

РЕЦЕНЗИЯ

На научните трудове на Крум Кафеджийски, дф за участие в конкурс за академична длъжност Доцент по научната специалност „Технология на лекарствените форми и биофармация“ към Сектор „Социални и фармацевтични грижи“ на Медицински колеж Плевен (ДВ, бр. 14/20.02.2015 година)

от

доц. Стефка Титева, дф

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна

Единствен кандидат на обявения в Държавен вестник брой 14 / 20.02.2015 г. конкурс за Доцент по научната специалност „Технология на лекарствените форми и биофармация“ е Крум Кафеджийски дф. Представените материали на хартиен /електронен носител / са в пълно съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Плевен.

1.БИОГРАФИЧНИ И ПРОФЕСИОНАЛНИ ДАННИ ЗА КАНДИДАТА

Крум Кафеджийски е роден на 6.11.1977 г. в гр. Дупница. През 2002 г. завършва висше образование, специалност Фармация във Фармацевтичен факултет при Медицински Университет, София. 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 ръководи дипломанти и води практически упражнения със студенти по Технология на лекарствените форми и биофармация.

В периода 2006-2011 год. специализира като Пост-Док в Ново Нордиск, Копенхаген, Дания, работи като старши сътрудник клинични изпитвания, Куинтайлс, България. От 2012 е мениджър клинични операции, КТГ България и консултант в Каф-Инова Фарма за разработване и прилагане на иновационни технологични подходи при лекарства с ниска бионаличност. Разработване и охарактеризиране на твърди лекарствени форми. Крум Кафеджийски е натрупал богат теоретичен и практически опит в областта на тиомерната

технология в резултат на проведените дългогодишни специализации във водещи световни фармацевтични фирми при известни учени в областта на тиомерната технология.

Трудовият му стаж по специалността е повече от 10 години.

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

Владее писмено и говоримо английски език и немски език.

2.ОЦЕНКА НА КОЛИЧЕСТВЕНИТЕ И КАЧЕСТВЕНИ НАУЧНИ ПОКАЗАТЕЛИ

За участие в конкурса кандидата е представил списък на научната си продукция, който включва **30** заглавия разпределени както следва:

- | | |
|---|------|
| 1. Публикации в чужди списания | - 14 |
| 2. Публикации в Български списания | - 5 |
| 3. Удостоверения за патенти и изобретения | - 4 |
| 4. Участие с научни прояви в чужбина | - 7 |

Общо : **30** научни труда

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

Всички резултати от научно-изследователската дейност на кандидата са докладвани на престижни научни форуми в чужбина.

Представената научна продукция по обем отговаря на критериите за оценяване при провеждане на конкурс за доцент.

3.ЦИТИРАНОСТ

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.

Общият импакт фактор на Крум Кафеджийски съгласно справката на кандидата е **54.8**. Голяма част от публикациите са в научни списания с много висок

импакт фактор като: Biomaterials, Pharmaceutical Research, International Journal of Pharmaceutics и др.

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

Основните научни приноси на научните изследвания на Крум Кафеджийски, дф, са насочени към създаване на нова оригинална Тиомерна технология за системи на доставяне на лекарство (Drug Delivery Systems).

Научно-теоретични приноси са представени в следните направления:

- *Разработване на нови мултифункционални полимери и drug delivery systems за перорално приложение на пептиди на основата на тиолатни полимери*

- Синтезирани са четири нови полимери – два катионни конюгати chitosan-thioethylamidine (Ch-TEA) и chitosan-glutathione (Ch-GSH) и два анионни тиолатни конюгати poly(acrylic acid) (PAA-GSH) и hyaluronic acid-cysteine ethyl ester (HA-Cys) характеризиращи се с много добри мукоадхезивни, кохезивни свойства и повишен пермеабилитет, способност да осигурят контролирано освобождаване на лекарството, ензим инхибиторни свойства, in situ гелиращи свойства, ефлуксен помпа инхибиране.
- Доказано е, че тиомерите имат способността да образуват ковалентна връзка (дисулфидна връзка) при взаимодействие in vivo с богатите на цистеин подобласти на гликопротеините в мукуса, което води до значително увеличаване времето на адхезия.
- Изследван е увеличаващият пермеабилитета ефект на тиомерите. Вероятният механизъм, отговорен за увеличения 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 пермеабилитета ефект (4.9 пъти) на системата Ch-GSH/GSH в сравнение с немодифицирания chitosan
- 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.
- Разработена е нова Ch-GSH мукоадхезивна гастроинтестинална система, при която пермеабилитета и мукоадхезивни свойства на конюгата Ch-GSH се контролират от външен предпазен обвиващ слой.
- Установено е, че новите тиомери показват многообещаващи свойства като трансмукозни системи за контролирано освобождаване.
- Разработени са и са охарактеризирани тиолатни микрочастици с моделно лекарство protein horseradish peroxidase, получени чрез техника на смилане, включваща три последователни етапи на съутаяване,

предварително смилане и струйно смилане (jet milling).

