



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Anny Kluk

pt. **"Pediatriczne wielozbiornikowe postacie leku**

dla walsartanu i kandesartanu"

wykonanej w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem Prof. dr hab. Małgorzaty Sznitowskiej

Wydział

Farmaceutyczny

Katedra

Technologii

Postaci Leku

i Biofarmacji

W terapii pediatrycznej uzyskanie odpowiedniego efektu po doustnym podaniu leku jest nie tylko następstwem jego wyboru w odpowiedniej formie oraz aplikacji wg. określonego schematu dawkowania, ale przede wszystkim możliwości łatwego podania i przyjęcia leku przez dziecko. Zgodnie z wymaganiami EMEA, WHO, EuPFI ta postać leku powinna być m. in. dostosowana do wieku dziecka, łatwa do połknięcia, o przyjemnym smaku. W świetle danych z UE, fakt stosowania w pediatrii ponad 50% leków niezgodnie z zarejestrowanym wskazaniem leczniczym świadczy o doniosłości problemów farmakoterapeutycznych w tej tak bardzo zróżnicowanej populacji dziecięcej. Słuszność założenia, że pediatryczna postać leku powinna być preparatem gotowym do bezpośredniego użycia wiąże się z dokładnością i bezpieczeństwem jego stosowania. Zatem wszelkie działania zmierzające do opracowania i optymalizacji form leku pediatrycznego spełniających ogólny wymóg jakości, skuteczności i bezpieczeństwa są ze wszech miar celowe. Z tego też względu podjętą przez Doktorantkę tematykę badawczą uznaję jako interesującą pod względem poznawczym i aplikacyjnym.

Oceniana praca wpisuje się w nurt koniecznych do realizacji opracowań naukowych. Obejmuje dwa wątki badawcze:

- opracowanie dwóch rodzajów postaci leku tj. peletek i minitabletek.
- ocena w/w form pod względem aplikacyjnym w terapii pediatrycznej.

Realizacja zadań badawczych powiodła się dzięki możliwościom, jakie miała Doktorantka, prowadząc badania poza Jednostką macierzystą tj. w Uniwersytecie w Ljublanie, w jednostkach GUM (*Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii Oddziału Diabetologii*

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48(12) 62 05 600

fax: +48(12) 62 05 619

tpl@farmacja.cm-uj.krakow.p

Dziecięcej, Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci), w Zakładzie Mikrobioanalitik Politechniki Warszawskiej oraz Zakładach Farmaceutycznych Polpharma S.A.

Podjęcie rozwiązania technologicznego tego złożonego zagadnienia ma uzasadnienie merytoryczne. Przeprowadzenie szerokiego zakresu prac badawczych wymagało pozyskania wiedzy w wybranych obszarach technologii farmaceutycznej, chemii fizycznej, biofarmacji. Biorąc pod uwagę wymienione powyżej aspekty, w recenzji pozwolę sobie zwrócić uwagę przede wszystkim na te elementy rozprawy doktorskiej, które dają podstawę do wnioskowania o nadanie mgr A. Kluk stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych.

- Ogólna charakterystyka edytorska.

Mgr Anna Kluk przedłożyła rozprawę doktorską w formie klasycznej. Układ rozprawy liczącej 173 strony jest zgodny z ogólnie przyjętym tj. zawiera: Wprowadzenie, Cel pracy, Część doświadczalną uwzględniającą omówienie metod badań oraz wyników badań z poszczególnych etapów eksperymentów. Rozdział „Piśmiennictwo” obejmuje 170 pozycji, w tym 15 odnośników do baz internetowych oraz 27 charakterystyk produktu, do których odwołania znajdują uzasadnienie w treści rozprawy doktorskiej. Część teoretyczna i doświadczalna udokumentowana jest odpowiednio 12 i 29 tabelami oraz 3 i 42 rycinami oraz 6 załącznikami dotyczącymi schematów dawkowania ilościowego/objętościowego minitabletek oraz peletek.

- Ocena wiedzy Doktorantki w dziedzinie prowadzonych badań.

W obejmującej 35 stron wstępnej części rozprawy doktorskiej mgr Anna Kluk przedstawiła aktualny stan wiedzy ściśle związanej z badaniami własnymi Doktorantki.

Problematyka ta zaprezentowana w zwartej formie, dotyczyła zagadnień związanych z rozwojem populacji pediatrycznej oraz naświetleniem problemów terapeutycznych, charakterystyką postaci leku pediatrycznego z uwzględnieniem przykładów stosowanych preparatów, a także pewnych aspektów technologicznych wytwarzania tych form. Z pełnym przekonaniem mogę stwierdzić, że opisany materiał stanowi interesujące źródło informacji, dobrze udokumentowane poszczególnymi danymi z piśmiennictwa. Przegląd wiedzy w omawianym zakresie jest logiczny i usystematyzowany, co w kontekście celu badawczego

jest bardzo istotne. Na tej podstawie stwierdzam, że Doktorantka ma ugruntowaną wiedzę w obszarze dotyczącym istotnych elementów rozprawy doktorskiej, a wiedza ta z pewnością była inspirującą do podejmowania kolejnych ścieżek eksperymentalnych, celem rozwiązania problemów na poszczególnych etapach prac doświadczalnych. Znajomość uregulowań prawnych pomogła Doktorantce w wyborze ukierunkowania celów badawczych, które mogłyby mieć przełożenie aplikacyjne.

