



Dr hab. Dorota Kowalczuk, prof. uczelni

Katedra i Zakład Chemii Leków

Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, 20.02.2025 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pana mgr farm. Piotra, Mariusza Dwieckiego

na stopień naukowy doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu,
w dyscyplinie nauki farmaceutyczne

pt. *„Opracowanie składu przeciwgrzybiczego produktu leczniczego z chlorowodorkiem
terbinafiny w postaci kremu o/w”*

wykonanej pod kierunkiem Pani promotor, prof. dr hab. Izabeli Muszalskiej-Kolos i
współudziale promotora pomocniczego, Pana dr n. med. Tomasza Michalaka

Niniejszą ocenę przygotowano w związku z pismem KKN – Nr 942/2024 z dnia 11.12.2024 roku Przewodniczącego Rady Kolegium Nauk Farmaceutycznych, prof. dr hab. Błażeja Rubiś, zgodnie z uchwałą nr 42/2024 Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Rozprawę zrealizowano w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w ramach programu MNiSW o nazwie „Doktorat wdrożeniowy”, jako pracę poufną, na mocy umowy o współpracy pomiędzy Doktorantem, a Przedsiębiorstwem Farmaceutycznym „ZIOŁOLEK” sp. z o.o. w Poznaniu jako partnerem i Uniwersytetem Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu jako jednostką naukową.

Kilka słów o programie MNiSW

Doktorat wdrożeniowy, w ramach którego powstała niniejsza praca, jest systemem dualnym łączącym naukę z sektorem przemysłowym (know-how). „Dualność” programu przejawia się w kilku aspektach, a mianowicie, doktorat 1) pisany jest pod okiem dwóch promotorów: naukowego i wskazanego przez pracodawcę, 2) realizowany jest w dwóch miejscach: na uczelni i w firmie, 3) łączy teoretyczny i praktyczny wymiar badań, 4) daje szansę na uzyskanie stopnia naukowego i jednoczesną pracę zarobkową poza jednostką naukową, 5) umożliwia rozwijanie kariery w nauce i biznesie. Doktorat wdrożeniowy stwarza warunki na wdrożenie nowych rozwiązań w konkretnej branży. Konstrukcja programu umożliwiła przygotowanie rozprawy doktorskiej, która realnie usprawnia w funkcjonowaniu przedsiębiorstwa z otoczenia gospodarczego.

Praca doktorska - informacje ogólne

Do postępowania w sprawie nadania stopnia doktora zgłoszono osiągnięcie, które można zróżnicować na 3 główne działania: 1-sze działanie to kompleksowe opracowanie składu jakościowego i ilościowego nowego produktu leczniczego TERBINAFINA w formie kremu o/w, z chlorowodorkiem terbinafiny jako substancją bioaktywną o stężeniu 10 mg w 1 g kremu, 2-gie działanie to przeprowadzenie badań rozwojowych nad produktem w ramach Modułu 3 – Jakość, stanowiącego jedną z 5 części dokumentacji rejestracyjnej w formacie CTD i 3-cie działanie to opracowanie odpowiedniej dokumentacji rejestracyjnej dla Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych celem wdrożenia procesu rejestracji przedstawionego nowego produktu na drodze procedury narodowej. Osiągnięciem Doktoranta jest również cykl publikacji związanych z aktywnością badawczą w ramach pracy doktorskiej, opublikowanych w latach 2021 - 2024, w czasopiśmie naukowych - *Farmacja Polska*, *Journal of Molecular Structure*, *Journal of Medicinal Chemistry*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, o łącznym współczynniku oddziaływania - IF 14,40 i liczbie punktów MNiSW 410.

Doktorant w swojej pracy zwraca uwagę czytelnika na zagadnienie infekcji grzybiczych stanowiących poważny problem globalny. Choroby grzybicze skóry są niezwykle powszechne i szacuje się, że na całym świecie na dermatomykozy cierpi ok. 10% ludzi, a do dermatologa najczęściej zgłasza się pacjent z zakażeniem grzybiczym. Ponadto, wszystko na to wskazuje, iż grzyby z nami pozostaną. Jesteśmy otoczeni przez grzyby, grzyby żyją w naszych jelitach, na naszej skórze i atakują nas, gdy mamy obniżoną odporność. Dlatego ciągle potrzebujemy skutecznych preparatów przeciwgrzybiczych, w tym z terbinafiną o udowodnionej, szerokospektralnej aktywności przeciwgrzybiczej.

