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
katarzyna.winnicka@umb.edu.pl

Prof. dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka

Białystok, 13.12.2021 r.

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

pt.: *„Ocena kompatybilności i stabilności wybranych leków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego”*

wykonanej przez mgr. farm. Szymona Tomczaka
w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
pod kierunkiem prof. dr hab. Anny Jelińskiej

Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej rozprawie

Żywienie pozajelitowe stanowi niezwykle istotny aspekt współczesnej farmakoterapii. Mieszaniny do żywienia pozajelitowego stosowane są obecnie głównie w postaci systemów jednoworkowych dopasowanych do indywidualnych potrzeb pacjenta. Do mieszaniny często konieczne jest wprowadzenie dodatkowych składników (elektrolitów, pierwiastków śladowych, witamin) oraz leków. Łączne podawanie leków z żywieniem pozajelitowym ułatwia prowadzenie terapii. Wymagane jest jednak dokładne określenie stabilności i zgodności danego leku z konkretnym składem mieszaniny. Zasadniczo mieszanina do żywienia pozajelitowego nie jest przeznaczona do wykorzystania jako nośnik leków (*vehiculum*) – potencjalne interakcje z lekami (rozkład, wytrącanie, adsorpcja na opakowaniu, destabilizacja emulsji, zmiana pH) są bowiem bardzo trudne do przewidzenia i muszą zostać określone eksperymentalnie. Warto podkreślić, że poszczególne produkty wykorzystywane w żywieniu pozajelitowym, pomimo zawartości tych samych substancji czynnych, mogą w istotny sposób różnić się właściwościami fizykochemicznymi. Z tego powodu bezpieczniejsze jest podawanie oddzielnie żywienia pozajelitowego i leków – najczęściej w postaci krótkich wlewów

dożylnych. Ze względu na ograniczony dostęp żylny i konieczność podawania wielu preparatów, konieczne jest często wspólne podawanie płynów przez jeden cewnik. Cenne jest zatem podjęcie przez Doktoranta wielokierunkowych badań mających na celu określenie stabilności i zgodności wybranych leków podawanych łącznie z żywieniem pozajelitowym. Autor do badań wytypował linezolid, ondansetron oraz cztery antybiotyki z grupy cefalosporyn: cefepim, cefuroksym, ceftazydym, ceftriakson – leki powszechnie stosowane w lecznictwie szpitalnym. W pracy określona została także kompatybilność nierozcieńczonych roztworów furosemidu i torasemidu oraz cefazoliny z wybranymi preparatami mieszanin do żywienia pozajelitowego podczas wspólnej podaży przez rozgałęźnik.

Struktura rozprawy

Rozprawa doktorska mgr. farm. Szymona Tomczaka wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Anny Jelińskiej oraz dr. hab. Macieja Stawnego jako promotora pomocniczego stanowi opracowanie liczące 118 stron, do którego został włączony cykl czterech publikacji eksperymentalnych (P1-P4) oraz jedna praca przeglądowa (P5). Obejmuje 11 rozdziałów: wykaz stosowanych skrótów, spis publikacji składających się na rozprawę doktorską, opis aktywności naukowej Doktoranta, przedmiot badań i komentarz, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie, streszczenie w języku angielskim, kopie publikacji składających się na rozprawę doktorską, pisemne oświadczenia oraz orzeczenia Komisji Bioetycznej.

W krótkim, dziewięciostronnicowym wstępie Doktorant przedstawił zagadnienia wprowadzające czytelnika w tematykę żywienia pozajelitowego. Zwięźle opisał znaczenie terapii żywieniowej, sposoby podaży i skład mieszanin, powikłania związane ze stosowaniem żywienia pozajelitowego oraz czynniki wpływające na stabilność mieszanin. Przedstawione zagadnienia stanowią usystematyzowane źródło informacji, prawidłowo dokumentowane danymi z piśmiennictwa.

W podrozdziale „Założenia i cel pracy doktorskiej" Autor w sposób klarowny sprecyzował cel pracy, który obejmował określenie stabilności i zgodności wybranych leków podawanych łącznie z żywieniem pozajelitowym. Do badań wytypowany został linezolid, ondansetron oraz cztery antybiotyki z grupy cefalosporyn: cefepim, cefuroksym, ceftazydym, ceftriakson. Określono także kompatybilność nierozcieńczonych roztworów furosemidu i torasemidu oraz cefazoliny z wybranymi preparatami mieszanin do żywienia pozajelitowego podczas symulowanej wspólnej podaży przez rozgałęźnik Y.

