



**UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU**  
**WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY**  
**Z ODDZIAŁEM MEDYCZYNY LABORATORYJNEJ**

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

---

Prof. dr hab. Katarzyna Winnicka

Białystok, 07.09.2018

**OCENA PRACY DOKTORSKIEJ**

**pt.: „Sporządzanie lametek i liofilizatów doustnych  
z walsartanem i kandesartanem cyleksetylu”**

**wykonanej przez mgr Katarzynę Hoppe**

**w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
pod kierunkiem prof. dr. hab. Małgorzaty Sznitowskiej**

Leki pediatryczne, poza spełnieniem standardowych wymogów stawianych postaciom leku, powinny charakteryzować się akceptowalnym przez dzieci wyglądem, łatwą i niestwarzającą ryzyka błędu aplikacją oraz wysoką trwałością przy maksymalnym ograniczeniu ilości użytych substancji pomocniczych. W przypadku postaci stałych, szczególną uwagę zwraca się na formy niestwarzające ryzyka zakrztuszenia i niesprawiające trudności w połykaniu, tj. lamelki czy liofilizaty doustne. Z uwagi na fakt, że po umieszczeniu w jamie ustnej ulegają one natychmiastowemu rozpadowi w ślinie, mogą być podawane dzieciom niezależnie od wieku oraz umiejętności połykania. Dopuszcza się również ich rozpraszanie w niewielkiej ilości wody czy soku, co stwarza możliwość stosowania u dzieci nawet poniżej szóstego miesiąca życia. Biorąc pod uwagę brak wielu leków w formach przeznaczonych dla dzieci, cenne jest podjęcie wielokierunkowych badań mających na celu

opracowanie takich form i w konsekwencji ułatwienie prowadzenia farmakoterapii pediatrycznej.

Przedmiotem badań prowadzonych przez Panią mgr Katarzynę Hoppe było opracowanie nowoczesnych pediatrycznych postaci leku dla walsartanu i kandesartanu cyleksetylu – substancji stosowanych w leczeniu nadciśnienia i dobrze tolerowanych przez dzieci już od 1 roku życia. Obie te substancje dostępne są na rynku farmaceutycznym w postaci tabletek dla dorosłych, a walsartan – jako roztwór doustny. Celem pracy było opracowanie technologii sporządzania liofilizatów doustnych i lamelek oraz wytypowanie optymalnych metod badawczych dla zaprojektowanych postaci leku. Wyzwaniem technologicznym było ponadto opracowanie liofilizatów doustnych zawierających mikrokapsułki otrzymanywane nowatorską metodą „*in situ*”. Koncepcja ww. założeń badawczych wpisuje się w problematykę współczesnych wyzwań technologii farmaceutycznej i niesie ze sobą zarówno aspekty poznawcze, jak i praktyczne – o potencjalnym znaczeniu aplikacyjnym.

Rozprawa doktorska mgr Katarzyny Hoppe stanowi zwarte opracowanie liczące 129 stron, o klasycznym układzie. Obejmuje streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz używanych skrótów oraz dziewięć rozdziałów: wstęp, cel i założenia pracy, metodykę, wyniki, dyskusję wyników, wnioski, piśmiennictwo oraz wykaz rycin i tabel. W pracy znajduje się 45 rycin i 34 tabele. Obrazują one obszerne efekty badań wykonanych przez Doktorantkę.

W części teoretycznej Autorka przedstawiła problematykę związaną ze stosowaniem stałych doustnych postaci leku, szczegółowo scharakteryzowała możliwości wykorzystania form orodispersyjnych w terapii pediatrycznej oraz problemy technologiczne związane z tą grupą preparatów. Doktorantka opisała ponadto stan wiedzy związanej z opracowywaniem form orodispersyjnych o modyfikowanym uwalnianiu – z wykorzystaniem mikrokapsulek. Opisane zagadnienia stanowią bardzo wartościowe i usystematyzowane źródło informacji, prawidłowo dokumentowane aktualnymi danymi z piśmiennictwa. Podkreślić należy, że literatura omawianych zagadnień została starannie dobrana tematycznie i w przeważającej części pochodzi z ostatnich 10 lat.

Zadania badawcze w rozdziale „Cel i założenia pracy” zostały jasno sprecyzowane, a Autorka dodatkowo wydzieliła cele cząstkowe, które obejmowały opracowanie liofilizatów doustnych jako szybko rozpadającej się formy leku pediatrycznego zawierającej mikrokapsułki z substancją aktywną, opracowanie technologii wytwarzania lamelek, ocenę

właściwości fizycznych otrzymanych postaci leku i wytypowanie optymalnych metod badawczych oraz ocenę zdolności maskowania smaku wybranych formułacji na ochotnikach.