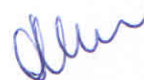
Do badań Doktorant wybrał chlorowodorek terbinafiny z zamiarem opracowania z jego udziałem nowej formy dermo-leczniczej spełniającej wymagania jakościowe. Chlorowodorek terbinafiny jest dobrym wyborem w aspekcie bezpieczeństwa pacjenta, ponieważ podany na skórę (pH 5,5) występuje w formie zjonizowanej, więc w nieznacznym stopniu przechodzi przez barierę naskórka i w związku z tym jego działanie ogólnoustrojowe, w tym skutki uboczne są nieznaczne.

Ocena merytoryczna rozprawy

Celem nadrzędnym niniejszej rozprawy doktorskiej z zakresu technologii formułowania produktów leczniczych było opracowanie receptury i sposobu wytwarzania kremu typu o/w z udziałem chlorowodoru terbinafiny o aktywności przeciwgrzybiczej, w pełni przygotowanego do wdrożenia.

Zadeklarowany cel pracy jest przede wszystkim wynikiem zainteresowań i dokonań badawczych Doktoranta, jak również Jego doświadczenia zawodowego jako Specjalisty Technologa ds. Rejestracji Leków w przedsiębiorstwach i firmach farmaceutycznych. Ponadto badania rozwojowe nad produktem leczniczym z zakresu Modułu 3 dokumentacji rejestracyjnej wpisują się w profil badań naukowych Katedry i Zakładu Chemii Farmaceutycznej i promotora niniejszej dysertacji.

Należy wyraźnie podkreślić, że przedstawiona tematyka rozprawy doktorskiej oraz postawione cele są zgodne z ideą programu MNiSW integrującego świat nauki i biznesu.

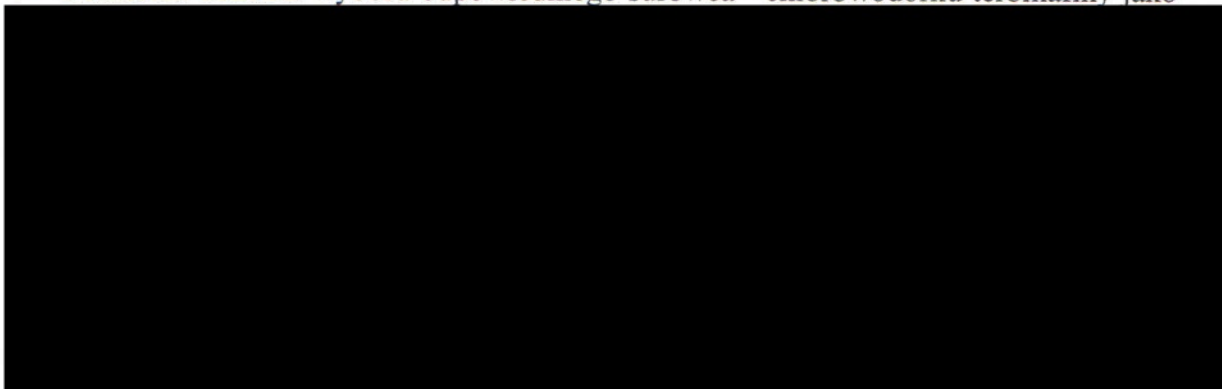

2

Dlatego uważam, że podjęte działania badawcze są w pełni zasadne i mają istotne znaczenie poznawcze i praktyczne.