Nieco zdziwiło mnie użycie terminu, zwłaszcza w nagłówku podrozdziału III.3. „Tabletki szybko rozpadające się w jamie ustnej” w miejsce przyjętego w FPX terminu „Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej”.

- Uzasadnienie założeń badawczych w kontekście rozwoju wiedzy naukowej.

Zadania badawcze jakie przedstawiła Doktorantka są jasno zdefiniowane w części rozprawy doktorskiej „Cel i założenia pracy”. Stanowiły je: zaprojektowanie i opracowanie postaci leku dla dwóch substancji leczniczych stosowanych w nadciśnieniu tj. walsartanu i kandesartanu w formie leku pediatrycznego z uwzględnieniem warunków wytwarzania i kontroli ich jakości. Opracowanie form wielozbiornikowych miało prowadzić do spełnienia jednocześnie kilku istotnych wymogów związanych z odpowiednią jakością pod względem technologicznym i biofarmaceutycznym, a także akceptowalnością ich przyjmowania przez dzieci w różnym wieku.

Koncepcja założeń badawczych ma cechy innowacyjności i wpisuje się w najnowsze trendy rozwoju technologii farmaceutycznych. Przedstawiona w części wstępnej charakterystyka problemów związanych ze stosowaniem leków pediatrycznych stanowi podstawę uzasadniającą słuszność podjętych celów badawczych.

- Dobór metodyki badań celem rozwiązania problemu naukowego.

Realizacja celu naukowego rozprawy doktorskiej wymagała opracowania technologicznego oraz jakościowego oznaczania właściwości postaci leku, a także ilościowego oznaczania substancji leczniczych.

W sposób prawidłowy została przedstawiona metodyka badań, we właściwy również sposób dokonano wyboru metod pozwalających na rozwiązywanie kolejnych problemów badawczych, wynikających z przeprowadzonych doświadczeń.

Część doświadczalna obejmuje:

- sporządzanie:
 - minitabletek powlekanych i niepowlekanych metodą tabletkowania po uprzedniej granulacji oraz tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej metodą tabletkowania bezpośredniego;
 - peletek metodą ekstruzji i sferonizacji oraz metodą powlekania obojętnych rdzeni,
- ocenę właściwości fizycznych w/w postaci leku;
- ocenę dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej z w/w postaci leku;
- otrzymywanie i ocenę właściwości smakowych żeli doustnych jako bazy dla wielozbiornikowych postaci leku;
- badanie smaku minitabletek powlekanych i niepowlekanych.

Do osiągnięcia założonego technologicznego celu badawczego zastosowano: ekstruder i sferonizator (Caleva), tabletkarki uderzeniowe (Korsch, Gamlen), tabletkarki rotacyjne (Korsch, Erweka), aparaty do powlekania w złożu fluidalnym (Brinox, Aircoater).

W charakterystyce minitabletek uwzględniono zakres ich średnicy, mas, grubość otoczki. Brakuje mi jedynie wymiaru ich wysokości. W oparciu o badania w warunkach *in vitro* ilości uwolnionej substancji leczniczej dokonano oceny profili uwalniania, które z wynikami cech właściwości fizycznych posłużyły do jakościowej oceny postaci leku. Zastosowane w tym celu aparaty oraz charakterystyka metodyki badań nie budzi moich wątpliwości co do prawidłowej interpretacji wyników. Do oceny organoleptycznej *in vitro* posłużono się elektronicznym językiem wyposażonym w jonoselektywne elektrody.

Tak więc bardzo dobrze opracowana metodycznie rozprawa doktorska zyskuje uznanie, ze względu na jej zakres, właściwy dobór narzędzi technologicznych, sposób prowadzenia procesów technologicznych z uwzględnieniem parametrów krytycznych, a także dobór metod analitycznych. Warunkiem podejmowania tak szeroko zakrojonych prac badawczych o charakterze technologicznym jest dostępność koniecznej aparatury doświadczalnej. Jak już wspomniałam, taką możliwość miała Doktorantka w swojej macierzystej Jednostce, a także dzięki współpracy z ośrodkiem naukowym Uniwersytetu w Ljublanie oraz Zakładem Farmaceutycznym Polpharma.

Na podkreślenie zasługują także badania zdolności połykania minitabletek placebo o średnicy 2 i 3 mm podawanych w ilości 5 lub 10 jednostek w kisielu spożywczym dzieciom w wieku dwa i trzy lata. Oceny dokonano przyjmując kryteria podane w piśmiennictwie przez dwa zespoły badawcze z Niemiec i Wielkiej Brytanii, specjalizujące się w tym zakresie.

- Oryginalność dorobku naukowego.

