

Katowice, 5.02.2025 r.

Katedra i Zakład Chemii
i Analizy leków

Wydział Nauk Farmaceutycznych
w Sosnowcu

Śląski
Uniwersytet Medyczny
w Katowicach

ul. Jagiellońska 4
41-200 Sosnowiec
www.chemialekow.sum.edu.pl

KIEROWNIK KATEDRY
Prof. dr hab. n. farm.
Dorota Wrześniok
tel.: (+48 32) 364 16 11

SEKRETARIAT
tel.: (+48 32) 364 16 11

Ocena rozprawy doktorskiej o charakterze doktoratu wdrożeniowego pt.:

**Opracowanie składu, technologii produkcji oraz dokumentacji
chemicznej dla dwóch nowoczesnych zawiesin antacidowych,
do wdrożenia
w Przedsiębiorstwie Farmaceutycznym „Ziołolek” sp. z o.o.**

wykonanej przez

mgr farm. Marcina Janiaczyka

w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej

Kolegium Nauk Farmaceutycznych

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

pod kierunkiem:

dr hab. n. farm. Magdaleny Ogrodowczyk, prof. UMP
oraz dr n. chem. Radosława Wernera (PF Ziołolek)

Podstawa formalna wykonania recenzji: recenzent powołany uchwałą nr 43/2024 Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, w dnia 11.12.2024 r., w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne mgr farm. Marcinowi Janiaczykowi.

Ustawa Prawo farmaceutyczne definiuje produkt leczniczy jako *substancję lub mieszaninę substancji, przedstawianą jako posiadającą właściwości zapobiegania lub leczenia chorób, podawaną w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia bądź modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne czy metaboliczne [Ustawa Prawo farmaceutyczne, Rozdział 1, Przepisy Ogólne, Art. 2, pkt 32].* Definicja obejmuje wiele typów produktów leczniczych, posiadających części wspólne, określone przez specyfikę branży farmaceutycznej.



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Aut

Producenci podejmując decyzję o wprowadzeniu nowego produktu na rynek, mają do swojej dyspozycji narzędzia, które umożliwiają redukcję ryzyka nierozzerwalnie związanego z nowym wdrożeniem. Z uwagi na fakt, iż wiele zgłaszanych pomysłów jest odrzucanych na etapie wstępnej ich selekcji, istnieje zapotrzebowanie na narzędzia wspierające wczesne fazy planowania nowych produktów. Z całą pewnością odpowiedzią na potrzeby współczesnej gospodarki jest współpraca świata nauki i przemysłu, zaś wprowadzenie programu doktoratu wdrożeniowego stwarza realną możliwość tworzenia warunków do rozwoju współpracy podmiotów systemu szkolnictwa wyższego i nauki z otoczeniem społeczno-gospodarczym.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska powstała w wyniku współpracy pomiędzy Katedrą Chemii Farmaceutycznej a Przedsiębiorstwem Farmaceutycznym „Ziołolek” i jest efektem realizacji programu doktoratów wdrożeniowych, prowadzonych w ramach Szkoły Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Sok żołądkowy zawiera wydzielinę gruczołów trawiennych znajdujących się w błonie śluzowej żołądka. Jego głównym składnikiem jest kwas solny oraz pepsynogen, ulegający aktywacji do pepsyny pod wpływem niskiego pH. Dzięki tym substancjom możliwe jest trawienie pokarmów, zwłaszcza białek. Niekiedy jednak dochodzi do nadmiernej produkcji soku żołądkowego, w tym kwasu solnego, co objawia się dolegliwościami opisywanymi przez pacjentów jako uczucie zgagi, nudności, pieczenie oraz bólu w nadbrzuszu i klatce piersiowej.

Już w starożytności zauważono korzystny wpływ niektórych ziół i składników żywności oraz niektórych związków chemicznych na łagodzenie dolegliwości obejmujących górny odcinek przewodu pokarmowego. Wiązało się to przede wszystkim z neutralizacją kwasu solnego, jak również unieczynnieniu innych składników soku żołądkowego, takich jak pepsyna. Wykazano, że alkalizacja treści żołądka korzystnie wpływa na przebieg chorób związanych z wydzielaniem kwasu solnego np. choroby wrzodowej, choroby refluksowej przełyku, czy niektórych rodzajów dyspepsji. Kolejnym korzystnym działaniem środków alkalizujących jest zdolność absorbowania kwasów żółciowych oraz zwiększenie warstwy ochronnej śluzu. Zaburzenie równowagi między składnikami soku żołądkowego – przede wszystkim kwasem solnym i pepsyną, a ochronnym działaniem śluzu jest przyczyną rozwoju wielu schorzeń przełyku, żołądka i dwunastnicy.