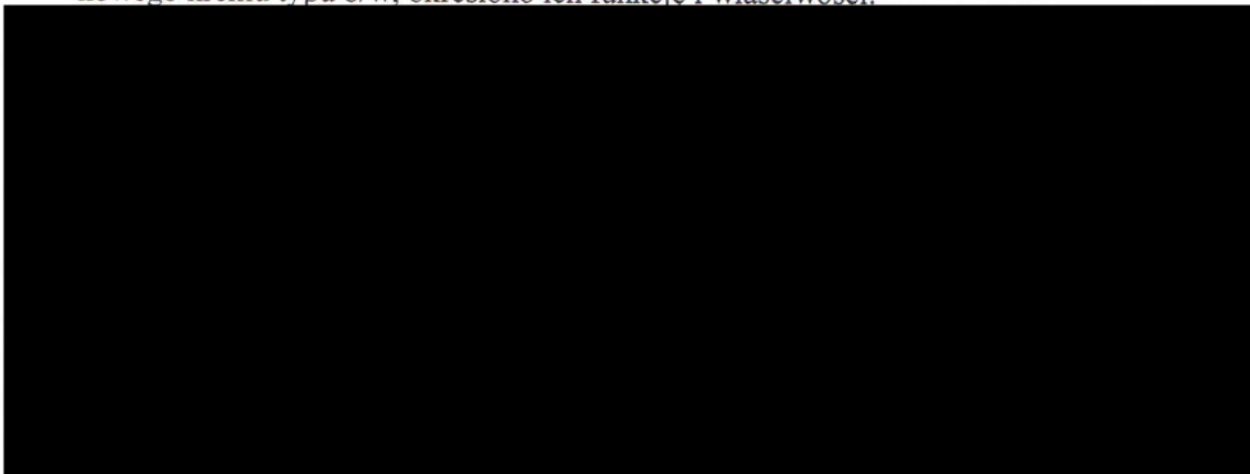
Jakie badania rozwojowe przeprowadzono dla osiągnięcia zamierzonych celów?

Dla osiągnięcia celu głównego - dojrzałości wdrożeniowej kremu z terbinafiną, zrealizowano szereg zadań badawczych, rozwojowych nad produktem leczniczym z zakresu Modułu 3 dokumentacji rejestracyjnej w formacie CTD, które są kluczowe dla zapewnienia jakości, a tym samym skuteczności i bezpieczeństwa wytworzonego przez Doktoranta produktu leczniczego.

- Doktorant dokonał wyboru odpowiedniego surowca - chlorowodoru terbinafiny jako



- W wyniku analizy dostępnych na rynku preparatów z terbinafiną wybrano odpowiednie substancje pomocnicze spośród emulgatorów, emolientów, surfaktantów, substancji konserwujących i korygujących lepkość, konsystencję i pH, jako składniki podłoża nowego kremu typu o/w, określono ich funkcje i właściwości.



- Z uwagi na typ nowego kremu o/w, o znacznej zawartości wody, w testach konserwacji oceniono optymalne stężenie środka konserwującego, konieczne dla ochrony przed namnażaniem drobnoustrojów.
- Kolejno, opracowano w szczególności procedurę wytwarzania produktu leczniczego: Terbinafina krem, 10 mg/g, o/w, z uwzględnieniem punktów krytycznych i potwierdzając prawidłowość jej przebiegu w procesie walidacji. Spełnienie wymagań jakościowych produktu udokumentowano raportem kontroli jakości.
- Celem weryfikacji jakości nowego kremu podczas miejscowej aplikacji zbadano jego parametry użytkowe: lepkość, gęstość i właściwości teksturometryczne dowodząc, iż małe zmiany stężenia składników podłoża, mogące wpływać na wymienione parametry,

3

Jednocześnie została opracowana kompletna dokumentacja rejestracyjna rozwiniętego produktu leczniczego, w międzynarodowym standardzie, z uwzględnieniem 5 modułów formatu CTD (Wspólnego Dokumentu Technicznego), celem wszczęcia czynności rejestracyjnych na drodze procedury narodowej w wyniku jej złożenia do oceny w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Słów kilka o formacie CTD w procedurze narodowej

