



Poznań, 18.02.2025r.

RECENZJA

pracy doktorskiej mgr inż. Magdaleny Janczury pt. „Opracowanie technologii wytwarzania leku złożonego w wybranej postaci farmaceutycznej o działaniu spazmolitycznym, przeciwbólowym i przeciwzapalnym”

Leki przeciwbólowe należą do najczęściej stosowanych farmaceutyków na świecie. Pomimo wielu dostępnych na rynku preparatów, wciąż istnieje potrzeba udoskonalenia metod leczenia bólu chociażby z powodu konieczności zmniejszenia efektów niepożądanych. Jednocześnie z lekami przeciwbólowymi pacjenci przyjmują często substancje o działaniu spazmolitycznym i przeciwzapalnym.

Temu zagadnieniu poświęcona jest rozprawa doktorska mgr inż. Magdaleny Janczury zatytułowana „**Opracowanie technologii wytwarzania leku złożonego w wybranej postaci farmaceutycznej o działaniu spazmolitycznym, przeciwbólowym i przeciwzapalnym**”

Przedmiotem oceny była rozprawa doktorska, która powstała jako efekt realizacji doktoratu wdrożeniowego zgodnie z programem MEiN IV edycji nr DWD/4/56/2020. Praca została zrealizowana na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego pod kierunkiem **prof. dr hab. n. farm. Judyty Cieleckiej – Piontek** i opiekuna pomocniczego **mgr inż. Andrzeja Skrzypczaka** we współpracy z firmą SYNTEZA Sp. z o.o. w Poznaniu.

Celem pracy było opracowanie prototypu innowacyjnego leku złożonego stosowanego w leczeniu bólu opartego o substancje czynne posiadające różne mechanizmy działania i stosowane jak dotąd wyłącznie w monoterapii [REDACTED]

Oczekiwany efekt realizacji prac ma być wg Doktorantki „opracowanie technologii wytwarzania leku złożonego w wybranej postaci farmaceutycznej w skali półtechnicznej, rozwój i zwalidowanie metod analitycznych, opracowanie wymagań i specyfikacji dla produktu końcowego zapakowanego w odpowiednie opakowanie bezpośrednie oraz wytworzenie serii pilotażowej, dla której przeprowadzone zostaną badania stabilności. Dokumentacja techniczna powstała w ramach prac badawczo-rozwojowych ułatwi w przyszłości ścieżkę rejestracji leku.”



Uważam, że cel pracy został trafnie sformułowany, a przedstawione wyniki pozwalają jednoznacznie stwierdzić, że został on zrealizowany. Realizację celu Doktorantka podzieliła na 3 etapy badawcze: preformulację, skalę laboratoryjną i skalę półtechniczną, a podział ten jest dobrze uzasadniony. Problematyka podjęta przez Autorkę wpisuje się bardzo dobrze w aktualne potrzeby rynku farmaceutycznego. Główna koncepcja pracy i jej innowacyjność została według Doktorantki oparta na opracowaniu leku złożonego z dwóch substancji o różnych mechanizmach działania, którego nie posiada żaden z obecnie dostępnych produktów na polskim rynku. Ta koncepcja nie budzi żadnych zastrzeżeń i spełnia kryteria innowacyjności.

Przedstawiając cel pracy na str. 23 Autorka pisze: „*Zastosowanie substancji czynnych o różnych punktach uchwytu w celu uzyskania efektu addycyjnego lub synergistycznego pozwoli na zwiększenie skuteczności terapeutycznej przy zastosowaniu mniejszych dawek poszczególnych leków*”. Szkoda, że ten wątek nie został bardziej rozwinięty w części teoretycznej, gdyż mechanizm potencjalnego działania synergistycznego wydaje się interesujący. W tym kontekście warto byłoby też przedstawić aktualny stan wiedzy dotyczący efektu synergistycznego leków złożonych, w tym leków przeciwbólowych w połączeniu z innymi substancjami aktywnymi. Z punktu widzenia chemicznego ciekawa wydaje się również kwestia wpływu kofeiny na działanie leku złożonego.

Przedstawiona do oceny praca ma formę klasycznej dysertacji i składa się z 11 części, tj. Wstępu, Celu pracy, rozdziału poświęconego materiałom i metodom, trzech rozdziałów poświęconych wynikom badań oraz podsumowania, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwa, spisu skrótów, oznaczeń, tabel, wykresów i rycin. Praca jest bardzo obszerna- liczy 374 strony. Zebranie tak bogatego materiału badawczego w całość nie było z pewnością łatwym zadaniem. Tym bardziej na uwagę zasługuje zręczne prowadzenie czytelnika krok po kroku przez długotrwały i wymagający proces opracowywania technologii wytwarzania nowego leku- od preformulacji, poprzez skalę laboratoryjną i półtechniczną. W pełni zrozumiałą jest zatem wybór takiego układu pracy. Myślę jednak, że korzystniej byłoby przenieść część prezentowanych wyników do osobnego suplementu, co w żaden sposób nie umniejszyłoby ich znaczenia w całości opracowywanej technologii i w kontekście dokumentacji niezbędnej do rejestracji leku.

Pomimo tego, że praca jest bardzo obszerna, przegląd literaturowy w mojej ocenie mógłby być bardziej rozwinięty i wzbogacony o najnowsze pozycje literaturowe. Za kluczowe i bardzo cenne w tej części dysertacji uważam informacje zebrane w Tabeli 6 będące przeglądem leków zawierających połączenie substancji z grupy NLPZ i substancji spazmolitycznych. W przeglądzie literatury pojawiają się drobne nieścisłości, np. liczba pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych opisywanych w pracy [57] wynosi według cytowanego źródła 217, a nie 270, jak stwierdza Autorka.



Doktorantka wykorzystała w pracy szereg metod badawczych, których dobór jest w pełni uzasadniony. Po lekturze dysertacji jestem przekonana, że Autorka wybrała odpowiednie narzędzia do opracowania technologii wytwarzania leku złożonego. Pani mgr inż. Magdalena Janczura w pracy doktorskiej udowodniła, że doskonale zna poszczególne etapy opracowania nowej formulacji, a także wymagania prawne związane z procesem rejestracji produktów leczniczych.

W opisach niektórych metod badawczych pojawiają się drobne braki, np. informacji o pojemności mieszalnika. Z kolei stwierdzenie że użyto kolumny chromatograficznej [redacted] lub równoważnej w mojej opinii powinno zostać zastąpione jednoznacznym wskazaniem stosowanej kolumny. Nie znalazłam też informacji o metodyce badań smaku, pomimo że informacje na ten temat pojawiają się we wnioskach na str. 160.

Oceniana dysertacja zawiera bardzo duże zestawy danych eksperymentalnych, co świadczy o ogromnym zaangażowaniu Doktorantki w realizowaną pracę doktorską. Nie do wszystkich wyników przedstawionych w pracy znalazłam jednak odniesienie w tekście. Przykładowo chromatogramy na Rys. 3-11 nie zostały w ogóle wspomniane i skomentowane w tekście w miejscu ich pojawienia się. Pewien niedosyt pozostawia brak bardziej rozbudowanej dyskusji naukowej, wskazania przyczyn i skutków obserwowanych zjawisk. Przykładowo w Tabeli 143 dotyczącej wyników badań stabilności serii pilotażowej Autorka pisze: [redacted]

[redacted] Szkoda, że w ramach dyskusji Doktorantka nie skomentowała, co mogło być przyczyną obserwowanego zjawiska. Czy Doktorantka rozważała przeprowadzenie badań zwilżalności proszków lub tabletek? Czy tego typu informacje mogłyby stanowić istotny wkład w rozwój tej postaci leku? Czy tego typu dane fizykochemiczne nie mogłyby być skorelowane z danymi dotyczącymi uwalniania?

Kwestią, która wymagałaby także wyjaśnienia jest dobór dawki obu substancji czynnych. Nie znalazłam informacji o tym, czym było uzasadnione opracowanie formulacji zawierających [redacted]

Z kolei na str. 259 pojawia się stwierdzenie: "(...) wszystkie testowane parametry zostały zoptymalizowane, co wskazuje, że proces optymalizacji został przeprowadzony pomyślnie". Uważam, że to zdanie wymaga dodatkowego komentarza odnoszącego się do tego, czy faktycznie proces optymalizacji można uznać za zakończony. Czy rzeczywiście wyczerpano wszystkie możliwe parametry optymalizacji? W Tabeli 130 pojawia się plan optymalizacji wraz z kryteriami akceptacji. Autorka nie podaje jednak, na jakiej podstawie zostały owe kryteria przyjęte. Czy byłoby możliwe



wykorzystanie bardziej zaawansowanych narzędzi do optymalizacji? Być może w dalszych etapach pracy nad rozwojem produktu byłaby możliwa optymalizacja uwzględniająca takie czynniki jak koszt produkcji, czy ilość powstających odpadów. Przy tej okazji pojawia się pytanie- czy [REDACTED] [REDACTED] które Doktorantka proponuje potraktować jako odpad poprodukcyjny nie może zostać wykorzystane w inny sposób lub czy Doktorantka ma pomysł na zmniejszenie ilości odpadów powstających na tym etapie produkcji?

Szkoda, że w omówieniu wyników badań Autorka nie podjęła też dyskusji na temat wpływu zanieczyszczeń jednej substancji aktywnej na właściwości drugiej z nich. Jak Doktorantka ocenia znaczenie tych efektów w lekach złożonych, w tym także w tej konkretnej formulacji?

