

Prof. Marek Wesółowski
Katedra i Zakład Chemii Analitycznej
Gdański Uniwersytet Medyczny

Recenzja

pracy doktorskiej mgra farm. Piotra Mariusza Dwieckiego nt. *Opracowanie składu przeciwgrzybiczego produktu leczniczego z chlorowodorkiem terbinafiny w postaci kremu o/w*, wykonanej w Przedsiębiorstwie Farmaceutycznym „ZIOŁOLEK” sp. z o.o. w Poznaniu we współpracy z Katedrą i Zakładem Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Promotor rozprawy: prof. dr hab. n. farm. Izabela Muszalska-Kolos
Promotor pomocniczy: dr n. med. Tomasz Kajetan Michalak

Ludzie stosują leki od czasów prehistorycznych. Początkowo, do łagodzenia bólu lub objawów chorobowych stosowano rośliny. Później nauczono się izolować i oczyszczać substancje naturalne występujące w roślinach, a nawet je syntezować. Do znaczącego postępu w rozwoju leku przyczyniła się dopiero synteza substancji organicznych. Fakt, że można je uzyskać nie tylko od organizmów żywych, doprowadził do powstania nowych substancji leczniczych, w tym również takich, które nie występowały wcześniej w przyrodzie. Te nowe leki znacząco wpłynęły na rozwój medycyny.

Aktualnie, leki definiuje się jako substancje lub mieszaniny substancji, przeznaczone do stosowania w diagnostyce, profilaktyce, leczeniu lub łagodzeniu objawów chorób u ludzi. Postęp w technologii farmaceutycznej i duży wybór substancji pomocniczych spowodował, że można przygotować postać dawkowania zapewniającą najbardziej skuteczne działanie leku. Najczęściej leki podawane są drogą doustną – szacuje się, że około 86 % wszystkich leków jest podawanych właśnie tą drogą. Biorąc pod uwagę inne sposoby przyjmowania leków, produkty lecznicze mogą mieć również postać maści, kremów, iniekcji czy kropli.

W powyższym kontekście, podjęcie przez mgra Piotra Dwieckiego prac badawczo-rozwojowych związanych z wprowadzeniem do lecznictwa nowego produktu generycznego o aktywności przeciwgrzybiczej, znajduje pełne uzasadnienie. Wychodzi naprzeciw potrzebie zapewnienia pacjentom cierpiącym z powodu różnego typu grzybic, możliwie szerokiej oferty różnych form leków, odznaczających się wysoką jakością, skutecznością i bezpieczeństwem

działania, a ponadto, konkurencyjnych cenowo do drogich leków oryginalnych.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska różni się w zasadniczo od ogólnie przyjętego standardu przedstawiania wyników badań naukowych w tego typu opracowaniach, ale różnica ta wynika z faktu, że pracę doktorską wykonano w formie doktoratu wdrożeniowego. Z tego powodu, opracowanie szczegółowej dokumentacji z przeprowadzonych badań podlega stosownym regulacjom prawnym. Z formalnego punktu widzenia, rozprawa doktorska obejmuje 746 stron, w tym 310 tabel i 144 ryciny. Należy ponadto zaznaczyć, że w efekcie użycia przez Doktoranta pojedynczej interlinii, strona doktoratu zawiera znacznie więcej tekstu (ponad 40 wierszy), niż strona standardowa (około 32 wierszy).

Właściwą treść rozprawy poprzedza strona tytułowa, podziękowania, słowa kluczowe, wykaz użytych skrótów oraz szczegółowy spis treści obejmujący prawie 7 stron. W tej części dysertacji zamieszczono również informację, że doktorat będzie realizowany w ramach umowy o współpracy w zakresie prowadzenia doktoratu wdrożeniowego pomiędzy Doktorantem, Przedsiębiorstwem Farmaceutycznym „Ziołolek” w Poznaniu i Uniwersytetem Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, w ramach środków finansowych z MNiSW.