CTD (Common Technical Document) jest międzynarodowym formatem dokumentacji rejestracyjnej, stosowanym w Unii Europejskiej, USA i Japonii, wymaganym przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz krajowe agencje regulacyjne jak Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) w Polsce. Rejestracja produktu leczniczego w procedurze narodowej, jest procesem umożliwiającym uzyskanie pozwolenia na jego dopuszczenie do obrotu w Polsce w przypadku, gdy produkt ten nie jest dopuszczony do obrotu w żadnym z państw Unii Europejskiej lub Europejskiego Porozumienia o Wolnym Handlu (EFTA)

Reasumując dokonania należy podkreślić, że Doktorant opracował skład nowego preparatu przeciwgrzybiczego i w toku przeprowadzonych badań, ocen i testów wykazał odpowiednią Jakość substancji czynnej, substancji pomocniczych i finalnie preparatu z ich udziałem w kontekście bezpiecznej farmakoterapii.

Zamierzone cele badawcze pracy zostały w pełni osiągnięte, a przedstawiony materiał badawczy jest imponujący. Dorobek Doktoranta jest znaczący biorąc pod uwagę ograniczone możliwości publikowania w przypadku prowadzenia badań dążących do opracowania know-how o znaczeniu komercyjnym (składu produktu leczniczego i technologii jego wytwarzania). Doktorant realizował doktorat wdrożeniowy, więc jego priorytetem było przeprowadzenie badań, które umożliwią wdrożenie implikacji jego działań. Na szczególną uwagę zasługują nagrody na poziomie europejskim w uznaniu ponadprzeciętnych osiągnięć w procesie harmonizacji dokumentacji rejestracyjnej w UE oraz udział i/lub prezentacja osiągnięć na licznych konferencjach branżowych i naukowych w kraju i za granicą, samokształcenie, koordynowanie prac zespołów w zakresie dokumentacji rejestracyjnej, współpraca z Głównym Inspektorem Sanitarnym i Farmaceutycznym, także Urzędem Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Przedstawiona rozprawa doktorska dotyczy ważnej problematyki jakości leku z punktu widzenia skutecznej terapii i bezpieczeństwa pacjenta. Autor ocenianej rozprawy zamierzył,



perfekcyjnie zaplanował i zrealizował obszerny program badawczy. Wykazał się profesjonalną wiedzą w zakresie opracowania dokumentacji rejestracyjnej według standardów międzynarodowych, technologii produktów leczniczych, procedur zarządzania jakością oraz koordynowania procesów rejestracyjnych.

Przedstawiona rozprawa doktorska posiada walory poznawcze i aplikacyjne, stanowi oryginalne rozwiązanie w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych w sferze gospodarczej zgodnie z programem „Doktorat Wdrożeniowy”. Opracowany przez Doktoranta nowy, generyczny produkt leczniczy z chlorowodorkiem terbinafiny w formie kremu ze szczegółową dokumentacją wdrożeniową jest dla Przedsiębiorstwa farmaceutycznego, Partnera w projekcie, innowacyjnym rozwiązaniem otwierającym ścieżki rozwoju firmy, szczególnie w zakresie nowych postaci farmaceutycznych produktów przeciwgrzybiczych z chlorowodorkiem terbinafiny. W wymiarze społecznym pacjenci otrzymają kolejny produkt leczniczy z substancją czynną o ugruntowanej pozycji leczniczej, odmienny w swojej formule, stwarzający konkurencję na rynku leków OTC.

Ocena metodologiczna pracy

Rozprawa doktorska mgr Piotra Dwieckiego stanowi obszerne, wartościowe opracowanie liczące 745 stron. Ma postać monografii w wersji drukowanej i elektronicznej w postaci nośnika pendrive. Z uwagi na formę doktoratu wdrożeniowego, układ pracy znacznie różni się od klasycznych prac promocyjnych, gdyż zawiera liczne skany dokumentacji wdrożeniowej (ok. 320 stron) i wyniki „krok-po-kroku” wszystkich etapów badań rozwojowych produktu leczniczego z obszaru Modułu 3 formatu CTD dokumentacji rejestracyjnej.

