



UNIWERSYTET MEDYCZYNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

KATEDRA I ZAKŁAD TECHNOLOGII POSTACI LEKU

ul. Grunwaldzka 6,
60-780 Poznań

tel. 061 854 66 55
fax. 061 854 66 66
e-mail: farmstos@ump.edu.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr. farm. Bartosza Maciejewskiego pt.
MODYFIKACJA FOLII ŻELATYNOWYCH W CELU OTRZYMANIA
DOJELITOWYCH KAPSULEK MIĘKKICH

Na wstępie chciałbym podkreślić, że jednym z obszarów badawczych, który znajduje się w kręgu moich zainteresowań naukowych, jest ocena możliwości wykorzystania polisacharydów pochodzenia naturalnego w technologii doustnych postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu, zawierających substancje z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych. W związku z powyższym, z przedstawioną mi do recenzji dysertacją zapoznałem się z największym zainteresowaniem, uwagą oraz przyjemnością.

Zaprojektowanie oraz otrzymanie postaci leku gwarantującej dostarczenie substancji aktywnej do określonego miejsca w organizmie oraz uwolnienie jej w sposób kontrolowany i powtarzalny to jedno z głównych zadań technologii farmaceutycznej, będące jednocześnie olbrzymim wyzwaniem. W początkowym okresie rozwoju nauk farmaceutycznych efekt terapeutyczny lub poprawa skutków leczenia były osiągane przede wszystkim poprzez pozyskiwanie nowych substancji aktywnych. Obecnie, dzięki zastosowaniu różnego rodzaju substancji pomocniczych lub odpowiedniemu zaplanowaniu i przeprowadzeniu procesu technologicznego możliwe jest modyfikowanie uwalniania API w bardzo szerokim zakresie, a tym samym optymalizacja farmakoterapii. Ma to szczególne znaczenie w przypadku leków podawanych doustnie, chociażby z tego względu, że taka postać niezmiennie od lat pozostaje najlepiej akceptowaną i najchętniej stosowaną przez pacjentów.

Warto dodać, że nowoczesne rozwiązania w technologii farmaceutycznej nie zawsze muszą być związane z koniecznością wieloetapowego przygotowania, co niejednokrotnie wiąże się ze wzrostem kosztów wytwarzania, ale generuje również szereg czynników mogących stanowić potencjalne ryzyko dla jakości wytwarzanego produktu. Należy mieć także na uwadze, że w przypadku opracowywania nowych preparatów leczniczych kluczowym etapem są badania preformulacyjne, mające na celu dobór poszczególnych składników, analizę ich wzajemnych interakcji, ocenę trwałości itd. Ma to bezpośrednie przełożenie na ustalenie warunków panujących podczas wytwarzania, przechowywania, a następnie stosowania przez pacjenta. Wyniki uzyskane

podczas realizacji niniejszej pracy można zaliczyć do grupy tak zwanych krytycznych atrybutów jakościowych, mających bardzo duże znaczenie w zapewnieniu jakości gotowego produktu, a co za tym idzie bezpieczeństwa i skuteczności jego działania. Uważam, że jest to podejście nowatorskie, a uzyskane wyniki stanowią część całego procesu rozwoju produktu leczniczego określanego mianem *Quality by Design*.

Przedstawiona do recenzji praca ma układ klarowny, nie budzący zastrzeżeń i liczy łącznie 111 stron. W jej skład wchodzi: streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cel i założenia pracy, wyniki – przedstawione w formie czterech publikacji oryginalnych, podsumowanie oraz piśmiennictwo. Na uznanie zasługuje fakt, że wszystkie wspomniane publikacje znajdują się na liście *Journal Citation Index*, oraz że Doktorant w każdej nich występuje jako pierwszy autor. Warto zwrócić również uwagę na załącznik do pracy, stanowiący zestawienie i skrócony opis badań wstępnych, które nie zostały przedstawione we wspomnianych wyżej publikacjach, niemniej stanowią istotne uzupełnienie całości, wskazując jednocześnie na fakt, że Doktorant w sposób rzetelny i z pełnym zaangażowaniem uwzględnił wszelkie aspekty dotyczące opracowania filmów żelatynowych.

Streszczenie zawiera najbardziej istotne informacje dotyczące podjętej tematyki badawczej oraz zapoznaje czytelnika z ogólnymi wnioskami płynącymi z wykonanych prac.

Zasadność podjęcia zaplanowanych badań oraz założonych celów w przekonywujący sposób zostały potwierdzone we wstępie pracy. Doktorant zwięźle przedstawił definicję dojelitowych postaci leku. Określił również, jakie czynniki mają wpływ na rozpad postaci leku oraz uwalnianie składników aktywnych w przewodzie pokarmowym. Na uwagę zasługują fragmenty dotyczące aktualnie dostępnych na rynku farmaceutycznym stałych postaci dojelitowych, jak również technologii ich otrzymywania oraz najczęściej stosowanych polimerów.

Podsumowując ocenę części teoretycznej pracy, z całym przekonaniem mogę stwierdzić, że Doktorant wykazał się bardzo dobrą znajomością zagadnień związanych z przedmiotem badań oraz umiejętnością prawidłowego wykorzystania dostępnych danych źródłowych. Pomimo niewątpliwej staranności w przygotowywaniu tej części nie udało się uniknąć kilku drobnych błędów lub nieścisłości, które nie wpłynęły na ogólną pozytywną ocenę pracy.