- *Разработване на лекарствена форма на инсулин за перорално приложение на база различни технологични подходи:*

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

Изследванията са проведени в рамките на 3 годишната специализация – postdoctoral research в компанията за Novo Nordisk. Постигнатите резултати за бионаличността на изследваните лекарствени форми са достатъчно обещаващи за решаване на трудния проблем свързан с разработване на лекарствени форми с пептиди за перорално приложение. Абсолютната орална бионаличност на повечето пептиди и протеини обикновено е по-малко от 1%. Постигната бионаличност от ин виво изпитване - injection into mid-jejunum of anaesthetized overnight fasted Sprague-Dawley rats, с разработената лекарствена форма наноемулсия с хидрофобен йон двойка комплекс на инсулин с енхансер мастна киселина със средна верига е значително висока - 38 %. Високият резултат на този състав е потвърден на кучета след перорално приложение на ентено обвити меки капсули, съдържащи наноемулсията, при което е постигната 22 % бионаличност.

Научно-приложни приноси

- Разработване на лекарствени форми, съдържащи L-алфа-глицерилфосфорилхолин с ноотропна терапевтична активност под формата на перорални твърди желатинови капсули и прах за перорален разтвор. Проблемът с високата хигроскопичност на L-алфа-глицерилфосфорилхолин е решен с помощта на подходящо адсорбиращо влагата помощно вещество - синтетична аморфна форма на магнезиев алуомонетасиликат, притежаващ голяма адсорбционна повърхност 280-300 m²/g, голям воден адсорбционен капацитет и висока скорост на адсорбция.
- Разработване на стабилна течна лекарствена форма - капки за перорално, приложение с Metamizole sodium monohydrate. Изследвано е влиянието на вида на буфера, капацитета на буфера и рН на разтвора върху стабилността на метамизол натрий във воден разтвор. Определени са 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 вида и концентрацията на суспендиращия агент върху физичната стабилност. Лекарственият продукт е в процедура на регистрация под търговското име Gastroprotect

Raft oral suspension.

- Разработване на прах за перорален разтвор с Acetylcysteine. Проведени са технологични изследвания за избор на подходящ стабилизатор на acetylcysteine. Разработен е нов метод за корегирание на неприятния вкус с помощта на 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 лекарствена форма и метод за получаване на стомашно-устойчива таблетка с 100 mg acetylsalicylic acid. 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, 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 „доцент” съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав и Правилника на МУ-Плевен.

Особени забележки и препоръки към научните трудове на Крум Кафеджийски, дф нямам.

5. УЧЕБНО-ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Крум Кафеджийски, дф участва 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 две дипломни работи в Университет „Леополд Франценс“, Инсбрук за периода 2003- 2006 г:

Siegfried Gschließer, студент в Университет „Леополд Франценс“, Инсбрук, Катедра по Фармацевтична Технология, на тема „Evaluation of the potential of air jet milling for peptide-loaded microparticle preparation”, успешно защитена през месец Декември 2003 год.

A., Heinrich, студент в Университет „Леополд Франценс“, Инсбрук, Катедра по

Фармацевтична Технология, на тема: „Development of a novel method for the preparation of submicron particles based on thiolated chitosan“, успешно защитена през 2006 год.

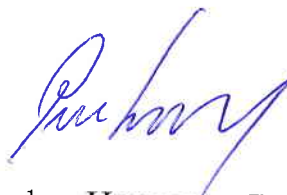
Крум Кафеджийски, д.ф. е бил гост лектор на научни форуми в чужбина.

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

6.ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 ЗРАСРБ, Правилника за приложението му, както и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Плевен ми дават основание да препоръчам на членовете на научното жури да гласуват положително и на Крум Кафеджийски, дф, да бъде присъдена академичната длъжност „Доцент“ по Технология на лекарствените форми и биофармация към МУ-Плевен.

Рецензент:



(доц.Стефка Николова Титева, дф)

02.06.2015 г.
гр. София