



РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Пламен Христов Ненков, дм, дмн, София, бул. Черни Врх №38
ОТНОСНО: Конкурс за заемане на академичната длъжност "ПРОФЕСОР" по "Технология на лекарствените форми" в Медицинския колеж на Тракийския университет Стара Загора в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.3. Фармация, за нуждите на специалност "Помощник – фармацевт" на 0,5 щат обявен в Държавен вестник бр.99/13.12.2022г.

На конкурса за професор в Медицинския колеж на Тракийския университет Стара Загора се е явил единствен кандидат доц. Крум Стефанов Кафеджийски.

БИОГРАФИЧНИ ДАННИ

Крум Кафеджийски е роден 06 ноември 1977. Завършва средно образование през 1996г. Английска езикова гимназия Благоевград и висше образование по Фармация във Фармацевтичния факултет на МУ София през 2003 г. с отличен успех и придобива квалификация Магистър фармацевт. През 2006 година, става Доктор на естествените науки (*Doctor rerum naturalium - Dr. rer. nat.*), издание 48 № 796 Университет „Леополд Франценс, Инсбрук, Институт по Фармация, Катедра по фармацевтична технология и през 2007 година получава удостоверение от ВАК за признаване на НАУЧНАТА СТЕПЕН „ДОКТОР“ присъдена в Австрия по научна специалност 03.02.01- Технология на лекарствените форми и биофармация

Специализации –

2000: Практическо обучение в областта на формулирането на състави, SETMED, Порто, Португалия

2008- 2011: Пост-док в Ново Нордиск, Копенхаген, Дания.

Има призната специалност по ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ, Медицински университет Варна, Диплома № 4802/ от 07.07.2022

През 2015 е избран **ДОЦЕНТ** по научната специалност Технология на Лекарствените форми и Биофармация във Фармацевтичния факултет на Медицинския университет Плевен, Диплома № С 0039/ от 06.07.2015 .

Чужди езици

Английски – отлично писмено и говоримо ,немски – много добро писмено и говоримо ,датски- добро писмено и говоримо ,руски- добро писмено и говоримо

ПРОФЕСИОНАЛНА ДЕЙНОСТ

2004- 2006 Стаж по специалността Магистър по Фармация в Севекс Фарма, България
2006- 2008 Старши сътрудник клинични изпитвания, Куинтайлс, България
2008-2011 Специализация Пост-Док в Ново Нордиск, Копенхаген, Дания
2011- 2012 Старши сътрудник клинични изпитвания, Ъурлдуайд Клиникъл трайлс, България
2012 до 2015 Мениджър клинични операции, КТГ България ЕООД
2015 до 2017 Ръководител на клиничен екип, Novella
2017 до 2022 Ръководител на клиничен екип, ФРА България
От Септември 2022 до сега **ДОЦЕНТ** в Медицинския колеж на Тракийския университет Стара Загора

НАУЧНА ДЕЙНОСТ:

Кандидатът представя 26 научни публикации от които 14 в чужди списания и 12 в български. 13 от научните списания са с импакт фактор. В 18 научни публикации Кафеджийски е първи автор. След придобиване на академичната длъжност доцент е публикувал 12 научни трудове ,като при 11 е първи автор. Представя един хабилитационен труд и две обзорни публикации в западни списания. Автор е на четири патента .

Общият импакт фактор на кандидата е 57,5 . Има общо 680 цитирания на базата на Скопус ,както и 553 цитирания на база данни Web of Knowledge .

Участвал е в разработването на седем научни проекта с международно и българско финансиране. Участва в съвместни научни разработки с колективи от Университета Копенхаген, Дания и Университета Антверпен, Белгия, съвместни научни проекти с Байер GmbH, Германия и Австрийската НАНО инициатива, програмна линия 1: Изследване и технологично развитие в съвместни проекти.

Разработил е дисертация на тема “ Проучване и оценка на нови помощни вещества за многофункционални drug delivery systems” – 2003-2006

Научно – теоретични приноси с оригинален характер

Основният научен интерес е създаването на новата оригинална Тиомерна технология за системи на доставяне на лекарство (Drug Delivery Systems) в колектив с ръководител Prof. Dr. A. Bernkop-Schnürch, Австрия..

1. 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).

2. 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 тези иновативни полимери имат способността да образуват ковалентна връзка. Счита се, че тиомерите взаимодействат с богатите на цистеин подобласти на гликопротеините в мукуса, като формират дисулфидни връзки между мукоадхезивния полимер и мукусния слой. 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 chitosan.

3. Изследван е увеличаващият пърмишъна ефект на тиомерите. Вероятният механизъм, който е 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 пърмишъна ефект (4.9 пъти) на системата Ch-GSH/GSH в сравнение с немодифицирания chitosan.

4. 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. P-gp инхибиращият ефект е демонстриран за различни тиомери, както ин витро, така и ин виво.

5. Демонстрирано е, че новите тиомери показват многообещаващи свойства като трансмукозни системи за контролирано освобождаване. Може да се гарантира плътен контакт на лекарството с мукозата на гастроинтестиналния тракт като се използват тези полимери.

6. Разработена е нова мукоадхезивна гастроинтестинална патч система. В тази система, увеличаващите пърмишъна и мукоадхезивни свойства на конюгата Ch-GSH се комбинират заедно с предпазен обвиващ слой.

7. Разработени са и са оценени тиолатни микрочастици, получени чрез техника на смилане (Air Jet Milling), състояща се от три последователни етапи на съутаяване, предварително смилане и струйно смилане. Като моделно лекарство е използван protein horseradish peroxidase.

