



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Dr hab. n. farm. Katarzyna Małolepsza-Jarmołowska

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Recenzja

Rozprawy doktorskiej mgr farmacji Katarzyny Hoppe

pt.

**„SPORZĄDZANIE LAMELEK I LIOFILIZATÓW DOUSTNYCH
Z WALsARTANEM I KANDESARTANEM CYLEKSETYLU”**

**Recenzowana praca doktorska została wykonana w Katedrze i Zakładzie Farmacji
Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

Promotor rozprawy: Prof. dr hab. Małgorzata Sznitowska

Przedłożona do oceny praca doktorska doskonale wpisuje się w aktualny i nowoczesny trend badań nad rozwojem preparatów charakteryzujących się szybkim rozpadem w jamie ustnej. Odpowiada wymogom praktycznego wykorzystania wiedzy i badań naukowych w celu skonstruowania aplikacyjnej formy leku. Jest kontynuacją wielu wartościowych prac, od szeregu lat realizowanych w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, kierowanej przez Panią Prof. dr hab. Małgorzatę Sznitowską. Rzetelne przygotowanie do konstruowania postaci leku oparte na fundamencie wiedzy i doświadczenia, mają swoje przełożenie na wysoki poziom prac naukowo-badawczych realizowanych pod kierunkiem Promotora tej pracy. Badania realizowane w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej zaowocowały wieloma niezwykle ważnymi i wartościowymi dla Farmacji pracami. Badania w nich zawarte posiadają dużą wartość merytoryczną przez wzbogacenie ich badaniami aplikacyjnymi. Praca doktorska została zrealizowana w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod promotorską opieką Pani Prof. dr hab. n. farm. Małgorzaty Sznitowskiej, która ze szczególną dokładnością, popartą profesjonalizmem w dążeniu do pogłębionego wyjaśnienia procesów zachodzących w postaci leku, ukierunkowała wielowątkowo starannie zredagowaną i udokumentowaną pracę.

W części teoretycznej Autorka rozprawy doktorskiej – Pani mgr farmacji Katarzyna Hoppe dokonała starannego przeglądu i podsumowania aktualnego stanu wiedzy z zakresu:

- akceptowalnej postaci leku,
- charakterystyki formulacji OD,
- tabletek rozpadających się w jamie ustnej (ODT),
- doustnych liofilizatów,
- lamelek,
- innych postaci leku o szybkim rozpadzie w jamie ustnej,
- formulacji OD o zmodyfikowanym uwalnianiu,
- mikrokapsułkowaniu.

W porządku systematycznym Doktorantka omówiła formy leku doustnego, przedstawiając zalety i wady. Podkreśliła rolę akceptowalności leku przez pacjenta i jej wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Szczególnego znaczenia problem ten nabiera w przypadku pacjentów pediatrycznych. Doktorantka cytując stosowne piśmiennictwo wskazała skalę problemu, który dotyczy praktycznie każdej grupy wiekowej pacjentów. Problemy z przyjęciem leku związanym z trudnością połykania prowadzą do dostosowywania postaci leku w celu zaaplikowania. Wiąże się to z dużym ryzykiem nierównomiernego dawkowania leku a co za tym idzie niekorzystnego wpływu na farmakoterapię. Jako preparaty bardziej akceptowalne uznane zostały preparaty OD (*orodispersible*) charakteryzujące się szybkim rozpadem w jamie ustnej. W odniesieniu do poszczególnych form OD oprócz różnic w ich technologii sporządzania została podkreślona przez Doktorantkę niejednorodność terminologii tych postaci zarówno w literaturze naukowej, jak i w regulacjach prawnych. W oparciu o dane z piśmiennictwa Autorka dysertacji stwierdza, że duża rozbieżność w nazewnictwie preparatów wpływa na dezorientację nie tylko pacjentów, ale także farmaceutów, kiedy obserwuje się różne postaci OD leku oryginalnego i generycznego. Tym bardziej poszukiwanie postaci akceptowalnych przez pacjentów mających problem z aplikacją leku przez połykanie, jak również młodszych grup dzieci wydaje się być jak najbardziej celowe. Stąd Doktorantka w rozdziałach 1-8 dotyczących doustnych postaci leku przedstawia znaczenie poszczególnych form leków, a w segmentach poświęconych technologii postaci leku omawia substancje pomocnicze i sposoby wytwarzania mające znaczący wpływ na technologię produkcji leku, a co za tym idzie efekt terapeutyczny otrzymanego produktu leczniczego. Przedstawione zestawienie bieżącego piśmiennictwa ściśle związanego

z tematyką badawczą ocenianej pracy doktorskiej świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Doktorantki do podjętej pracy eksperymentalnej.

