



Bydgoszcz 30.01.2025 r.

## Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr farm. Marcina Janiaczyka

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

wykonanej pod kierunkiem promotora *Pani dr hab. n. farm. Magdaleny Ogrodowczyk, prof. UMP* oraz promotora pomocniczego *Pana dr n. chem. Radosława Werner (PF Ziołolek)*.

Stworzenie odpowiednich warunków wspomagających współpracę uczelni wyższych z podmiotami gospodarczymi jest niezwykle istotne dla obydwu stron. Uczelnie powinny dopasowywać oferty kształcenia do realnych potrzeb różnych sektorów gospodarki. Przykładem takiej współpracy jest powyższa rozprawa doktorska zrealizowana w ramach programu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego „Doktorat wdrożeniowy” wspólnie z Katedrą i Zakładem Chemii Farmaceutycznej, Kolegium Nauk Farmaceutycznych, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu a Przedsiębiorstwem Farmaceutycznym „Ziołolek” sp z o.o. w Poznaniu.

Praca doktorska została przygotowana w formie pracy technologicznej co jest zgodne z art. 187 Ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce z dnia 20 lipca 2018 r. Załączona umowa trójstronna zawiera klauzulę zachowania poufności i tajemnicy przedsiębiorstwa. Praca dotyczy modyfikacji i opracowania dwóch produktów leczniczych typu *antacida*, których mechanizm działania polega na miejscowym zobojętnianiu kwasu solnego i podniesieniu pH w żołądku. W konsekwencji łagodzą one ból i podrażnienie w chorobie wrzodowej i nadkwaśności.

Cel pracy został podzielony na 2 etapy dotyczące opracowania składu dwóch różnych produktów leczniczych:

- 1) Modyfikacja składu produktu leczniczego - zawiesiny Gelatum Aluminium Phosphorici będącego w ofercie handlowej przedsiębiorstwa PF Ziołolek sp. z o.o. pod kątem spełnienia aktualnych zdrowotnych i rynkowych



- 2) Opracowanie składu nowego produktu leczniczego – zawiesiny zawierającej substancję czynną magaldrat

Zgodnie z posiadanymi certyfikatami Przedsiębiorstwa Farmaceutycznego Ziolołek sp z o.o. wdrożenie zmodyfikowanego i nowego produktu odbywa się zgodnie z procedurą projektowania, wdrożeń i rozwoju produktów. Każdy z powyższych celów realizowany był w ramach opisanych zadań badawczych oraz wdrożeniowych. W przypadku zawiesiny Gelatum Aluminium Phosphorici doktorant wraz z zespołem dokonał analizy produktu pod kątem rozwiązania problemu technologicznego. Analiza objęła również szczegółowy przegląd produktów dostępnych na rynku, w tym również zagranicznych. Na podstawie zebranych danych opracowano założenia dla nowej zawiesiny a w konsekwencji zaproponowano modyfikację składu obecnego produktu biorąc pod uwagę redukcję substancji konserwujących oraz eliminację benzoesu sodu i cukru (sacharozy). Jest to słuszna decyzja, gdyż obecne trendy a przede wszystkim zalecenia zdrowotne wręcz wymuszają od producentów zmianę obecnych receptur m. in. leków właśnie pod kątem substancji pomocniczych, szczególnie w przypadku długotrwałego stosowania leku. Proponowany produkt leczniczy o nowym składzie ma sprostać powyższym założeniom co potencjalnie ma wpłynąć na większy udział przedsiębiorstwa w obszarze leków z grupy *antacida*. Dodatkowo, redukcja cukru, benzoesu sodu oraz mieszaniny hydroksybenzoesanów uprości proces technologiczny oraz obniży koszty produkcji. Oprócz redukcji energii (podgrzewanie) oraz czasu wytwarzania skróci się również końcowa kontrola jakości substancji pomocniczych, gdyż zaproponowana formuła zawiesiny zakłada zastosowanie prostszego w badaniach układu konserwującego.

Optymalizacja składu i technologii produkcji jest kluczowa dla poprawy konkurencyjności. Doktorant w ramach prac badawczych przeanalizował w skali laboratoryjnej różny skład substancji pomocniczych w kolejności przede wszystkim gwarantujących wysoką stabilność zawiesiny a następnie substancji słodzących i konserwujących zachowując substancję czynną fosforan glinu ale o wyższym stężeniu [REDACTED]. Nie bez znaczenia doktorant skupił się od samego początku na trwałości zawiesiny, gdyż wcześniejsza analiza produktu wykazała liczne zgłoszenia osób dotyczące rozwarstwiania się zawiesiny. Analizując ten etap pracy nasuwają się następujące pytania:

- 1) Analizując tabelę nr 8 str 48 największą trwałość (6 miesięcy) w badaniach laboratoryjnych pod kątem rozwarstwienia się zawiesiny fosforanu glinu wykazał skład nr 7,8,10, i 11. W przypadku składu nr 5 i 6 dodatek gumy ksantonowej jako substancji zawieszającej gwarantował trwałość w okresie ok 16 dni. Jak należy rozumieć zdanie na str 51 „...guma ksantan zapewnia jednorodność substancji w całej objętości nawet po roku przechowywania bez mieszania.”?
- 2) W ramach prac rozwojowych przeprowadzono badania nad doborem odpowiednich substancji smakowych. W jaki sposób przeprowadzono odpowiedni dobór ww. substancji? Na czym mają polegać testy smakowe w profesjonalnym laboratorium opisane na str 56?