Zasadnicza część dysertacji doktorskiej składa się z 8 kolejnych rozdziałów, w tym *Wstęp*, *Cel badań/wymogi wdrożenia/rejestracji*, *Dokumentacja rejestracyjna w formacie CTD – Moduł 3 „Jakość”*, *Podsumowanie*, *Wnioski* oraz *Piśmiennictwo*. Istotnym elementem pracy doktorskiej są także zwarte, jednostronicowe streszczenia, w języku polskim i angielskim. Pisząc ten bardzo ważny fragment każdej pracy naukowej, mgr Piotr Dwiecki wykazał się umiejętnością zawarcia w krótkim tekście najważniejszych osiągnięć własnych, wieloletnich

Realizację zasadniczego celu pracy doktorskiej mgr Piotr Dwiecki poprzedził liczącym 3 strony opracowaniem teoretycznym, w którym w zwięzły sposób przedstawił charakterystykę infekcji grzybiczych. Zwrócił uwagę na podyktowaną praktyką kliniczną podział grzybów chorobotwórczych na dermatofity, grzyby drożdżopodobne i pleśniowe oraz wskazał obszary ciała ludzkiego przez nie atakowane. We *Wstępie* znalazła się także krótka charakterystyka chlorowodorku terbinafiny, aktywnej substancji farmaceutycznej o ugruntowanej aktywności przeciwgrzybiczej. Doktorant zwrócił uwagę na mechanizm działania oraz wskazał na szerokie spektrum aktywności grzybobójczej tej substancji. Uwagę poświęcił również formom leku, w

jakich podawany jest chlorowodorek terbinafiny oraz sposobom ich aplikacji (doustna lub miejscowa), a ponadto omówił produkty lecznicze z chlorowodorkiem terbinafiny dostępne na polskim rynku farmaceutycznym. Wskazał, że 21 produktów to kremy, żel, aerozole (roztwory) i tabletki. Ten rozdział wskazuje, że omawiając poszczególne kwestie związane z tematem pracy doktorskiej, Doktorant wykazał się dobrym zrozumieniem problematyki, jaką będzie się zajmował realizując cel badań.

Należy również nadmienić, że zagadnienia związane z tematem pracy doktorskiej mgr Piotr Dwiecki przedstawił szerzej w 2 artykułach opartych na przeglądach literaturowych. Jeden opublikował w *Farmacji Polskiej* w 2021 r. (P.M. Dwiecki, T. Michalak, I. Muszalska-Kolos, Zastosowanie oraz mechanizm działania terbinafiny na tle innych leków przeciwgrzybiczych stosowanych w farmakoterapii kandydoz, doi: 10.32383/farmpol/138768, punktacja MNiSW = 70), natomiast drugi w *Journal of Molecular Structure* w 2022 r. (P.M. Dwiecki, T.K. Michalak, I. Muszalska-Kolos, Assessment of the properties of terbinafine hydrochloride and the search route for antifungal agents, doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132225, IF = 3,800, punktacja MNiSW = 70). W ostatnim artykule zwrócił uwagę na problematykę poszukiwań nowych leków ograniczających infekcje grzybicze, w tym opartych na chemicznej strukturze terbinafiny. Doktorant jest pierwszym autorem obu publikacji, co wskazuje na Jego wiodący udział w przygotowaniu artykułów. Publikacja pracy przeglądowej związanej z doktoratem w recenzowanym, międzynarodowym czasopiśmie, świadczy o dużym zainteresowaniu świata nauki tym tematem.

Cel pracy doktorskiej został sformułowany jasno i logicznie. Polega na opracowaniu receptury i sposobu wytwarzania kremu przeciwgrzybiczego typu o/w z chlorowodorkiem terbinafiny jako substancją czynną. Podjęcie badań w tym kierunku uzasadnia dodatkowo fakt, że wprowadzenie do obrotu kolejnego produktu leczniczego o aktywności przeciwgrzybiczej jest szczególnie korzystne dla pacjentów, ponieważ poprawia bezpieczeństwo lekowe pacjenta, zwiększa dostępność terapii oraz obniża jej koszty. W celu pracy brak jednak uzasadnienia, czym się kierował Doktorant wybierając do opracowania nowego preparatu terbinafinę, a nie którąkolwiek inną, równie silnie działającą substancję czynną, np. klotrymazol, flukonazol czy itraconazol.