Leki zobojętniające (antacida) stosowane najczęściej pomocniczo w przebiegu farmakoterapii choroby wrzodowej oraz choroby refluksowej przełyku, opierają swoje działanie częściowo na zobojętnianiu wytwarzanego w żołądku kwasu solnego, a częściowo na hamowaniu aktywności enzymu proteolitycznego – pepsyny. Działają one jedynie objawowo i wspomagająco, przy czym należy pamiętać, iż poprzez zmianę pH środki zobojętniające wpływają na wchłanianie niektórych leków, a także substancji odżywczych. Nie mniej jednak preparaty zawierające środki zobojętniające kwas solny w żołądku to grupa produktów, które są zazwyczaj pierwszym wyborem w samodzielnym leczeniu objawów niestrawności, problemów żołądkowych oraz nadkwaśności, po które pacjenci sięgają często, biorąc pod uwagę ich dostępność „bez recepty” zarówno w aptekach, jak i poza nimi.

W związku z powyższym, problematykę podjętą przez mgr Marcina Janiaczyka, należy zaliczyć do aktualnych i w pełni uzasadnionych, a wybór tematu uważam za ciekawy w aspekcie zainteresowań współczesnej farmacji. Definicja „*nowego produktu leczniczego*” obejmuje nie tylko całkowicie nowe produkty o wysokim stopniu innowacyjności, ale może również dotyczyć produktów modyfikowanych, zgodnie z tendencją przyjmowania przez produkty coraz większej liczby nowych cech i/lub elementów użyteczności poprzez np.: modyfikację składu. Praca doktorska Pana magistra Marcina Janiaczyka obejmuje 203 strony tekstu wraz z piśmiennictwem i została przygotowana w formie pracy technologicznej, która przedstawia całokształt działań związanych z opracowaniem składu, technologii produkcji oraz dokumentacji chemicznej dla dwóch zawiesin antacidowych. Przyjęty układ pracy nie budzi zastrzeżeń – uważam, że zachowano właściwe proporcje między poszczególnymi rozdziałami.

Tytuł dysertacji został właściwie sformułowany i w pełni odzwierciedla nadrzędny cel przeprowadzonych prac. Szczegółowy opis strategii poszukiwania rozwiązań technologicznych i surowcowych, poprzedzony rzetelną analizą składów konkurencyjnych produktów dostępnych na rynku krajowym i rynkach zagranicznych, zasługuje na szczególne uznanie. Przedstawione we *Wstępie* zagadnienia świadczą o dużej wiedzy i starannym przygotowaniu Pana Magistra do podjęcia badań, będących podstawą Jego pracy doktorskiej, a także stanowią dobre wprowadzenie do postawionego nadrzędnego celu badań, który został podzielony na szczegółowe cele, dotyczące opracowania składów dwóch różnych zawiesin:

- i/ Pierwszym celem pracy było opracowanie nowej wersji zawiesiny o działaniu antacidowym, która wyeliminuje obecne problemy związane z jej składem oraz procesem produkcji, a także spełni współczesne wymagania zdrowotne i technologiczne. Materiał wyjściowy stanowił zarejestrowany produkt leczniczy *Gelatum Aluminium Phosphorici* zawierający jako substancję czynną - 4,5 g fosforanu glinu (Aluminii phosphas) w 100 g produktu (skład został opracowany w 1963 roku).
- ii/ Drugim celem było opracowanie składu zawiesiny opartej na nowej substancji czynnej – to innowacja produktowa, wprowadzająca nową substancję czynną – magaldrat - która oferuje korzystniejsze działanie terapeutyczne.

Założeniem dodatkowym była możliwość: i/ zastosowania dla opracowanych produktów częściowo tych samych substancji pomocniczych i opakowań oraz ii/ produkcji na tych samych urządzeniach oraz pakowania na tej samej linii pakującej.