Doktorant wraz z zespołem w wyniku badań laboratoryjnych finalnie opracował dwa warianty składu zawiesiny różniących się użytymi substancjami konserwującymi. Składy te



spełniają wymagania założone w Farmakopei Polskiej wyd. XII dla ww. postaci leku i gwarantują większą szansę w przypadku wyeliminowania jednego ze składów w dalszych pracach rozwojowych. Takie podejście wymusiło konieczność opracowania dwóch odrębnych technologii produkcji oraz prowadzenia podwójnych badań dla obu wariantów. Następnie w ramach transferu technologii przeprowadzono przeniesienie metody wytwarzania z laboratorium do skali półtechnicznej a w dalszym etapie wykonano serie pilotażowe celem potwierdzenia efektywności zrealizowanych prac w warunkach produkcyjnych równolegle dla dwóch receptur zawierających różne układy konserwujące (parabeny i sorbinian). Z opisu realizacji prac rozwojowych proszę o wyjaśnienie poniższych uwag:

- 3) W celu oceny składu zawiesiny i opracowania części chemicznej dokumentacji, przeprowadzono m.in. kontrolę jakości. Skąd wynikają różnice analitycznej długości fali 264 nm oraz 260 nm dla tej samej substancji – sorbinianu potasu przy oznaczeniu chromatograficznym HPLC (str 104 i 105)?
- 4) Skąd wynika rozbieżność stężenia sorbinianu potasu [REDACTED] w przedstawionej specyfikacji (tabela 36)?

W wyniku powyższych działań opracowano skład nowej zawiesiny, który spełnia wszystkie założone kryteria: jednorodność, stabilność, odpowiedni smak oraz czystość mikrobiologiczną produktu. Ponieważ opis pracy wdrożeniowej kończy się na wynikach badań serii po 18 miesiącach (koniec sierpnia 2024r.) a produkt w czasie złożenia rozprawy doktorskiej znajdował się w badaniach stabilności długoterminowej (24-miesiące) proszę o informację:

- 5) Czy uzyskanie końcowych badań stabilności (24 miesiące) serii pilotażowych (listopad 2024r.) podczas przeprowadzonych prób wdrożeniowych potwierdzają stabilność chemiczną oraz mikrobiologiczną produktu?

Reasumując, pierwszy cel przedstawionej pracy - modyfikacja składu produktu leczniczego - zawiesiny Gelatum Aluminium Phosphorici została zrealizowana przez doktoranta wraz zespołem w formie przeprowadzonych prac rozwojowych oraz początkowych etapów prac wdrożeniowych. Efektem tych prac było opracowanie dokumentacji technologicznej w formie Instrukcji Technologicznej oraz Raportu Serii. Z uwagi na poufność informacji przedsiębiorstwa, część efektów została przedstawiona w formie opisowej, zgodnie z obowiązującymi regulacjami w zakresie ochrony wrażliwych danych. Z punktu widzenia przedsiębiorstwa wyniki uzyskanych prac są bardzo wartościowym elementem stanowiącym podstawę do opracowania dokumentacji chemicznej i farmaceutycznej. Są one elementem wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wymaganym przez Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Wartościowym elementem przedstawionej pracy jest również uzasadnienie do wdrożenia zmodyfikowanego produktu. Oprócz aspektów marketingowych mających na celu wzmocnienie pozycji aktualnie oferowanej zawiesiny fosforanu glinu, wśród produktów konkurencyjnych przede wszystkim skorygowana receptura ma na celu dostosowywanie produktu do aktualnych wymogów prawa farmaceutycznego a jednocześnie jest odpowiedzią na trendy a przede wszystkim zalecenia



zdrowotne potencjalnych pacjentów. W ten sposób doktorant wraz z całym zespołem wykazali świadomość nie tylko w aspekcie angażowania się w rozwój firmy ale również w zwiększenia jakości produktów celem poprawy ich bezpieczeństwa stosowania.