W podrozdziale „Omówienie wyników", Autor opisuje efekty przeprowadzonych doświadczeń w odniesieniu do opublikowanych czterech artykułów oryginalnych oraz jednej pracy przeglądowej:

1. Tomczak Szymon, Radwan Vera, Jelińska Anna, Stawny Maciej: Application of the HPLC method in parenteral nutrition assessment: stability studies of ondansetron, *Processes* 2021, 9, 453, doi:10.3390/pr9030453 (pkt. IF: 2,847; MNiSW: 70)

2. Tomczak Szymon, Stawny Maciej, Dettlaff Katarzyna, Kieliszek Maria, Słomińska Daria, Jelińska Anna: Physicochemical compatibility and stability of linezolid with parenteral nutrition, *Molecules* 2019, 24, 1242, doi:10.3390/molecules24071242 (pkt. IF: 3,267 MNiSW: 100)
3. Tomczak Szymon, Stawny Maciej, Jelińska Anna: Co-administration of drugs and parenteral nutrition: *in vitro* compatibility studies of loop diuretics for safer clinical practice, *Pharmaceutics* 2020, 12, 1092, doi:10.3390/pharmaceutics12111092 (pkt. IF: 6,321 MNiSW: 100)
4. Tomczak Szymon, Gostyńska Aleksandra, Nadolna Malwina, Reisner Karolina, Orlando Marta, Jelińska Anna, Stawny Maciej: Stability and compatibility aspects of drugs: the case of selected cephalosporins, *Antibiotics* 2021, 10, 549, doi:10.3390/antibiotics10050549 (pkt. IF: 4,639 MNiSW: 70)
5. Tomczak Szymon, Dadej Adrianna, Zielińska-Tomczak Łucja, Jelińska Anna: Rys historyczny żywienia klinicznego, Farmacja Współczesna 2019; 12: 162-167 (pkt. MNiSW: 5)

Artykuły oryginalne stanowiące rozprawę doktorską mgr. Szymona Tomczaka ukazały się w wysokopunktowanych czasopismach z dziedziny nauk farmaceutycznych. We wszystkich publikacjach Doktorant jest pierwszym autorem, a dodatkowo - w publikacjach 1, 2, 3 i 5 jest autorem korespondencyjnym. Łączna wartość wskaźnika *Impact Factor* dla prezentowanego cyklu prac wynosi 17,074, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) - 345 pkt. Załączone oświadczenia współautorów o udziale Doktoranta w powstawaniu publikacji potwierdzają Jego znaczący wkład w planowanie, wykonanie badań oraz opis i analizę uzyskanych wyników.

W rozdziale „Wnioski" Autor przedstawił dziesięć wniosków, wyciągniętych na podstawie uzyskanych wyników. Z obowiązku recenzenta muszę zauważyć, że istnieją rozbieżności pomiędzy wnioskami przedstawionymi w wersji papierowej a elektronicznej. Wnioski sformułowane w papierowej wersji rozprawy wydają się być nieco niejasne, są one zdecydowanie bardziej dopracowane w wersji elektronicznej.

Praca jest napisana poprawnym językiem, a nieliczne błędy edytorskie i niezbyt trafne sformułowania, np.: „niepopuszczanych produktów rozkładu" str. 16; „wpływają na chorobowość" str. 18; "żywienie enetralne" str. 23; „i sposobu ich usunięcie" str. 23; „nie wpływa negatywnie na parametry emulsji tłuszczowej", str. 25 (jakie konkretnie parametry?) nie wpływają na pozytywną ocenę recenzowanej rozprawy.

W toku obrony pracy, do dyskusji chciałabym zaproponować następujące zagadnienia:

- cenne byłoby wyjaśnienie, czym Autor kierował się w doborze poszczególnych rodzajów/produktów mieszanin do żywienia pozajelitowego (PNA) dla konkretnych leków; w przypadku ondansetronu

(publikacja P1) przebadano tylko jeden preparat – Lipoflex Special, w przypadku linezolidu – 6 PNA o składach różniących się zawartością elektrolitów, aminokwasów, glukozy i rodzajem emulsji tłuszczowej, w przypadku cefazoliny – 5 PNA, a w przypadku furosemidu i torasemidu - aż 12 PNA;
- praktycznym aspektem badań zaprezentowanych w rozprawie byłoby przedstawienie przykładowej procedury/wytycznych dotyczących wspólnej podaży analizowanych leków i mieszanin żywieniowych.