Realizacja tak postawionych celów szczegółowych wymagała wykonania dwóch rodzajów zadań, tj. zadań badawczych oraz zadań wdrożeniowych.

W ramach realizacji zadań badawczych przeprowadzono: i/ modyfikację składu aktualnie produkowanej zawiesiny *Gelatum Aluminium Phosphorici* poprzez opracowanie wersji składu uwzględniającą: a/ eliminację cukru i benzoesanu sodu, a także b/ zawierającą mniejsze ilości substancji konserwujących oraz ii/ opracowanie i optymalizację składu nowej zawiesiny

z magaldratem - solą hydroksysiarczanu glinowo-magnezowego, niewchłanianym środkiem zobojętniającym kwas o cechach nowoczesnej substancji antacidowej.

W kolejnej części prac eksperymentalnych przeprowadzono: i/ badania skuteczności ochrony przeciwdrobnoustrojowej, zawartości substancji czynnej oraz substancji konserwujących, a także ii/ badania stabilności długoterminowej.

Realizacja zadań wdrożeniowych obejmowała: i/ produkcję serii pilotażowej w warunkach przemysłowych, zgodnie z opracowanym składem i technologią produkcji oraz ii/ przygotowanie dokumentacji chemicznej wymaganej do procesu rejestracyjnego.

Istotnym elementem rozprawy jest ponadto wskazanie propozycji dalszych prac rozwojowych obecnej na rynku aktualnie zawiesiny *Gelatum Aluminium Phosphorici* ukierunkowane na zwiększenie konkurencyjności i dostosowanie do zmieniających się potrzeb rynku, takie jak: i/ pakowanie w saszetki z pojedynczą dawką leku, ii/ optymalizacja składu substancji zagęszczających, iii/ nowe warianty smakowe oraz iv/ rozszerzenie składu o dodatkowe substancje czynne.

Propozycje rozwoju produktowego przedstawiono również w przypadku zawiesiny z magaldratem, które poza pakowaniem w jednorazowe saszetki i optymalizacją układu konserwantów, obejmowały także połączenie magaldratu z: i/ simetikonem lub ii/ famotydyną.

W tym miejscu chciałabym prosić o przedyskutowanie w czasie obrony pracy doktorskiej aspektu proponowanych prac nad rozwojem obu opracowanych propozycji produktowych i omówienie wraz z uzasadnieniem: i/ zastosowania układu wieloskładnikowych substancji czynnych (z zastosowaniem API wskazanych w pracy - wodorotlenek magnezu, simetikon, famotydyna) oraz ii/ ewentualnych innych substancji jakie mogłyby być wykorzystane w celu rozszerzenia składu produktu.

Podsumowując eksperymentalną część przeprowadzonych badań należy podkreślić, iż przedstawione w prezentowanej rozprawie doktorskiej wyniki dokumentują:

i/ opracowanie nowej wersji zawiesiny *Gelatum Aluminium Phosphorici* bez cukru, która spełnia współczesne wymagania jakościowe i technologiczne. Nowa formuła, dzięki wprowadzonym zmianom, ma potencjał, by z czasem zastąpić dotychczasową wersję, oferując pacjentom produkt o lepszych parametrach użytkowych i terapeutycznych;

ii/ opracowanie składu zawiesiny opartej na nowej substancji czynnej - magaldracie, stanowiącej innowację produktową. Dobór odpowiednich substancji pomocniczych oraz określenie zakresów stężeń kluczowych składników pozwoliły na uzyskanie produktu o odpowiedniej jakości i właściwościach organoleptycznych. Otrzymany produkt charakteryzuje się brakiem sacharozy, jednorodnością oraz stabilnością, co spełnia potrzeby pacjentów.

W literaturze można znaleźć sporo opracowań na temat tego, w jaki sposób przebiegają procesy decyzyjne. W ujęciu behawioralnym jest to proces biochemiczny, natomiast w zarządzaniu projektem – jest on oparty na analizie, wiedzy, doświadczeniu i logicznym myśleniu.

