на активното вещество, което създава технологични трудности и проблеми при съхранение. За потискане хигроскопичността на състава е установен стабилизатор - синтетична аморфна форма на магнезиев алумонометасиликат, който притежава адсорбционна повърхност $280-300 \text{ m}^2/\text{g}$, голям воден адсорбционен капацитет и висока скорост на адсорбция.

- Разработване на стабилен фармацевтичен състав на разтвор за перорални капки, съдържащ Metamizole sodium monohydrate. Изследвани са ефекта на вида на буфера, капацитета на буфера и pH на разтвора върху стабилността на метамизол натрий във воден разтвор. В резултат са определени оптималните условия и състав на разтвора за перорални капки. Лекарственият продукт е на пазара под търговското име Dialgin 500 mg/ml oral drops.

- Разработване и ин витро изследване на нова Alginate Raft – forming oral suspension. Изследвани са влиянието на типа и концентрацията на суспендиращия агент - физична стабилност. Лекарственият продукт е в процедура на регистрация под търговското име Gastroprotect Raft oral suspension.

- 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.

- Разработване на състав и процес за производство на стомашно-устойчива таблетка с освобождаване на ниската доза 100 mg acetylsalicylic acid в интестиналния тракт. Установен е стабилен състав на таблетното ядро, притежаващ подходящи свойства за водно филмиране. Ентеро обвивката е оценена чрез ин витро изпитване за освобождаване на acetylsalicylic acid. Лекарственият продукт е в процес на въвеждане на пазара под търговското име Acessal Protect 100 mg стомашно-устойчиви таблетки.

Приносите на Крум Кафеджийски, д.ф. са с оригинален и научно-приложен характер и са намерили практическа реализация, което е изключително важно за изследвания в областта на фармацевтичната технология.

При обобщаване на резултатите от научно-изследователската работа и наукометричните показатели на Крум Кафеджийски може да се направи категоричния извод, че те демонстрират постиженията му в областта на фармацевтичната технология и удовлетворяват заложените критерии в Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Плевен за заемане за академичната длъжност „Доцент“.

УЧЕБНО - ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Крум Кафеджийски, д.ф. е участвал във воденето на практически упражнения на студенти по Фармацевтична Технология I, II и III част в Университет „Леополд Франценс“, Инсбрук за периода 2003- 2006 г. Под негово Ръководство са защитени успешно 2 дипломни работи в Университет „Леополд Франценс“, Инсбрук за периода 2003- 2006 г.

Крум Кафеджийски, д.ф. е бил гост лектор на научни форуми в чужбина.

Крум Кафеджийски, д.ф. има преподавателски стаж от 3 години неговата аудиторна и извън аудиторна учебна дейност е предостатъчна относно участието му в този конкурс.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В резултат на всичко изложено по-горе категорично считам, че Крум Стефанов Кафеджийски, д.ф. отговаря напълно на условията по чл. 24 на ЗРАСРБ и на качествените и количествените критерии за развитие на академичния състав залегнали в Правилника на Медицински университет – Плевен за придобиване на академичната длъжност „ДОЦЕНТ“:

- има придобита ОНС „доктор“ по фармация през 2006 г.;
- научно-метричните му показатели надвишават количествените критерии заложиени в Правилника на МУ-Плевен;
- има достатъчна учебно-преподавателска дейност.

Като имам предвид много висока стойност на научните постижения и преподавателската дейност на Крум Стефанов Кафеджийски, д.ф. категорично считам, че той отговаря напълно на всички нормативни изисквания за придобиване на академичната длъжност „ДОЦЕНТ“ и изразявам горещата си подкрепа на кандидатурата му.

София, 4.06.2015 г.

РЕЦЕНЗЕНТ:.....

/проф. Николай Ламбов, дф/