Второ направление е разработване на лекарствена форма на инсулин за перорално приложение. Този проект е стратегически за Novo Nordisk и изследванията са проведени в рамките на 3 годишната специализация – postdoctoral research в компанията. Пероралните системи на доставяне на пептиди е постоянно предизвикателство за фармацевтични учени заради техните няколко неблагоприятни физико-химични свойства, включително голям размер на молекулата, чувствителност към ензимно разграждане, кратък плазмен полуживот. Абсолютната орална бионаличност на повечето пептиди и протеини е по-малко от 1%. За преодоляване на тези проблеми са използвани различни стратегии на формулиране:

1. Скрининг на абсорбционни енхансери и ензимни инхибитори.
2. Oral Insulin Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) or SMEDDS, формулирани като таблетки. Новата технология използва емулгираща система, която се адсорбира върху твърд носител и след това се формулира под формата на таблетка с ентеро обвивка.
3. 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.
4. Hydrophobic ion-pair complex (HIP) of insulin derivative with medium chain fatty acids permeation enhancer - sodium decanoate (sodium caprate)/ sodium octanoate (sodium caprylate). Разработените комплекси са оригинални. Постигната е 99 % ефективност на комплексообразуване.
5. 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 *ин виво* - injection into mid-jejunum of anaesthetized overnight fasted Sprague-Dawley rats.

Данните показват, че постигнатата бионаличност (F) на състав Insulin A- SDS Complex in SNEDDS (DC, Tween 20, DA) е 13 %. Обаче съставите на Insulin A- SDS Complex в наноемулсии, разработени чрез Design of experiments (DoE), демонстрираха по-висока бионаличност в сравнение със съставите със SNEDDS – до 22 %. По-добрите резултати с наноемулсиите могат да се обяснят с използването на допълнителни подходи за състава в сравнение със SNEDDS: използване на permeation enhancer (sodium caprate) 3 % заедно с протеазен инхибитор (SBTI 1S) 2 % във воден разтвор. Протеазният инхибитор предпазва инсулина от разцепване и улеснява абсорбцията на инсулин в червата.

Още по-добри са резултатите за бионаличност на състава Insulin A - caprate complex in SNEDDS, съставена от Diglycerol Caprylate, Tween 20 and Labrasol – 30 %.

Но 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 *ин виво* изпитване на мъжки кучета бигъл след перорално приложение на ентеро обвити меки капсули,

съдържащи наноемулсията – 22 % бионаличност.

ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ:

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

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

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

Ръководи дипломанти по Технологии на лекарствените форми и биофармация, Университет Леополд Франценс, Инсбрук, Институт по Фармация, Катедра по фармацевтична технология .

СПЕЦИАЛИЗАЦИИ, СЛЕДДИПЛОМНО ОБУЧЕНИЕ, ГРАНТОВЕ И НАГРАДИ

2003- 2006 Österreichische NANO Initiative, Programmlinie 1: Forschung und Technologieentwicklung in Verbundprojekten

2009 SMEDDS development course, Копенхаген, Дания

2010 Effective Project Management Course, Novo Nordisk

2010 Patent Short Course, Novo Nordisk

2011 Effective Presentation Skills for Medical Professionals Programme, Paris

2011 Quality by Design Course, Novo Nordisk

2011 Factorial design: principle and applications, Novo Nordisk

СЕРТИФИКАТИ: ICH- GCP, GMP, Inform, ClinDoc, CTMS, Inntrax, InFormant, European Clinical Trial directive 2001, FDA 21 CFR12

НАУЧНИ ИНТЕРЕСИ: Тиомерна технология. Разработване на нон-инвазивни драг деливъри системи за пептиди и протеини; микро и наноемулсии; липидни системи за лекарства BCS II grade

УЧАСТИЕ В СИМПОЗИУМИ: Над 30 участия в интернационални конференции и симпозиуми

УЧАСТИЕ В КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ – над 60 със следните Фармацевтични фирми Pfizer; Schering-Plough; Novartis, Roche, GSK, Biogen, Merion, Centocor, Nuron, Merck-Serono, Chiesi, Catalent.

ЧЛЕНСТВО В ПРОФЕСИОНАЛНИ ОРГАНИЗАЦИИ И УЧАСТИЕ В СПЕЦИАЛНИ ФОРУМИ:

2022 Фармацевтично дружество на Американската асоциация (AAPS)

2021 Немско фармацевтично дружество APV

2022 Българска асоциация за клинични проучвания БАКР

2012- 2021 Участие в множество Изследователски срещи в областта на клиничните проучвания

2012- 2021 Участия в срещи като Ръководител проекти клинични проучвания

2009, 2010, 2011- 2022 Участие в AAPS meetings
2003-2006 Участие в Controlled Release Society meetings
2005, 2009 Участие в Pharmaceutical Sciences Fair § Exhibition, Nice, France

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение считам ,че доц. Крум Кафеджийски е високо квалифициран научен работник и преподавател. Научно-изследователската и преподавателска дейност на доцент Крум Кафеджийски отговарят напълно на обявеното направление на конкурса ,на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото прилагане . В резултат на гореизложеното давам положителна оценка и препоръчам на уважаемото жури на конкурса да избере доц. Крум Кафеджийски за заемане на академичната длъжност „ПРОФЕСОР“ по “Технология на лекарствените форми “ в Медицинския колеж на Тракийския университет Стара Загора в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт , професионално направление 7.3. Фармация ,за нуждите на специалност “Помощник – фармацевт“за което ще гласувам.

Дата

10.03.2023

Рецензент:



/Проф. д-р Пламен Ненков,дмн/