Definicje określające pojęcia decyzji wskazują jasno, że służą one dokonywaniu optymalnych wyborów. Niezależnie od rodzaju decyzji i jej znaczenia, kluczowym czynnikiem decydującym o trafności i słuszności ostatecznego wyboru jest rozpoznanie, czyli zbiór dostępnych informacji

przed podjęciem decyzji oraz – być może nawet ważniejsza niż ich ilość – jakość tych informacji. Im bardziej kompletny i prawdziwy jest obraz rzeczywistości oraz możliwych konsekwencji rozważanej decyzji, tym większa szansa, że dokonany wybór będzie optymalny. Zasadniczo w procesie decyzyjnym można wyróżnić następujące etapy: i/ rozpoznanie i określenie problemu, ii/ analiza problemu, iii/ identyfikacja dostępnych opcji, scenariuszy działania, rozwiązań oraz iv/ wybór najlepszej opcji.

W tym kontekście niewątpliwie na uwagę zasługuje rzetelnie przedstawiony tok postępowania Autora który wykazuje iż, każdy z kolejnych etapów rozprawy doktorskiej jest konsekwentnie przemyślany i logicznie zaplanowany z uwzględnieniem dostępnej wiedzy. Opracowanie nowej wersji zawiesiny *Gelatum Aluminium Phosphorici*, jak i innowacyjnej propozycji zawiesiny antacidowej zawierającej magaldrat zostało poprzedzone: i/ analizą aktualnych problemów, ii/ zdefiniowaniem kluczowych obszarów wymagających modyfikacji oraz iii/ sformułowaniem założeń, które stanowiły bazę do opracowania wersji produktu.

Praca doktorska Pana mgr Marcina Janiaczyka zawiera 81 tabel i 23 ryciny, które zostały opracowane w sposób czytelny i prawidłowo opisane. Cytowane przez Doktoranta 37 pozycje piśmiennictwa, z czego 15/37 (czyli 41 %) stanowią artykuły naukowe obejmujące ostatnie 10 lat, są właściwie dobrane i odzwierciedlają aktualny stan wiedzy w obrębie omawianego problemu. W większości Doktorant odwołuje się do literatury zagranicznej, ale w bibliografii swoje miejsce znalazła także praca autorstwa Pana Magistra i Pani Promotor dotycząca znaczenia leków zobojętniających kwas solny w farmakoterapii, opublikowana na łamach czasopisma *Farmacja Polska* (Janiaczyk M., Ogrodowczyk M. Znaczenie leków zobojętniających w chorobach związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego. *Farmacja Polska*. 2021, T. 77, nr 7, s. 425-434.) Autor posługuje się fachowym słownictwem, co świadczy o dobrej orientacji w badanej dziedzinie. Z dużą satysfakcją pragnę też podkreślić, że treść pracy napisana jest starannie i utrzymana w logicznej sekwencji. Styl sformułowań jest poprawny naukowo, a tekst komunikatywny.

Reasumując, przedłożona do oceny rozprawa doktorska zawiera elementy nowości naukowej oraz jest dobrze zaplanowanym i zrealizowanym rozwiązaniem problemu natury wdrożeniowej, o realnym potencjale aplikacyjnym. Uzyskane przez Doktoranta wyniki są zaprezentowane w rzetelny sposób, a ponadto Pan Magister wskazuje potencjalne kierunki dalszych możliwości rozwoju opracowanych produktów antacidowych. Przygotowując rozprawę Doktorant dowiódł, że potrafi umiejętnie planować i samodzielnie realizować badania, doskonale łącząc aspekt naukowy z praktycznym.

Wniosek końcowy

Oceniając pozytywnie, pod względem zarówno formalnym jak i merytorycznym, rozprawę doktorską autorstwa Pana mgr farm. Marcina Janiaczyka pt. „Opracowanie składu, technologii produkcji oraz dokumentacji chemicznej dla dwóch nowoczesnych zawiesin antacidowych, do wdrożenia w Przedsiębiorstwie Farmaceutycznym „Ziołolek” sp. z o.o.”, uważam za odpowiadającą wymogom ustawowym, stawianym rozprawom na stopień doktora dziedzinie nauk medycznych

i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2022 poz. 574 ze zm.) i z pełnym przekonaniem wnoszę do Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, o jej przyjęcie i dopuszczenie Pana mgr farm. Marcina Janiaczyka, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK

Katedry i Zakładu Chemii i Analizy Leków
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. farm. Dorota Wrześniak