Wyniki badań zrealizowanych przez mgra Piotra Dwieckiego zostały zamieszczone w obszernym, liczącym 714 stron rozdziale *Dokumentacja rejestracyjna w formie CTD – Moduł 3 „Jakość”*. Rozdział ten jest jednocześnie jedną z 5 części dokumentacji rejestracyjnej w formie CTD (*Common Technical Document*), opracowanej zgodnie z Rozporządzeniem

Ministra Zdrowia z 18 kwietnia 2014 r. w sprawie szczegółowego sposobu przedstawiania dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Rozdział zatytułowany jest jako – 3.2.P.2. *Ogólne badania rozwojowe nad produktem leczniczym*, i składa się z 9 kolejnych podrozdziałów. Ilustrują one bardzo duży zakres badań wykonanych przez Doktoranta w związku z przygotowaniem do wdrożenia do produkcji nowego produktu leczniczego TERBINAFINA krem, 10 mg/g.

Pierwszy podrozdział, 3.2.P.2.1. *Składniki produktu leczniczego*, przedstawia badania i ich wyniki, jakie uzyskał mgr Piotr Dwiecki zajmując się chlorowodorkiem terbinafiny oraz substancjami pomocniczymi. Jakości surowca wykorzystanego w badaniach rozwojowych i



produktu leczniczego TERBINAFINA krem, 10 mg/g.

Badania przedstawione w kolejnych podrozdziałach – 3.2.P.2.2. *Produkt leczniczy*, 3.2.P.2.3. *Badania rozwojowe dotyczące procesu wytwarzania*, 3.2.P.2.4. *Opakowanie bezpośrednie i system jego zamknięcia* oraz 3.2.P.2.5. *Charakterystyka mikrobiologiczna*, doprowadziły do opracowania ostatecznego składu produktu leczniczego TERBINAFINA krem, 10 mg/g oraz określenia jego właściwości fizykochemicznych i mikrobiologicznych. Mgr

Staphylococcus aureus i *Pseudomonas aeruginosa*.

Bardzo ważnym elementem każdego procesu wytwarzania preparatu farmaceutycznego jest opracowanie i walidacja procedur analitycznych, zdolnych do oceny zawartości aktywnych składników oraz kontroli składu, czystości i trwałości preparatu. Doktorant przeprowadził odpowiednie badania, które przedstawił w podrozdziale 3.2.P.2.6. *Rozwój metod analitycznych badania zawartości chlorowodorku terbinafiny i alkoholu benzyłowego*, najobszerniejszym w całej dysertacji, łącznie 372 strony. Ostatecznym efektem prac analitycznych było opracowanie

Ostatnie podrozdziały doktoratu wdrożeniowego – 3.2.P.2.7. *Badanie wielkości cząstek*, 3.2.P.2.8. *Zgodność* i 3.2.P.2.9. *Trwałość*, zawierają pozostałe badania wymagane w procesie

dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego. Zastanawia podrozdział 3.2.P.2.8. *Zgodność*, stanowiący jedno zdanie informujące, że wszystkie składniki pomocnicze, jak i opakowanie bezpośrednie produktu wykazują zgodność z substancją czynną chlorowodorkiem terbinafiny, nie podając przy tym żadnych wyników badań. Z kolei badania trwałości serii laboratoryjno-wdrożeniowych i pilotażowych produktu TERBINAFINA krem, 10 mg/g w warunkach testu przyspieszonego starzenia zakończyły się wynikiem pozytywnym, potwierdzając 2-letni okres ważności gotowego produktu.