Odnosząc się do części doświadczalnej pracy chciałbym w pierwszej kolejności zauważyć, że aspekty takie jak syntetyczny i przejrzysty sposób przedstawienia prowadzonych eksperymentów, jak i umiejętność krytycznego ustosunkowania się do uzyskanych wyników oraz stosowanych metod badawczych, niewątpliwie świadczą o osiągnięciu przez Doktoranta dojrzałości naukowej.

Uwzględniając fakt, że przedstawione wyniki zostały już opublikowane, co wiązało się z koniecznością uzyskania pozytywnych opinii recenzentów, chciałbym zwrócić uwagę na niektóre fragmenty, które w żaden sposób nie obniżają wartości merytorycznej pracy oraz mojej bardzo pozytywnej oceny. Uważam natomiast, że mogłyby wymagać doprecyzowania lub zostać ujęte w nieco inny sposób.

Publikacja nr 1:

- str. 34, ryc. 3 – Z jakiej przyczyny nie zamieszczono na rycinie odchyłeń standardowych?

Publikacja nr 2:

- str. 36: Biorąc pod uwagę dużą liczbę poloksamerów stosowanych w technologii farmaceutycznej oraz to, że wykazują one istotne różnice we właściwościach fizyko-chemicznych, warto byłoby doprecyzować, jaki poloksamer był obecny w badanych próbkach.

Publikacja nr 3:

- str. 54: Badane filmy zawierały w składzie gumę gellan. Brakuje istotnej informacji na temat tego, jaki rodzaj gumy gellan był zastosowany. Jest to ważne, ponieważ jest to polisacharyd występujący w dwóch formach, acetylowanej oraz deacetylowanej. Obie różnią się znacząco właściwościami fizyko-chemicznymi, w tym zdolnością do tworzenia hydrożeli oraz charakterem powstających układów. Informacja ta powinna być zamieszczona w pracy.
- str. 54: We fragmencie dotyczącym analizy lepkości dynamicznej Doktorant wspomina o niestabilności próbki referencyjnej oraz próbki zawierającej octanoftalan celulozy, czego dowodzić ma spadek lepkości w czasie. O jakim czasie jest tutaj mowa? Czy jest to spadek lepkości w trakcie przechowywania, czy też wynikający ze ścinania próbki? W drugim przypadku jest to zjawisko typowe dla układów pseudoplastycznych, które rozrzedzają się podczas obróbki mechanicznej, przy czym proces ten jest odwracalny.
- str. 59, rozdział 2.4. *Rheology*: W opisanym procedurze pomiarowej próbki analizowano w zakresie prędkości ścinania od 20 do 50 1/s. Dlaczego pomiar nie rozpoczynał się od wartości 0 lub 1 1/s, tak jak jest to najczęściej wykonywane?
- str. 59, rozdział 2.5. *Light Absorbance and Transparency*: Jaki był powód wybrania długości fali 600 nm dla pomiarów transmitancji?

- str. 63, rozdział 3.2. *Rheology*: Według opisu wykonania eksperymentu każda z badanych mieszanin została poddana testowi trzykrotnie w jednym cyklu pomiarowym. Jaki był cel powyższego postępowania?
- str. 63, rozdział 3.2. *Rheology*: Zjawisko dilatancji, czyli zagęszczania materiału podczas ścinania, jest zależne od właściwości polimeru (-ów) lub innych składników budujących jego strukturę. Jest to proces zachodzący na poziomie molekularnym. W przypadku, kiedy z dużym prawdopodobieństwem z próbki odparowała pewna część wody, nie można mówić o dilatancji, a jedynie o wzroście lepkości wynikającym z zagęszczenia próbki. Ponadto zjawisko zagęszczania ścinaniem jest obserwowane niezwykle rzadko w wodnych roztworach polimerów i z pewnością nie jest cechą typową dla hydrożeli na bazie żelatyny.

Publikacja nr 4:

- str. 78: rozdział 2.7. *Drug release test*: Czy zostało uwzględnione i wykluczone ryzyko potencjalnego nakładania się widm absorpcji diklofenaku sodowego i składników obecnych w badanych filmach?

Podsumowując, stwierdzam, że Doktorant w pełni zrealizował założony program badań, a uzyskane wyniki zawierają wyraźne elementy nowości. W mojej opinii, recenzowana praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, zgodnie z obowiązującą Ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym, w związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pana mgr. farm. Bartosza Maciejewskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Tomasz Osmałek

Poznań, 13/08/2020

dr hab. n. farm. Tomasz Osmałek

Tomasz Osmałek

.....
Imię i nazwisko recenzenta

dr hab. farm., adiunkt

.....
Tytuł/stopień naukowy/stanowisko recenzenta

Imię i nazwisko doktoranta:.....**Bartosz Maciejewski**.....

Tytuł pracy doktorskiej: **Modyfikacja folii żelatynowych w celu otrzymania dojelitowych kapsułek miękkich**

WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Niniejszy zwracam się z wnioskiem do Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie przedmiotowej rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie:

Praca posiada bardzo wysokie walory merytoryczne wynikające z dogłębnej znajomości poruszanej tematyki oraz doświadczenia naukowego Doktoranta. Ponadto zawiera wyraźne elementy nowości, znaczną wartość aplikacyjną i doskonale wpisuje się w aktualne potrzeby rynku farmaceutycznego w zakresie dojelitowych postaci leku. O wysokiej jakości prezentowanych wyników świadczy fakt, że zostały one opublikowane przez Doktoranta w renomowanych czasopismach o wysokim sumarycznym współczynniku oddziaływania IF = 10,316.

Poznań, 13/08/2020.....*Tomasz Osmałek*
Miejsce, data. Czytelny podpis