Szeroka tematyka badawcza, doskonały warsztat badawczy, logiczne planowanie poszczególnych etapów badań w oparciu o uzyskane wyniki, bardzo dobre opracowanie metodyczne daje podstawę oceny rozprawy doktorskiej jako zbioru danych cechujących się oryginalnością naukową. Doktorantka nie ograniczyła się do opracowania wielozbiornikowych postaci leku w formie minitabletek i peletek o szybkim uwalnianiu substancji leczniczej, ukierunkowała badania także na możliwość łatwiejszej aplikacji leku poprzez rozproszenie peletek lub minitabletek w opracowanym doustnym smakowym żelu na bazie karmelozy sodu lub karbomeru zawierającym 10 % sacharozy.

Jako szczególnie ważne osiągnięcia uznaje:

- zaprojektowanie i opracowanie pediatrycznej postaci leku w formie:
 - minitabletek bez konieczności użycia nowych substancji pomocniczych oraz przy zastosowaniu urządzeń stwarzających możliwość przeniesienia technologii do skali produkcyjnej;
 - peletek metodą powlekania rdzeni, dogodniejszą do przeniesienia na skalę produkcyjną;
- uzyskanie skutecznego maskowania smaku poprzez naniesienie na postać leku otoczki o odpowiedniej grubości z Eudrogitu E lub hypromelozy;
- opracowanie schematów dawkowania dla obu substancji leczniczych w formie peletek i minitabletek dla szerokiej grupy wiekowej pacjentów pediatrycznych, jako przydatnego narzędzia w projektowaniu wielozbiornikowych postaci leku.

Jak wskazuje w pracy Doktorantka, nie uzyskano w pełni zadowalającej stabilności sporządzonych minitabletek, zwłaszcza minitabletek powlekanych zawierających zarówno walsartan jak i kandesartan po 3 miesięcznym okresie przechowywania w warunkach podwyższonej temperatury i wilgotności. Z uwagi na stwierdzone zmiany fizyczne oraz

profilu uwalniania substancji leczniczej, konieczne będą kolejne badania z zastosowaniem innego opakowania bezpośredniego o zwiększonej barierowości lub dokonanie ewentualnej korekty receptury. To odrębny plan badań do dalszej kontynuacji bardzo wartościowego materiału przygotowanego i opracowanego przez Doktorantkę. Niepodważalnym jest fakt, że na tym etapie dokonania Doktorantki i uzyskane przez nią wyniki stanowią o sukcesie naukowym.

Stwierdzam, że wyniki badań przedstawione w rozprawie doktorskiej są źródłem istotnych informacji z punktu widzenia technologii farmaceutycznej. Szczegółowa ich dokumentacja daje podstawę dalszych działań w aspekcie rozwinięcia technologii na skalę produkcyjną.

Ten niezwykle obszerny materiał eksperymentalny wymagał ze strony Doktorantki dobrego przygotowania. Godnym podkreślenia jest wkład pracy związany zwłaszcza z dużą ilością badań w zakresie technologicznym i oceny jakości postaci leku.

- Umiejętność opracowania naukowego.

Praca napisana poprawnym językiem, została starannie zredagowana. Materiał zawarty w rozprawie doktorskiej tworzy spójną całość, z zachowaniem konsekwencji kontynuacji badań w poszczególnych jej etapach. Ryciny oraz fotografie są czytelne, o właściwych rozmiarach, dobrej jakości, tym samym służą skupieniu uwagi osoby czytającej na omawianych problemach. Również wartościowa jest dokumentacja tabelaryczna. W obszernym tekście rozprawy doktorskiej można znaleźć drobne uchybienia, ale uznaję je za mało istotne, by w recenzji poświęcać im miejsca.

- Dorobek naukowy.

Pani Anna Kluk będąc jeszcze na początkowym etapie kariery naukowej ma już w swoim dorobku trzy publikacje naukowe o zasięgu międzynarodowym i jedną w języku polskim, co uznaję jako znaczący dorobek w tej dziedzinie.

Podsumowując stwierdzam, że moja ocena pracy doktorskiej mgr Anny Kluk jest jednoznacznie pozytywna. Doktorantka przeprowadziła wiele praco- i czasochłonnych badań oraz analiz, których nowatorskim osiągnięciem jest opracowanie wielozbiornikowych pediatrycznych postaci leku, zwłaszcza w formie tabletek o średnicy 3 mm, ulegających

rozpadowi w jamie ustnej. Założone cele badawcze zostały w pełni zrealizowane, zaś wyniki badań stanowią duży wkład wzbogacający wiedzę w zakresie technologicznych aspektów wytwarzania tego rodzaju form leku.

W mojej opinii rozprawa doktorska mgr Anny Kluk spełnia wymogi Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r., nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami), a ponadto jest rozprawą, która zasługuje na wyróżnienie.

W związku z powyższym zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie mgr Anny Kluk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
Katedry i Zakładu Technologii
Postaci Leku i Biofarmacji CM UJ
Renata Jachowicz
Prof. dr hab. Renata Jachowicz

Kraków 25.08. 2016 r.