1. Dobór tematu i zakres pracy doktorskiej

Biorąc pod uwagę cel pracy i założenia, które zostały zaprezentowane na str. 37-38, temat rozprawy doktorskiej uważam za właściwy. Profil naukowy, opracowana technologia w wyniku uzyskanych rezultatów badań daje możliwość Doktorantce zaprojektowania preparatu leczniczego będącego wypełnieniem luki powstałej na rynku krajowym. Sądzę, że Doktorantka wybrała temat odpowiedzialnie i jest osobą w pełni przygotowaną do realizacji tych zadań.

2. Dobór materiałów i metod badawczych

Pochodzenie substancji leczniczych, substancji pomocniczych, materiałów, aparatury, a także metod badawczych i procedur analitycznych, zostały wyczerpująco udokumentowane. Zamieszczone w pracy dane dotyczące metodyki przeprowadzonych eksperymentów, świadczą o rzetelnym przygotowaniu przez doktorantkę zgromadzonych materiałów do badań naukowych (str. 39-41).

3. Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

Doktorantka podjęła się zaprojektowania nowej pediatrycznej postaci leku dla dwóch substancji leczniczych: walsartanu i kandesartanu cyleksetylu stosowanych w leczeniu nadciśnienia. Autorka pracy przeprowadziła następujące segmenty badań technologicznych i metod badawczych:

- opracowanie liofilizatów doustnych jako szybko rozpadającej się formy leku pediatrycznego zawierającej mikrokapsułki z substancją aktywną,
- opracowanie technologii wytwarzania lamelek,
- ocena właściwości fizycznych otrzymanych postaci oraz wytypowanie optymalnych metod badawczych,
- ocena zdolności maskowania smaku i porównanie akceptowalności wybranych formuacji na ochotnikach.

Doktorantka w badaniach skoncentrowała się na opracowaniu technologii i wytypowaniu optymalnych metod badawczych dla zaproponowanych form leku. Przedmiotem pracy była próba sporządzenia szybko rozpadających się postaci leku w formie stałej, łączącej zalety

postaci stałej i płynnej. Jak stwierdza Autorka pracy liofilizaty z inkorporowanymi mikrokapsułkami z walsartanem i kandesartanem cyleksetylu uzyskano nowatorską techniką polegającą na mikrokapsułkowaniu „*in situ*” w trakcie odparowywania rozpuszczalnika organicznego oraz w trakcie suszenia sublimacyjnego. Możliwe jest – jak deklaruje Doktorantka – otrzymanie liofilizatów z inkorporowanymi mikrokapsułkami o wielkości około 10 µm w trakcie jednego etapu „*in situ*”. Przeprowadzone eksperymenty mające na celu określenie rozpuszczalności kandesartanu cyleksetylu w roztworach wodnych wykazały konieczność użycia płynu akceptorowego z dodatkiem Tween 20 dla uzyskania warunków „*sink*” podczas badania dostępności farmaceutycznej. Autorka dysertacji zaobserwowała przedłużone uwalnianie z liofilizatów zawierających mikrokapsułki, niezależnie od rodzaju substancji aktywnej. Ponadto, zmniejszając ilość polimeru w otoczce mikrokapsulek (stosunek lek:polimer 1:0,6), uzyskała szybkie uwalnianie walsartanu i kandesartanu cyleksetylu - 80% po 30 minutach pomiaru. W wyniku przeprowadzonych badań *in vivo* Doktorantka potwierdziła szybki rozpad liofilizatu z walsartanem w mikrokapsułkach oraz dobrą akceptowalność. Mikrokapsułkowanie walsartanu, podobnie jak podanie tej substancji leczniczej z sokiem owocowym, wpłynęło na skuteczne maskowanie smaku. W badaniach *in vitro* z użyciem błony śluzowej Autorka pracy stwierdziła, że zdolność przenikania badanych substancji leczniczych jest bardzo mała – poniżej 1% przez 3 h – dlatego nie będą wchłaniane w jamie ustnej. Uzyskane w wyniku przeprowadzonych badań lamelki z walsartanem i kandesartanem cyleksetylu, zawieszane w matrycy zawierającej pullulan, alginian sodu, mannitol i żelatynę, wymagały dodatkowego plastyfikatora w postaci PEG lub Tween 20 w celu uzyskania homogenności zawiesin. Charakteryzowały się krótkim czasem rozpadu – poniżej 80 sekund oraz elastycznością i odpornością na zrywanie.

