WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Farmacji Stosowanej

Warszawa, 20.09.2016

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Anny Kluk.
Tytuł rozprawy: „Pediatryczne wielozbiornikowe postacie leku dla walsartanu i kandesartanu".

Badania w zakresie nowych leków, postaci leków, technologii medycznych odzwierciedlają bezpośrednio zainteresowania badawcze naukowców, ale oddają również potrzeby społeczeństwa, rynku na określony produkt medyczny, farmaceutyczny. Postęp pracy w dyscyplinach medycznych jest dość często determinowany bezpośrednio przez potrzebę społeczną na ściśle zdefiniowaną funkcjonalność, która może by pomocna, aby np. zahamować postęp choroby, zapobiegać chorobom lub bardzo często prowadzić życie w kontrolowanym komforcie zdrowotnym. Przywilejem środowiska farmaceutycznego jest możliwość pracy w obszarze leku, postaci leku i możliwość bezpośredniego decydowania o kształcie rozwiązań w terapii. Propozycje nowych leków bardzo często wypływają z podstawowych doświadczeń nad lekiem eksperymentalnym, a wprowadzanie nowych rozwiązań do farmakoterapii zawsze poprzedzone jest olbrzymią pracą w kierunku opracowania bezpiecznej i aktywnej formy leku, która będzie mogła być efektywnie stosowana u ludzi.

Praca doktorska Pani mgr Anny Kluk wpisuje się zdecydowanie w aktualny nurt badań prowadzonych w laboratoriach badawczych z zakresu technologii postaci leku. Praca dotyczy poszukiwania nowych rozwiązań w zakresie postaci leku pediatrycznego, formy doustnej. Projekt doktorski podsiada wyraźne uzasadnienie zarówno poznawcze, jak i społeczne – pediatryczna forma leku doustnego jest niezwykle słabo opracowana i reprezentowana w środowisku, brakuje bezpiecznych, wygodnych w użyciu postaci leków dla dzieci w różnym przedziale wieku. Z uwagi na dość oczywiste różnice w charakterystyce populacji dorosłych pacjentów i dzieci opracowanie postaci leków do stosowania w pediatrii jest wyzwaniem niezwykle pracochłonnym i wymagającym przygotowywania form leku odpowiednich, efektywnych na różnych etapach rozwoju dziecka. Bezpośrednie wykorzystywanie leków przeznaczonych dla dorosłych nie jest najczęściej możliwe z uwagi np. na brak formulacji

ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa
tel. 0-22 57-20-977, faks: 0-22 57-20-978
e-mail: maciej.malecki@wum.edu.pl
www.farmacjamolekularna.wum.edu.pl

akceptowalnych przez dzieci, odmienność funkcjonowania szlaków metabolicznych u dzieci, względy bezpieczeństwa, nieprzewidziane działania niepożądane, występowanie niezgodności.

Zainteresowania naukowe Pani mgr Anny Kluk, w zakresie niniejszej pracy doktorskiej, koncentrują się na badaniach w kierunku opracowania pediatrycznych, wielozbiornikowych, doustnych postaci leku w formie stałej zawierających stosowane w farmakoterapii nadciśnienia u dzieci substancje lecznicze tj. walsartan oraz kandesartan cyleksetylu. W zakresie farmakoterapii dziecięcej wybór substancji aktywnych jest trafny, opracowane leki znajdą miejsce w lecznictwie. Uszczegóławiając bardziej, Pani mgr Kluk podjęła wyzwanie opracowania minitabletek o niemodyfikowanym uwalnianiu, minitabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej oraz peletek o szybkim uwalnianiu. Doktorantka uwzględniła również konieczność maskowania smaku (opracowanie form powlekanych) oraz stworzenie uniwersalnego żelu smakowego dla opracowanych minitabletek i peletek.

Rozprawa doktorska Pani mgr Kluk liczy 173 strony i składa się ze starannie dobranych rozdziałów i podrozdziałów charakteryzujących poszczególne zagadnienia dysertacji. Trzeba podkreślić, że rozprawa została przygotowana w sposób niezwykle staranny. Poszczególne rozdziały są adekwatne do tematu pracy, są spójne, budują i wyczerpująco uzasadniają koncepcję projektu doktorskiego. We wstępie Doktorantka charakteryzuje przede wszystkim środowisko leku pediatrycznego – farmakoterapii dziecięcej, pediatrycznej postaci leku doustnego, tradycyjnych i bardziej nowoczesnych form leków dla dzieci. Autorka podaje aktualny stan wiedzy. Piśmiennictwo dobrane jest prawidłowo – jest aktualne i adekwatne do charakteryzowanych zagadnień, choć nie jest przesadnie liczne. Wybór przekazywanych informacji jest przemyślany i ścisły, Doktorantka z prawdziwą starannością sortuje dane ustawicznie nawiązując do potrzeb tematu pracy doktorskiej. Kulminacją planów badawczych Doktorantki jest rozdział „Cele i założenia pracy", w którym podano przesłania merytoryczne projektu doktorskiego, jak i podstawy zakładanej metodologii badań. Rozdział zawiera klarownie sprecyzowane cele szczegółowe pracy (od opracowania schematów dawkowania minitabletek i peletek z walsartanem i kandesartanem, opracowania technologii wytwarzania mnitabletek i peletek, opracowania żelu doustnego ułatwiającego połykanie stałych postaci leku, po badania kliniczne z udziałem dzieci). Rozdział „Metodyka" przygotowany jest również z wyraźną starannością. Autorka opisuje dość dokładnie wszystkie etapy badawcze, procedury, techniki pomiarowe, procesy technologiczne, dokumenty formalne jak zgody komisji bioetycznych na badania kliniczne. Wydaje się, że profesjonalny czytelnik (bezpośrednio zainteresowany poruszaną problematyką naukowiec) jest w stanie odtworzyć

przebieg pracy badawczej i samodzielnie powtórzyć doświadczenia. Dobór metod badawczych jest trafny; Doktorantka wybrała procedury badawcze niezbędne do realizacji projektu doktorskiego (włączając również badania farmakopealne). Rozdział „Metody" w pewnym zakresie koresponduje z następującym rozdziałem „Wyniki", w którym autorka skrupulatnie relacjonuje przebieg doświadczeń i uzyskiwane rezultaty badań. Niekiedy opisy procedur badawczych zawarte w rozdziale „Wyniki" mogłyby być pominięte z uwagi na obecność podobnych informacji w rozdziale „Metody" (*de facto* uwaga dotyczy się całości pracy – Autorka bardzo często powtarza raz wyjaśnione treści). Generalnie, wyniki Doktorantka umieszcza w tabelach, rycinach wplecionych w tok dysertacji, są również obecne załączniki (6 załączników). Jakość prezentowanych rycin, tabel jest bardzo dobra – czytelny przekaz, konsekwentne zapisy, logiczne opisy, podpisy, obecność podstawowych obliczeń statystycznych. Na szczególną uwagę zasługują opracowane przez Doktorantkę schematy dawkowania ilościowego minitabletek z walsartanem i kandesartanem w różnych przedziałach wiekowych u dzieci (arkusze kalkulacyjne). Doktorantka proponuje narzędzie nie tylko bezpośrednio do przegotowania formulacji z walsartanem i kandesartanem. Opracowane arkusze posłużyć również mogą do projektowania minitabletek zawierających inne substancje czynne i jednocześnie do planowania leczenia pediatrycznego. W toku pracy doktorskiej Pani mgr Kluk dowiodła, ze możliwym jest uzyskanie w oparciu o, w dużym stopniu, standardowe laboratorium technologii postaci leku, minitabletek i peletek z walsartanem i kandesartanem. Doktorantka zwróciła również uwagę na zasadność stosowania żeli polimerowych z karmelozy sodowej i karbomeru na potrzeby minitabletek i peletek pediatrycznych. Budzi niewielki niepokój mała trwałość uzyskanych minitabletek (warunki przyspieszonego starzenia). Pracę Pani mgr Kluk niezwykle wyróżniają zawarte badania kliniczne (osoby dorosłe i dzieci). Atrakcyjność farmaceutyczną, leczniczą opracowanych postaci leku Doktorantka bezpośrednio konfrontuje w środowisku pacjenta, wykonując badania kliniczne. W pracy przedstawiono metodykę i wyniki prób klinicznych przeprowadzonych na osobach dorosłych i u dzieci. Autorka zaplanowała i przeprowadziła bardzo cenne badanie kliniczne oceny zdolności połykania minitabletek przez dzieci w wieku przedszkolnym (do badania zakwalifikowano 60 dzieci). W zakresie badań klinicznych wykonano również badanie smaku u dorosłych (22 ochotników). Autorka podkreśla interesujące wyniki prób klinicznych. W pracy została wykazana wysoka akceptowalność przez dzieci w wieku przedszkolnym minitabletek jako wielokompartmentowej postaci leku pediatrycznego. Wyniki badań klinicznych są niezwykle istotne i mogą stanowić podstawę głównego przesłania pracy doktorskiej Pani Anny Kluk. Dysponując danymi klinicznymi

badacz zawsze ma możliwość weryfikacji własnych badań z potrzebami i reakcją pacjentów. Obecność w badaniach klinicznych nowych leków, postaci leków zdecydowanie oddaje postęp i zasadność prowadzonych prac badawczych. Słabą stroną pracy doktorskiej Pani mgr Anny Kluk jest „Dyskusja wyników". Rozdział „Dyskusja wyników" jest w zasadzie kolejnym, choć bardziej rozbudowanym omówieniem jedynie własnych wyników badań bez jakiegokolwiek nawiązania do wyników prac opublikowanych przez innych autorów. W zasadzie Doktorantka nie cytuje w rozdziale „Dyskusja wyników" żadnej pracy. Brak jest porównania własnych wyników do badań prowadzonych w innych ośrodkach, które również podejmują badania związane z lekiem pediatrycznym. Autorka nie konfrontuje własnych wyników z wynikami innych badaczy co powoduje, że trudno jest o szerszą weryfikację wartości poznawczej i wdrożeniowej opracowanych rozwiązań. Czy np. trwałość uzyskanych Przez Doktorantkę minitabletek (badana w warunkach komory klimatycznej) jest porównywalna z trwałością minitabletek uzyskiwanych przez innych autorów? Dyskusja jest w niniejszej pracy jedynie omówieniem wyników; niekiedy zbliżone opisy autorka zawarła wcześniej również w rozdziale „Wyniki".

Podsumowując stwierdzam, iż recenzowana rozprawa doktorska mgr Anny Kluk jest wartościową, bogatą w oryginalne rozwiązania pracą naukową. Dysertacja jest spójna koncepcyjnie, dobór metod jest bardzo adekwatny do założeń badawczych, wyniki opracowano w sposób czytelny. Praca mgr Anny Kluk spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Anny Kluk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Farmacji Stosowanej
prof. dr hab. n. farm. Maciej Małecki