



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Farmaceutyczny
Z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Zakład Farmacji Stosowanej
15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2c
Tel. (85) 748-56-15, FAX (85) 748-56-16
kwin@umb.edu.pl

Dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka

Białystok, 10.02.2017.

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

pt.: „Maskowanie smaku substancji leczniczych w zawiesinach pediatrycznych”

wykonanej przez mgr. Krzysztofa Sollohuba

w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Wśród wielu metod maskowania smaku można wyróżnić m. in. dodatek substancji słodzących i aromatów, kompleksowanie lub modyfikację chemiczną cząsteczek substancji leczniczej, powlekanie otoczkami polimerowymi oraz mikrokapsułkowanie substancji leczniczej. Jedną z nowoczesnych technik maskowania smaku jest otrzymywanie mikrocząstek w wyniku suszenia rozpyłowego. W metodzie suszenia rozpyłowego substancja lecznicza może być rozpuszczona lub zawieszona w roztworze polimeru. Gotowy płyn jest rozpylany przez atomizery obrotowe w strumieniu ogrzanego powietrza lub innego gazu. W wyniku odparowania wody wokół cząstek leku tworzy się otoczka z materiału powlekającego. Podjęcie przez Doktoranta badań nad możliwością wykorzystania techniki suszenia rozpyłowego w celu zamaskowania smaku dwóch modelowych substancji leczniczych stosowanych w leczeniu pacjentów pediatrycznych – roksytromycyny i ibuprofenu wpisuje się w problematykę współczesnych wyzwań technologii postaci leku. Wykonane przez Doktoranta badania nad opracowaniem skutecznej technologii maskowania smaku z wykorzystaniem polimerów o różnych właściwościach fizykochemicznych, ustaleniem optymalnego składu mieszaniny oraz nad oceną skuteczności maskowania smaku uważam za uzasadnione i przydatne zarówno z poznawczego, jak również praktycznego punktu widzenia.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska została oparta na 6 publikacjach (2 poglądowych i 4 eksperymentalnych), spośród których w trzech pracach Doktorant jest pierwszym autorem, w jednej pracy – drugim, w jednej – trzecim i w jednej – piątym autorem. Według danych z dnia 15 listopada 2016 r. przedłożone publikacje posiadają łączną wartość punktacji IF 15,003. W przypadku publikacji poglądowych wkład Doktoranta polegał na przeglądzie piśmiennictwa i pisaniu publikacji, a w przypadku prac oryginalnych – na

opracowaniu składów, wykonaniu formulacji, opisanu wykonanych doświadczeń i wyciągnięciu wniosków. Współautorzy prac w złożonych oświadczeniach potwierdzają wspomniany udział Doktoranta w powstawaniu publikacji.

Najskuteczniejszą metodą maskowania smaku jest powlekanie z użyciem odpowiednich polimerowych otoczek, a efektywność maskowania smaku zależy m.in. od doboru polimeru, jego właściwości fizykochemicznych, takich jak rozpuszczalność, zgodność z lekiem, masa cząsteczkowa oraz zdolność tworzenia błon. Powlekanie zapewnia fizyczną barierę między lekiem a kubkami smakowymi. Jako materiały powlekające mogą być stosowane polimery hydrofobowe oraz hydrofilowe. Dobór polimerów maskujących smak powinien być dokonany z uwzględnieniem właściwości fizyko-chemicznych substancji aktywnych oraz zastosowanego procesu technologicznego. Przedmiotem recenzowanej rozprawy doktorskiej było opracowanie składu i technologii sporządzania metodą suszenia rozpyłowego polimerowych mikrocząstek z roksytromycyną lub z ibuprofenem, ich charakterystyka oraz ocena jakości. Wiedza w tym zakresie pozwala na optymalizację procesu technologicznego oraz na ocenę przydatności jako nośników maskujących smak. Doktorant wysunął hipotezę, że opracowane formulacje mikrocząstek będą mogły być stosowane w zawiesinach pediatrycznych. Doktorant nie zaproponował jednak składów wspomnianych zawiesin, ani sposobu ich otrzymywania. Stwierdził jedynie, że wielkość otrzymanych cząstek mieści się w zakresie wymaganym w zawiesinach doustnych (wg FP V 0,5-30 μm). Czy możliwe jest przygotowanie zawiesiny bez dodatkowych substancji pomocniczych (np. fazy dyspergującej), jedynie z wykorzystaniem wytypowanych formulacji mikrocząstek? Ten aspekt pracy z pewnością wymaga wyjaśnienia.

Opis części doświadczalnej poprzedzony został rozważeniami teoretycznymi, w których Autor omawia fizjologiczne aspekty odczuwania smaku, znaczenie maskowania smaku w produktach leczniczych, ocenę maskowania smaku z wykorzystaniem elektronicznego języka oraz opisuje znaczenie suszenia rozpyłowego w technologii postaci leku. Informacje umieszczone w części teoretycznej zostały poparte piśmiennictwem pochodzącym w przeważającej części z ostatnich 10 lat. W swoich badaniach Doktorant wykorzystał doświadczenia innych badaczy z zakresu standardowej metodologii otrzymywania polimerowych mikrocząstek. Zagadnienia te stanowią bowiem przedmiot intensywnych badań. Natomiast stosunkowo skromna literatura z zakresu wykorzystania hypromelozy i kopolimerów kwasu metakrylowego do otrzymywania cząstek metodą suszenia rozpyłowego stała się inspiracją do zbadania przez Doktoranta ich przydatności jako nośników maskujących smak dwóch modelowych substancji czynnych – roksytromycyny i ibuprofenu.

Jako, że obowiązkiem recenzenta jest zwrócenie uwagi na uchybienia dostrzeżone w pracy, przedstawiam je poniżej:

- brak informacji o publikacji nr 6 (załącznik 6.6) – czy jest to praca wysłana, czy zaakceptowana do druku?
- niezręczności językowe i niejasne sformułowania, np.:
 - str. 22: „formulacje zawierające (...) i szybko rozpuszczalną formę hypromelozy (...), która nie wykazuje efektu maskowania smaku w zawiesinach.”;
 - str. 33: „Szczególnie pożądane było wykazanie powiązania między składem mieszaniny, a profilem uwalniania, które mogłoby doprowadzić do bardzo dokładnej manipulacji czasem w którym substancja lecznicza może być wyczuwana w roztworze.”;

- str. 33: „Dokładne określenie ilości polimeru potrzebnej do uzyskania żądanego efektu może również posłużyć do dokładniejszej kalkulacji kosztów wytworzenia formułacji w procesie wykazującym straty.”;

- wskazane byłoby bardziej szczegółowe przybliżenie czytelnikowi różnic we właściwościach wykorzystanych do badań polimerów (Aqoat HF a Aqoat MF, Eudragit L100, Eudragit L30D, Eudragit E). Autor pisze, że „poszczególne formy handlowe różniły się rozpuszczalnością, postacią fizyczną i zachowaniem podczas przetwarzania wybraną metodą.”; opis ten wymaga wyjaśnienia;
- po podsumowaniu, cenne byłoby również przedstawienie wniosków wyciągniętych na podstawie przeprowadzonych badań.

Najistotniejszym z poznawczego punktu widzenia rezultatem niniejszej pracy jest opracowanie technologii sporządzania i składu polimerowych cząstek z roksytromycyną. Doktorant wykazał, że optymalne właściwości posiadały cząstki otrzymane w temperaturze 100 °C z wykorzystaniem Eudragitu L30D przy zachowaniu stosunku lek:polimer 1:0,75. Wytypowana formułacja charakteryzowała się wysoką zawartością substancji czynnej (76%) oraz dobrą wydajnością procesu (66%).

Warunkiem podejmowania wysoce specjalistycznych badań jest dostępność aparatury koniecznej do prac doświadczalnych. Doktorant miał taką możliwość korzystając z zaplecza aparaturowego Katedry, w której jest zatrudniony. Autor część badań – dotyczących oceny skuteczności maskowania smaku za pomocą „elektronicznego języka” - wykonał we współpracy z Zakładem Mikrobioanalitiky Politechniki Warszawskiej.

W mojej opinii rozprawa doktorska mgr. Krzysztofa Sołłohuba spełnia wymogi *Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym* i na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr. Krzysztofa Sołłohuba do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

K I E R O W N I K
Zakładu Farmacji Stosowanej
Katarzyna Winnicka
dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka

Białystok, 10.02.2017.