Jednym najbardziej wartościowych aspektów pracy Pani mgr inż. Magdaleny Janczury jest możliwość praktycznego zastosowania uzyskanych wyników badań. Skrupulatnie przeprowadzone pomiary oraz opracowanie ich wyników stanowi bez wątpienia ogromny krok naprzód w kierunku rejestracji leku i wprowadzenia produktu na rynek. Biorąc pod uwagę dużą grupę potencjalnych odbiorców, tj. pacjentów zmagających się z bólem różnego pochodzenia, bardzo wysoko oceniam aspekt praktyczny recenzowanej rozprawy. Jeśli opracowana przez Doktorantkę formuła doczeka się rejestracji i wprowadzenia na rynek, może wpłynąć istotnie na poprawę jakości życia znaczącej grupy pacjentów, co stanowi o dużej wartości aplikacyjnej recenzowanej rozprawy.

Na szczególne uznanie zasługuje przeprowadzenie przez Doktorantkę wielu badań, zebranie ogromnej ilości wyników oraz ich szczegółowe opracowanie i zaprezentowanie głównie w formie tabelarycznej z uwzględnieniem analizy statystycznej. Bez wątpienia wymagało to od Pani mgr inż. Magdaleny Janczury konsekwencji w realizowaniu założonego planu badawczego. Podoba mi się również podsumowanie każdego etapu badań wnioskami. Doktorantka pokazuje jednoznacznie, na jakiej podstawie podejmuje decyzje w poszczególnych etapach pracy, co wskazuje na jej dużą wiedzę i umiejętności dotyczące opracowania technologii wytwarzania leku. O umiejętnościach związanych z samodzielnym prowadzeniem pracy naukowej przez Doktorantkę świadczy także fakt, że Pani mgr inż. Magdalena Janczura posiada dorobek naukowy w postaci współautorstwa 3 artykułów naukowych i 1 zgłoszenia patentowego. Pozytywnie oceniam również udział Doktorantki w 4 konferencjach naukowych o zasięgu krajowym, jak i międzynarodowym, który wskazuje na umiejętność prowadzenia dyskusji naukowej.

W trakcie lektury rozprawy doktorskiej nasunęły mi się dodatkowe pytania, na które mam nadzieję Doktorantka odpowie w czasie obrony:

KD



dr hab. inż. Katarzyna Dopierała
Zakład Technologii Chemicznej
Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej
WYDZIAŁ TECHNOLOGII CHEMICZNEJ
ul. Berdychowo 4, 60-965 Poznań
tel.: +48 (61) 665 3772
e-mail: katarzyna.dopierala@put.poznan.pl

- Co Autorka ma na myśli pisząc o dopracowaniu wycentrowania procesu (str. 261) ?
- Co jest przyczyną tego, że - jak stwierdza Doktorantka w Podsumowaniu - nie można dokładnie wyznaczyć [REDACTED]
- Proszę o wyjaśnienie doboru warunków uwalniania dla [REDACTED] i dla [REDACTED]
Czy możliwe byłoby jednoczesne badanie uwalniania obu substancji?

Jeśli chodzi o stronę językową pracy, zasadniczo rozprawa napisana jest poprawnie, choć można w niej znaleźć pewne błędy, w tym m.in. dwukrotne rozwinięcie tego samego skrótu, błędy interpunkcyjne, stylistyczne, gramatyczne, niekonsekwentne stosowanie wielkich i małych liter, czy niekonsekwencje w spisie literatury. W pierwszym rozdziale Doktorantka rozpoczyna cytowanie literatury od pozycji 79 i 80, a dopiero potem pojawia się pozycja nr 1. Dopatrzyłam się także skrótów myślowych np. [REDACTED] (str. 346), czy „pola powierzchni każdego z roztworu” (str. 338). Brakuje też numeracji wzorów oraz objaśnień niektórych symboli w opisach walidacji metod analitycznych (rozdział 6.6.). Niektóre zapożyczenia z języka angielskiego, czy mieszanie słownictwa polskiego i angielskiego (np. na str. 337, w Tabeli 168 na str. 313, czy w Tabeli 180 na str. 329-330) sugerują, że pewne fragmenty pracy zostały przygotowane z mniejszą starannością niż pozostałe. Powyższe uwagi krytyczne nie umniejszają jednak wartości merytorycznej pracy doktorskiej ani nie wpływają znacząco na ocenę końcową, która jest jednoznacznie pozytywna.

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską mgr inż. Magdaleny Janczury jestem przekonana, że stanowi ona oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska spełnia wymagania określone w art.187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce i wnoszę do Rady Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Pani mgr inż. Magdaleny Janczury do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Katarzyna Dopierała

[Signature]