Metodyka badań została szczegółowo opisana na 23 stronach rozprawy, a liczne tabele, ryciny i zdjęcia w atrakcyjny sposób przybliżają sposób przeprowadzenia eksperymentów. Doświadczenia związane z opracowaniem składu i technologii sporządzania preparatów oraz ocenę ich jakości zaplanowano w przemyślany sposób. W celu zrealizowania celów badawczych Autorka wykorzystwała szereg różnorodnych technik, m.in. suszenie sublimacyjne, chromatografię gazową, wysokosprawną chromatografię cieczową, czy – w współpracy z Działem Preformulacji Zakładów Farmaceutycznych Polpharma S.A. – skaningową mikroskopię elektronową. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż w celu optymalizacji oceny procesu uwalniania substancji leczniczych z liofilizatów posłużono się wieloma zróżnicowanymi modelami badawczymi (tj. aparat łopatkowy i koszyczkowy, worek dializacyjny, dializator z mieszadłem magnetycznym). Pracochłonnym etapem badań była także ocena *in vitro* przenikania substancji czynnych przez błonę śluzową z wykorzystaniem komór dyfuzyjnych. Warunkiem podejmowania wysoce specjalistycznych badań jest dostępność aparatury koniecznej do prac doświadczalnych. Doktorantka miała taką możliwość korzystając z zaplecza aparaturowego Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Efektom przeprowadzenia szeroko zaplanowanych i wielokierunkowych badań było uzyskanie bardzo dużej liczby danych. Uzyskane wyniki zostały przedstawione za pomocą bardzo starannie opracowanych 14 tabel i aż 34 rycin. W rozdziale „Dyskusja wyników” Autorka w przejrzysty sposób interpretuje i krytycznie analizuje otrzymane wyniki w odniesieniu do założeń pracy. Sformułowane przez Doktorantkę wnioski są poparte bogatym materiałem w postaci tabelarycznej i graficznej. Praca jest napisana i zredagowana bardzo starannie oraz stanowi logiczną całość.

Poza ogólną wysoką oceną tematyki i warsztatu naukowo-badawczego mgr Katarzyny Hoppe podkreślić należy nowatorstwo zaprojektowanych badań. Autorka po raz pierwszy udowodniła, że możliwe jest otrzymanie liofilizatów z inkorporowanymi mikrokapsułkami otrzymywanymi w trakcie jednego etapu – „*in situ*”, a krytycznym parametrem decydującym o właściwej wielkości i morfologii cząstek jest szybkość łączenia faz. Autorka wykazała ponadto, że dla liofilizatów z mikrokapsułkami, niezależnie od rodzaju substancji aktywnej, obserwowano przedłużone uwalnianie. Szybki profil uwalniania, zarówno walsartanu, jak i kandesartanu cyleksetylu (80% po 30 minutach) uzyskano zmniejszając ilość polimeru w

otoczce (stosunek lek:polimer – 1:0,6). Otrzymane liofilizaty z walsartanem w mikrokapsułkach charakteryzowały się szybkim rozpadem i posiadały akceptowalny smak oceniany *in vivo* na ochotnikach. Lamelki o odpowiednich parametrach farmaceutycznych uzyskano poprzez zawieszenie substancji czynnych w matrycy zawierającej pullulan, alginian sodu, mannitol i żelatynę z użyciem plastyfikatora (PEG lub Tween 20). W badaniach *in vitro* z wykorzystaniem błony śluzowej Doktorantka wykazała, że przenikanie obu badanych substancji czynnych jest bardzo małe, zatem nie będą się one wchłaniać w jamie ustnej. W tabeli 31 (str. 94) dotyczącej oceny przenikania badanych substancji czynnych *in vitro* umieszczone zostały wyniki uzyskane dla poszczególnych warstw błony śluzowej oraz podano tzw. „skumulowaną ilość” - zasadne wydaje się wyjaśnienie, co ten parametr oznacza i w jaki sposób był wyliczony.

Bez wątplenia docenić należy umiejętności warsztatowe Doktorantki, umiejętność stawiania pytań i poszukiwania sposobów rozwiązywania problemów badawczych, umiejętność korzystania z literatury naukowej stanowiącej przedmiot pracy oraz interpretacji wyników.

**Reasumując, oceniana rozprawa doktorska mgr Katarzyny Hoppe pt. „Sporządzanie lamelek i liofilizatów doustnych z walsartanem i kandesartanem” stanowi oryginalne opracowanie naukowe, poruszające zaawansowane zagadnienia projektowania postaci leku. Praca spełnia wymogi formalne i warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr Katarzyny Hoppe do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

KIEROWNIK  
Zakładu Farmacji Stosowanej  
*Katarzyna Winnicka*  
Prof. dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka