

**Ocena pracy doktorskiej mgr farm. Szymona Tomczaka pod tytułem:
'Ocena kompatybilności i stabilności wybranych leków z mieszaninami
do żywienia pozajelitowego'**

Przedstawiona do recenzji praca porusza ciekawe zagadnienie, jakim jest określenie stabilności i kompatybilności wybranych leków po podaniu ich wraz z żywieniem pozajelitowym. Temat jest szczególnie aktualny, gdyż żywienie pozajelitowe jest jednym z najbardziej skomplikowanych, a zarazem bardzo często stosowanych leków. Prawidłowe postępowanie w zakresie stosowania leków i żywienia pozajelitowego może spowodować zwiększenie bezpieczeństwa farmakoterapii. Temat ten jak dotychczas był rzadko analizowany w piśmiennictwie, dlatego też rezultaty analizy Autora mogą pozwolić na znaczące poszerzenie wiedzy.

Układ pracy jest typowy dla publikacji będącej zbiorem prac własnych Autora. Praca składa się z pięciu rozdziałów (przedmiot badań i komentarza [w tym: wstęp, założenia i cel, omówienie wyników], publikacji 1-5 i wniosków) oraz wykazu skrótów, publikacji, opisu aktywności naukowej, piśmiennictwa i załączników. Praca liczy 34 strony, publikacje zajmują dalsze 61 stron.

W rozdziale "Wstęp" Autor opisuje zasady stosowania leczenia żywieniowego, szczególnie pozajelitowego (ŻP), zasady przygotowania mieszanin do ŻP, sposoby przygotowania bezpiecznych mieszanin. Rozdział opracowany jest przejrzysto i poprawnie. Przedstawiając założenia i cel pracy Autor podejmuje się określenia stabilności i kompatybilności wybranych leków (linezolidu, ondansetronu i cefalosporyn, tj. cefepimu, cefuroksymu, ceftazydymu i ceftriaksonu) po podaniu z żywieniem pozajelitowym.

Pierwszym etapem było opracowanie metodyki badań i odpowiednie przygotowanie próbek przed nastrzyknięciem na kolumnę chromatograficzną. Następnie dokonano rozwoju i/lub rewalidacji metody zgodnie z wytycznymi ICH Q2R1. Zbadano wpływ warunków zewnętrznych (dostęp światła i temperatura przechowywania) oraz wpływ składników mieszaniny żywieniowej na trwałość leków oraz wpływ leków na PNA. Na badania kompatybilności składały się analiza wizualna, pomiar pH, osmolalności, wielkości cząstek i potencjału zeta. Otrzymane wyniki porównano z PNA bez leków, stanowiącymi próby odniesienia.

W rozdziale „Omówienie wyników” Autor przedstawia pięć prac swojego autorstwa i omawia ich wyniki. Wymienione prace to:

1. Tomczak Szymon, Radwan Vera, Jelińska Anna i Stawny Maciej. Application of the HPLC method in parenteral nutrition assessment: stability studies of ondansetron. *Processes* 2021, 9, 453, doi:10.3390/pr9030453.
2. Tomczak Szymon, Stawny Maciej, Dettlaff Katarzyna, Kieliszek Maria, Słomińska Daria i Jelińska Anna. Physicochemical compatibility and stability of linezolid with parenteral nutrition. *Molecules* 2019, 24, 1242, doi:10.3390/molecules24071242.
3. Tomczak Szymon, Stawny Maciej i 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\
4. Tomczak Szymon, Gostyńska Aleksandra, Nadolna Malwina, Reisner Karolina, Orlando Marta, Jelińska Anna i Stawny Maciej. Stability and compatibility aspects of drugs: The case of selected cephalosporins. *Antibiotics* 2021, 10, 549, doi:10.3390/antibiotics 10050549.
5. Tomczak Szymon, Dadej Adrianna, Zielińska-Tomczak Łucja i Jelińska Anna. Rys historyczny żywienia klinicznego. *Farmacja Współczesna* 2019; 12: 162-167

Łączna wartość wskaźnika Impact Factor (IF) dla prezentowanego cyklu prac wynosi 17,074, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) 345,000.

Projekt pracy badawczej należy ocenić wysoko. Założenia pracy zostały przygotowane prawidłowo, a odpowiedzi na zadawane pytania, przedstawione jako cele pracy, mają realne znaczenie kliniczne.

Wnioski można podsumować w następujących punktach:

- Zastosowane metody badawcze pozwalają na ocenę kompatybilności mieszanin żywieniowych z badanymi lekami oraz na wstępną ocenę bezpieczeństwa ich wspólnego podawania.
- Opracowana metodyka przygotowania próbek do analizy HPLC jest odpowiednia do oznaczania ondansetronu, badanych cefalosporyn i linezolidu.
- Zastosowane parametry metody HPLC spełniają wymogi dla oznaczania zawartości ondansetronu, cefalosporyn i linezolidu oraz ich produktów rozkładu w złożonej matrycy - emulsji tłuszczowej.
- Rozkład ondansetronu podczas siedmiodniowego przechowywania nie przekraczał 5% wartości początkowej i nie był zależny od czynników zewnętrznych.
- Linezolid był trwały we wszystkich badanych mieszaninach i warunkach przez co najmniej 24 h oraz nie wpływał na parametry emulsji tłuszczowej.
- Obserwowany wzrost średniej średnicy kropeł (MDD), powyżej 500 nm, dla PNA (Kabiven, Olimel, Omegaflex Special i Smofkabiven) podawanych z cefazoliną wyklucza możliwość ich jednoczesnej infuzji.
- Badane preparaty furosemidu i torasemidu są zgodne ze wszystkimi PNA użytymi w badaniu.
- Uzyskane wyniki stabilności i kompatybilności leków mogą posłużyć do stworzenia wytycznych dotyczących wspólnej podaży leków i mieszanin żywieniowych.

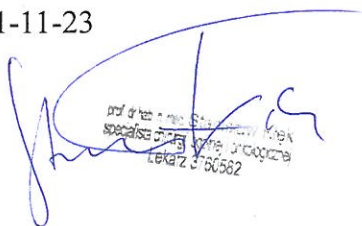
Wnioski sformułowane są poprawnie i wynikają z przeprowadzonej w pracy analizy i dyskusji. Analizy własnych wyników Autor dokonał stosując prawidłowo dobrane testy statystyczne. Bardzo dokładnie i w sposób nie budzący wątpliwości przedstawione zostały odpowiedzi na zadane pytania kliniczne, a ich wyniki mają implikacje praktyczne.

Podsumowując przedstawioną do oceny rozprawę doktorską chciałbym zwrócić uwagę na kilka aspektów. Przede wszystkim przedmiot pracy jest nowatorski, a potencjalne implikacje kliniczne są znaczące. Po drugie, jakość badań przeprowadzonych w ramach działań Autora jest wysoka i zasługuje na uznanie.

W toku zaplanowanych i przeprowadzonych badań Autor zrealizował stawiane sobie cele i przedstawił słuszne wnioski. Dobór literatury z uwzględnieniem pozycji najnowszego piśmiennictwa jest poprawny. Przeprowadzona dyskusja świadczy o znajomości i zrozumieniu poruszanych tematów. W całości praca doktorska stanowi obraz dobrej pracy, która spełnia w pełni wymogi stawiane dla rozprawy doktorskiej.

Oceniając pozytywnie, tak pod względem formalnym jak i merytorycznym pracę doktorską mgr farm. Szymona Tomczaka pod tytułem: 'Ocena kompatybilności i stabilności wybranych leków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego' mam zaszczyt zwrócić się do Pani Kanclerz oraz do Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o przyjęcie pracy i dopuszczenie Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków, 2021-11-23



prof. dr hab. n. med. Szymon Tomczak
specjalista chorób wewnętrznych
LEKARZ C 66582