Na podstawie zamieszczonego w rozprawie doktorskiej materiału faktograficznego, obejmującego wyniki zrealizowanych badań wraz z ich dobrze opracowanym podsumowaniem i wnioskami, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, polegającego na opracowaniu receptury oraz opracowaniu procesu wytwarzania serii pilotażowych generycznego produktu leczniczego TERBINAFINA krem, 10 mg/g. Wszystkie zrealizowane w ramach doktoratu wdrożeniowe prace badawcze zostały dobrze zaplanowane, wykonane, a uzyskane wyniki poprawnie zinterpretowane. Jest to gwarantem wysokiej jakości opracowanego kremu oraz skuteczności i bezpieczeństwa jego stosowania. Wytworzenie produktu leczniczego TERBINAFINA krem, 10 mg/g ma bardzo duże znaczenie praktyczne, ponieważ zwiększa ofertę leków przeciwgrzybiczych na polskim rynku farmaceutycznym, a ponadto, konkuruje cenowo z drogimi lekami oryginalnymi.

Całości pracy doktorskiej dopełnia zamieszczone na końcu rozprawy *Piśmiennictwo*. Obejmuje ono 40 pozycji z pełnymi tytułami cytowanych prac, przy czym ponad połowa cytowanych artykułów została opublikowana w ostatnich 10 latach. Podkreśla to aktualność zebranego piśmiennictwa, które obejmuje angielskojęzyczne monografie i oryginalne artykuły, podręczniki akademickie, akty prawne i odniesienia do stron internetowych. Osiem najstarszych pozycji pochodzi z lat 90' ubiegłego wieku i traktuje o podstawach dermatologii i aktywności terbinafiny i innych substancji przeciwgrzybiczych. Cytowane piśmiennictwo przekonuje, że mgr Piotr Dwiecki należycie rozpoznał problematykę badawczą, którą będzie zajmowała się w trakcie realizacji doktoratu wdrożeniowego. Potwierdza też dobre przygotowanie teoretyczne Doktoranta do prowadzenia prac doświadczalnych w tym zakresie i dobrze rokuję odnośnie poprawnej interpretacji uzyskanych danych i ich krytycznej dyskusji.

Pod względem redakcyjnym praca doktorska została przedstawiona właściwie. Układ pracy jest przejrzysty i logiczny, a rozmieszczenie tabel i rycin prawidłowe. Spotkać można jedynie niefortunne zwroty i drobne błędy edytorskie. Z obowiązku Recenzenta wymienię niektóre z nich. Na str. 13, w pierwszym zdaniu ostatniego akapitu, zamiast „Terbinafiny

hydrochlorowoderek” powinno być „Terbinafiny chlorowoderek”; na str. 14, powinno być „8 produktów w postaci tabletek” w miejsce „7 produktów w postaci tabletek”; na str. 24, w

strony merytorycznej i redakcyjnej pracy.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że praca doktorska autorstwa mgra farm. Piotra M. Dwieckiego pt. *Opracowanie składu przeciwgrzybiczego produktu leczniczego z chlorowodorkiem terbinafiny w postaci kremu o/w*, zrealizowana w formie doktoratu wdrożeniowego, spełnia warunki formalne i merytoryczne stawiane rozprawom doktorskim w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r., Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.). W związku z tym wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgra Piotra M. Dwieckiego do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, proponuję wyróżnić doktorat mgra farm. Piotra Dwieckiego. Doktorant zrealizował doktorat wdrożeniowy, który jest szczególnym rodzajem doktoratu prowadzącym do transferu technologii z laboratorium naukowego do przemysłu farmaceutycznego, co nie jest często podejmowaną problematyką. Doktorat reprezentuje wysoki poziom merytoryczny. Realizując koncepcję doktoratu oraz plan prac badawczo-wdrożeniowych, Doktorant wykazał się bardzo dobrą wiedzą teoretyczną i praktyczną, obejmującą nie tylko problematykę szerokiego zakresu badań naukowych substancji i produktów leczniczych, ale też zagadnień niezbędnych w procesie rejestracji produktów leczniczych w Polsce. Przedstawiony w pracy doktorskiej materiał badawczy dokumentuje wyróżniające się walory naukowe i aplikacyjne podjętego zagadnienia, polegające także na tym, że wyniki badań zrealizowanych w ramach tego doktoratu zostaną bezpośrednio wdrożone do praktyki przemysłowej.

Gdańsk, dnia 25 kwietnia 2025 r.