Wysoko oceniam warsztat naukowo-badawczy mgr. farm. Szymona Tomczaka oraz tematykę rozprawy wpisującą się w aktualne wyzwania analizy farmaceutycznej. Podkreślić także należy aspekt praktyczny zaprojektowanych badań. Autor wykazał, że zastosowane metody badawcze pozwalają na ocenę kompatybilności mieszanin żywieniowych z badanymi lekami oraz na wstępną ocenę bezpieczeństwa ich wspólnego podawania. Opracował metodykę przygotowania próbek do oznaczania z wykorzystaniem metody HPLC ondansetronu, wybranych cefalosporyn i linezolidu w złożonym układzie/*vehiculum*, jakim jest emulsja tłuszczowa. Doktorant wykazał, że rozkład ondansetronu podczas siedmiodniowego przechowywania nie przekraczał 5% wartości początkowej i nie był zależny od czynników zewnętrznych, a linezolid był stabilny we wszystkich badanych mieszaninach przez co najmniej 24 h. Autor zaobserwował, że - z uwagi na wzrost wielkości kropel powyżej 500 nm dla PNA w postaci preparatów Kabiven, Olimel, Omegaflex Special i Smofkabiven, niemożliwe jest jednoczesne podawanie cefazoliny. Wykorzystane w badaniach preparaty furosemidu i torasemidu były natomiast zgodne ze wszystkimi analizowanymi PNA. Przedstawione wyniki stabilności i kompatybilności leków mogą posłużyć do opracowania wytycznych dotyczących wspólnej podaży leków i mieszanin żywieniowych.

Inne osiągnięcia Doktoranta

Całkowity dorobek Doktoranta obejmuje 10 publikacji o łącznej wartości *IF* = 36,581, 7 publikacji w czasopismach bez *IF* oraz współautorstwo rozdziału w monografii „Kierunki rozwoju chemii leków" (łączna suma punktów MNiSW: 820). Mgr farm. Szymon Tomczak prezentował wyniki swoich badań na ośmiu konferencjach krajowych i międzynarodowych. Był stypendystą Rektora UMP za osiągnięcia naukowe oraz kierownikiem dwóch grantów dla Młodych Naukowców na UMP oraz wykonawcą grantu NCN SONATA. Reprezentował środowisko doktoranckie w wielu gremiach i komisjach uczelnianych. W latach 2019-2020 był przewodniczącym Doktoranckiego Forum Uczelni Medycznych. Odbył dwa staże zagraniczne finansowane w ramach programu Unii Europejskiej HORIZON 2020. Jest członkiem Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego oraz członkiem Zarządu PTFarm oddział Poznań, należy do *Marie Curie Alumni Association*. W 2021 r. został uhonorowany Stypendium Naukowym Miasta Poznania za osiągnięcie naukowe w zakresie poprawy jakości leczenia pacjentów żywionych pozajelitowo.

Wnioski i konkluzja końcowa

Zaprojektowane i przeprowadzone przez Doktoranta badania posiadają bez wątpienia duże znaczenie nie tylko w aspekcie naukowym, ale przede wszystkim - praktycznym. Wyniki przedstawione w recenzowanej rozprawie mogą bowiem przyczynić się do poprawy bezpieczeństwa leczenia pacjentów żywionych pozajelitowo. Podsumowując, oceniana rozprawa doktorska mgr. farm. Szymona Tomczaka pt. „*Ocena kompatybilności i stabilności wybranych leków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego*" stanowi oryginalne i wartościowe opracowanie naukowe, poruszające zagadnienia analizy farmaceutycznej. 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 Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z wnioskiem o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr. Szymona Tomczaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy, wysoko oceniając znaczenie podjętej tematyki, zastosowaną metodykę wpływającą na jakość przeprowadzonych badań oraz walor aplikacyjny uzyskanych wyników.

Białystok, 13.XII. 2021 r.

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