4. Ocena strony redakcyjnej

Rozprawa doktorska została prawidłowo zredagowana. Dysertację otwierają: streszczenie w języku polskim, streszczenie w języku angielskim i wykaz używanych skrótów. Część eksperymentalną poprzedza interesująco omówiony I. Wstęp, który wprowadza osobę czytającą w wielowątkowe zagadnienie doustnej postaci leku. Rozprawę zamykają rozdziały VI. Wnioski, VII. Spis rycin, VIII. Spis tabel i IX. Piśmiennictwo. Na uznanie zasługuje umiejętny sposób wyboru pozycji literaturowych przez Autorkę. Piśmiennictwo, według którego Doktorantka skonstruowała rozprawę doktorską, jest aktualne i ściśle związane z tematyką realizowaną w pracy. Ponadto, praca napisana jest poprawnie językowo i posiada estetyczną szatę graficzną. Powstałe podczas redagowania

pracy potknięcia gramatyczne, interpunkcyjne oraz błędy literowe tzw. „literówki” nie mają wpływu na wartość merytoryczną pracy i w żadnym stopniu nie umniejszają jej znaczenia.

5. Uwagi o charakterze dyskusyjnym

Z racji pełnionej funkcji recenzenta tej rozprawy doktorskiej, pozwolę sobie zadać Doktorantce następujące pytania:

Autorka pracy na stronie 42 zamieściła podrozdział zawierający „półilościowe oznaczenie rozpuszczalności...”. Jakie było uzasadnienie dla zastosowania półilościowego oznaczenia? Z podrozdziału dotyczącego otrzymywania matrycy liofilizatu (str. 43) wynika, że do roztworu żelatyny dodawano pozostałe składniki. Myślę, że rozpuszczając osobno te substancje, a następnie łącząc gotowe roztwory istnieje większa możliwość uzyskania homogenności. Z kolei na stronie 44 Doktorantka deklaruje, że substancje słodzące zostały rozpuszczone w roztworze matrycy III. Z tabeli nr 10 wynika, że w matrycy IIIa. Na tej samej stronie omawianej pracy warto byłoby podać, w jaki sposób stwierdzono odparowanie rozpuszczalnika podczas I-go etapu sporządzania liofilizatu. W podrozdziale 4.4. zawierającym badanie pozostałości rozpuszczalnika organicznego należałoby napisać której postaci to badanie dotyczy, czy chodzi tu o liofilizaty? Na stronach 50-51, w podrozdziale dotyczącym uwalniania substancji leczniczych zastanawia mnie, dlaczego nie zastosowano jednego rodzaju mieszania płynu – mieszadła magnetycznego lub wytrząsarki. W tabelach 14 i 16 nie jest jednoznacznie określone czy składy procentowe preparatów po liofilizacji są wyliczone, czy oznaczone? Ponadto, w tabeli 16 dobrze by było ujednoczyć cyfry znaczące. Na stronie 58 Autorka dysertacji omawia kontrolę masy wykonywaną dla „co najmniej 3 lamelek z danej serii”. Czy nie lepszym rozwiązaniem byłaby większa ilość preparatów ze względu na dokładność pomiarów? W pracy doktorskiej na stronach 53-55 umieszczono badanie oceny smaku dla liofilizatów. Nie znalazłam takiego badania dla lamelek. Czy było wykonywane? Równanie regresji (str. 61) ma niejasny zapis. Zwykle równanie to ma charakter: $y = ax + b$. Na stronie 67 przy rycinach 12 i 13 warto byłoby podać liczbę powtórzeń i słupki błędów. W dysertacji (str. 69) zamieszczono obrazy mikroskopowe dla zawiesin mikrokapsulek przed liofilizacją, dla walsartanu – 3 dla kandesartanu cyleksetylu – 1, skąd ta różnica? Oznaczenia obrazów – „v” lub „c” różnią się od pozostałych tzn. „val” lub „CC”. W tabelach 22 i 25 w przypadku masy podano średnią wartość z 6 lub 5 pomiarów. Nie zaznaczono w tabeli, czy pozostałe wartości, np.: czas rozpadu też są wartościami uśrednionymi. Do oceny szybkości odparowywania lotnego rozpuszczalnika (str.71-73)