Praca składa się ze stron informacyjno-pomocniczych: tytułowej, słów wdzięczności, słów kluczowych i ekstraktu umowy wdrożeniowej, wykazu użytych skrótów i spisu treści (12 stron) i kolejno 8 rozdziałów: wstępu (3 strony), celu badań (3 strony), dokumentacji rejestracyjnej w formacie CTD – Moduł 3 (714 stron), podsumowania (8 stron), wniosków (1 strona), streszczenia w języku polskim (1 strona), streszczenia w języku angielskim (1 strona) i piśmiennictwa (3 strony). W formie załącznika przedstawiono profil i aktywność zawodowo-naukową Doktoranta.

- Układ pracy jest kompletny i stanowi logiczną spójność. Nie znaleziono poważniejszych błędów językowych z wyjątkiem drobnych literówek (załącznik)
- Tytuł rozprawy jest informacyjnie nośny i trafnie określa tematykę pracy.
- We wstępie pracy Doktorant odniósł się do problemu zakażeń grzybiczych u ludzi; czynników, które predysponują do ich wystąpienia; grzybów chorobotwórczych; leków przeciwgrzybiczych, w tym terbinafiny - jej działania i zastosowań. Wyjaśnił również korzyści płynące z wdrożenia nowego preparatu przeciwgrzybiczego.
- Doktorant stosuje metody badawcze, adekwatne do podjętej tematyki jak eksperyment, obserwację oraz nowoczesne techniki instrumentalne

- Autor zacytował 40 pozycji literaturowych stosując Vancouverski system odwołań. Piśmiennictwo zostało wyselekcjonowane odpowiednio do podjętego tematu pracy. Autor korzystał także z internetowych baz danych i opracowań monograficznych.
- *Nie mogę jedynie znaleźć odwołań w tekście dla opisów bibliograficznych 32 - 40 (chyba, że patrzę i nie widzę?)*
- *Praca zawiera liczne skany (np. dowody walidacji procesu produkcyjnego, kontroli jakości, raporty badań mikrobiologicznych); dla lepszej przejrzystości skany należało zaprezentować w kolejnym rozdziale (po literaturze), lub w załączniku „ku zadowoleniu” czytelnika, w tym recenzenta.*

Wniosek końcowy

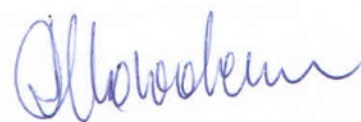
Rozprawa doktorska mgr. Piotra, Mariusza Dwieckiego jest przykładem wzorowego doktoratu wdrożeniowego. Tak obszerne i wartościowe opracowanie na poziomie doktoratu jest unikatem. Doktorant opracował technologię nowego kremu przeciwgrzybiczego i w toku badań naukowych rozwinął jego dojrzałość wdrożeniową - przedstawił pełną charakterystykę kontroli jakości w aspekcie bezpiecznej farmakoterapii.

Autor wykazał umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych, posługiwania się nowoczesną metodyką analityczną, profesjonalizmem w zakresie procedur wdrożeniowych i w zakresie opracowywania dokumentacji rejestracyjnej produktów leczniczych oraz przedstawił wyjątkową dysertację, która z pewnością przyczyni się do rozwoju branży farmaceutycznej.

Rozprawa doktorska mgr Piotra, Mariusza Dwieckiego przygotowana pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Izabeli Muszalskiej-Kolos i Pana dr n. med. Tomasza Michalaka w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu stanowi oryginalne rozwiązanie w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych w sferze gospodarczej i w pełni spełnia wymagania ustawowe stawiane rozprawom doktorskim w myśl art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce.

A zatem przedstawiam uprzejmie Wysokiej Radzie Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wniosek o dopuszczenie Pana Piotra, Mariusza Dwieckiego do kolejnych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Równocześnie, z uwagi na wysoki poziom i wyjątkowość rozprawy, potencjał wdrożeniowy oraz publikacje z zakresu tematyki doktoratu w uznanych czasopismach naukowych wnioskuję o jej wyróżnienie.



Dorota Kowalczyk