Drugim celem prezentowanego doktoratu wdrożeniowego było opracowanie składu zawiesiny opartej na nowej substancji czynnej – magaldrat – hydratu wodorotlenku magnezu i glinu. Należy zauważyć, iż obecnie w Polsce produkty zawierające ww. substancję nie są dostępne na rynku aptecznym. Dlatego opracowanie od podstaw składu produktu jak i technologii wytwarzania w laboratorium wdrożeniowym przedsiębiorstwa, definiuje ten produkt jako innowację produktową. Podobnie jak w przypadku modyfikacji produktu z fosforanem glinu, prace badawcze rozpoczęły się od optymalizacji składu i technologii produkcji gwarantujących wysoką stabilność zawiesiny zawierającej substancję aktywną magaldrat.

- 6) Porównując badania doboru odpowiedniej substancji zawieszającej dla zawiesin fosforanu glinu oraz magaldratu, z czego wynika różnica założeń zapewniających różny czas stabilności zawiesiny utrzymującej się przez co najmniej 8 vs. 16 dni?

Kolejne etapy badań obejmowały dobór substancji pomocniczych, smakowych aby w konsekwencji poddać 3 wybrane składy do testów konserwujących. Doktorant bardzo umiejętnie zinterpretował wyniki testów konserwujących wykazując lepszą skuteczność mieszaniny parabenów od sorbinianu potasu i benzoesanu sodu. Z jednej strony krytycznie odniósł się do składu konserwantów (sorbinianu potasu i benzoesanu sodu) w produktach zawierających magaldrat na rynkach zagranicznych, z drugiej strony podał prawdopodobną przyczynę ich skuteczności – synergistyczne działanie pozostałych substancji typu alkohol etylowy oraz hydroksyetyloceluloza. Finalny skład jakościowy jest zbliżony z zawiesiną fosforanu glinu, ale różni się stężeniami, dostosowanymi do właściwości substancji czynnej. Z uwagi na skuteczność zastosowania układu konserwującego zawierającego parabeny dla powyższego składu opracowano technologię produkcji w skali półtechnicznej. Zgodnie z uwagami doktoranta sam proces wymagał modyfikacji i zmian w porównaniu do wytwarzania w skali laboratoryjnej z uwagi na konieczność dodania procesu homogenizacji na etapie mieszania składników zawiesiny. Jednak z uwagi na brak homogenizatora obiegowego w urządzeniu produkcyjnym, w chwili przeprowadzania badań opracowanie technologii produkcji w skali produkcyjnej nie było możliwe stąd zastosowano alternatywną metodę sporządzania zawiesiny. Produkt wykonany w skali laboratoryjnej w czasie złożenia rozprawy doktorskiej znajdował się we wczesnym okresie badań stabilności długoterminowej (24-miesiące) proszę o informację:

- 7) Na stronie 184 jest informacja, iż wstępne badania stabilności dla prób laboratoryjnych są z okresu 12 miesięcy. Nie wynika to jednak z informacji zawartych w Tabeli 81 - Wynik badań stabilności dla prób laboratoryjnych.

Podobnie jak miało to miejsce przy realizacji pierwszego celu, doktorant wraz zespołem opracowali technologię produkcji zawiesiny zawierającej magaldrat w skali półtechnicznej i produkcyjnej łącznie z przygotowaniem chemicznej części dokumentacji. Dużą zaletą zaproponowanego produktu jest brak aktualnie dostępności produktu z tą substancją czynną na polskim rynku.

Przedstawiona mi do recenzji praca ma charakter pracy technologicznej i znacznie różni się od klasycznych rozpraw przedstawiających oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Niemniej wymagało to od doktoranta jeszcze większej uwagi i umiejętności w zakresie wykonywania prac badawczo-rozwojowych i wdrażania do produkcji leków zgodnie ze standardem GMP. Patrząc na poszczególne etapy prac realizowanych w ramach rozprawy doktorskiej można z całą pewnością stwierdzić, że doktorant jako farmaceuta posiada dużą wiedzę w obszarze technologii postaci leku i analityki farmaceutycznej a co jest bardzo ważne w umiejętny sposób wdraża ją do działalności przedsiębiorstwa. Nie bez znaczenia są również jego umiejętności współpracy i koordynacji zadań z różnymi działami jak dział produkcji, kontroli jakości i planowania w połączeniu z jednostką naukową. W chwili obecnej posiada duże doświadczenie w obszarze nauk farmaceutycznych co gwarantuje dużą samodzielność i profesjonalizm w pracach badawczo-rozwojowych.

Zaprezentowana rozprawa doktorska ma charakter pracy technologicznej co jest zgodne z Ustawą Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce i opisuje konkretne rozwiązania w procesie produkcji opisanych leków w Przedsiębiorstwie Farmaceutycznym „Ziołolek” sp. z o.o.” Pracę oceniam pozytywnie i wnoszę o dopuszczenie pana mgr Marcina Janiaczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego celem uzyskania stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Kierownik  
Katedry Chemii Leków  
  
prof. dr hab. Michał Marszałł