wykorzystano metodę wagową – uważam, że należałoby podać dokładność wagi. W tabelach 26-28 i innych zauważalny jest powtarzający się brak odchyleń standardowych i liczby powtórzeń pomiarów. W wynikach badań na stronie 84 Doktorantka stwierdza: „najwolniejsze uwalnianie Val obserwowano w dializatorze...”. Myślę, że w dializatorze powierzchnia błony limitowała szybkość uwalniania, ponieważ była niewielka, dlatego uwalnianie było najwolniejsze. Z kolei na stronie 89 Doktorantka konkluduje: „Prawdopodobnie ze względu na interakcję CC z błoną celulozową worka dializacyjnego, nie udało się uzyskać uwalniania dla CC w tym modelu”. Na jakiej podstawie wyciągnięto takie wnioski i tylko przy worku dializacyjnym, a przy dializatorze już nie. Omawiając badania *in vitro* przenikania substancji leczniczych przez błonę śluzową (str. 93), Autorka pracy podaje, że stosowano hydrożel. Stąd moje pytanie: dlaczego nie np.: liofilizaty? Przeprowadzając eksperyment przenikania walsartanu i kandesartanu cyleksetylu przez błonę śluzową, Doktorantka podkreśla: „ze względu na bardzo niskie wartości penetracji badanych substancji leczniczych można założyć, że nie ma ryzyka znacznego wchłaniania z jamy ustnej, jeśli leki pediatryczne z CC lub Val pozostają w kontakcie z błoną śluzową nawet od 15 do 30 min.”. Moje pytanie brzmi: Czy wchłonięcie tych substancji z jamy ustnej niesie jakieś ryzyko terapeutyczne? W odniesieniu do tabeli 34 chciałabym zapytać, czym można wytłumaczyć obniżoną oznaczoną zawartość substancji leczniczych w porównaniu do dawki deklarowanej? Na stronie 106 Autorka dysertacji napisała o zaobserwowanym przedłużonym uwalnianiu walsartanu z mikrokapsulek w liofilizatach. Czy przedłużone uwalnianie Walsartanu z liofilizatów nie ma związku z rozpadem otoczki?

6. Konkluzja

Podsumowując analizę przedłożonej do oceny rozprawy doktorskiej stwierdzam, że jest to praca oryginalna. Część eksperymentalna zawiera zagadnienia będące połączeniem wielokierunkowych badań o charakterze technologicznym, analitycznym i aplikacyjnym. Warto zauważyć, że Doktorantka wykazała się dobrym rozeznaniem asortymentu leków pediatrycznych na rynku krajowym. Potrafiła dostrzec lukę, w którą umiejętnie wpasowała swoje badania. Podczas analizy pracy doktorskiej widoczny jest odpowiedzialny wpływ Autorki, Jej doświadczenie badawcze, dobre przygotowanie, znajomość procedur i procesów technologicznych. Przeprowadzone badania dowodzą, że Pani mgr farmacji Katarzyna Hoppe posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych, ich oceny i interpretacji. Uważam, że praca spełnia wymagania stawiane przez Ustawę o Stopniach i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule Naukowym z zakresu

sztuki (Dz.Ust.03.65.595), a także Rozporządzenia Wykonawczego do Ustawy z dn. 15.01.2004 – Dz.Ust.04.15.128 wraz z aktualną nowelizacją. W związku z powyższym zwracam się do Pana Dziekana i Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie Pani mgr farmacji Katarzyny Hoppe do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wrocław, 14.09.2018r. *Мастакейна Майсепска-Гармаіаўска*