



# UNIwersytet Medyczny w Lublinie

## Wydział Farmaceutyczny

### Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej i Społecznej

Chair and Department of Applied and Social Pharmacy

20-093 Lublin, ul. W. Chodźki 1, tel/fax 81-448-70-40, e-mail: farm.stos@umlub.pl



RPW/13708/2022  
Data: 2022-07-14  
UMB

Lublin 11.07.2022

#### OCENA

Rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Wojak pt.: „Identyfikacja parametrów jakościowych, ilościowych oraz procesowych wpływających na dostępność farmaceutyczną wybranej doustnej substancji przeciwzakrzepowej z klasy BCS II”, wykonanej w Zakładzie Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. i Zakładzie Analizy i Bioanalizy Leków Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Dostępność farmaceutyczna substancji leczniczej stanowi kluczowy element jej dostępności biologicznej, a tym samym skuteczności terapeutycznej. W większości przypadków dostępność farmaceutyczna stosowanych leków jest ograniczona przez różne czynniki w tym rozpuszczalność i zdolność ich przenikania przez błony biologiczne, dlatego badania nad nowymi, lepiej przyswajalnymi formami leków stanowią cenny kierunek badań. W ten nurt wpisuje się praca Pani mgr Magdaleny Wojak, której celem było wyznaczenie czynników mających wpływ na dostępność farmaceutyczną substancji czynnej klasy BCS II należącej do nowej grupy doustnych leków przeciwzakrzepowych uwalnianej ze stałej doustnej postaci leku wykonanej przy użyciu granulacji na mokro. Cele szczegółowe obejmowały (wg przedstawionej do oceny pracy):

- ocenę zastosowania proporcjonalności w składzie pomiędzy poszczególnymi mocami produktu – chciałabym w tym miejscu zaznaczyć, że nie jest to dla mnie sformułowanie jasne i nie rozumiem co znaczy określenie „moce produktu” – prawdopodobnie chodzi o dawkę
- ocenę zastosowania substancji czynnej pochodzącej z różnych źródeł dostaw
- zastosowanie różnej ilości substancji powierzchniowo czynnej podczas procesu granulacji
- zastosowanie substancji wiążącej o różnej lepkości
- zastosowanie różnej ilości substancji wiążącej podczas procesu granulacji
- ocenę rodzaju zastosowanego typu substancji wypełniającej
- ocenę różnic w parametrach jakościowych zastosowanej substancji czynnej

Cele te zostały jasno sformułowane, ich zasadność wynika z przedstawionych we Wstępie przesłanek merytorycznych, a uzyskane wyniki mogą nie tylko stanowić uzupełnienie obecnego stanu wiedzy z tego zakresu, ale również mieć zastosowanie aplikacyjne. Na szczególne podkreślenie zasługuje próba transferu technologii ze skali laboratoryjnej do skali półtechnicznej w celu weryfikacji jak proces zwiększania skali wpłynie na zmiany cech jakościowych produktu, szczególnie w zakresie dostępności biologicznej.

Oceniana praca ma typowy układ prac doktorskich: zawiera 155 stron komputerowo opracowanego tekstu łącznie z 54 tabelami i 56, streszczeniem w języku polskim i angielskim, spisem piśmiennictwa (odpowiednio dobranym i cytowanym) oraz wykazami rycin i tabel. Praca składa się z 5 głównych rozdziałów zawierających liczne podrozdziały, a zwłaszcza rozbudowane, opracowane ze szczególną starannością są rozdziały: metodyka i wyniki. Całość zakończona jest 7 wnioskami.

Praca rozpoczyna się Wykazem skrótów i terminów – w wykazie tym brakuje litery „Q” oznaczającej ilość uwalnianej substancji, poza tym zgrabniej byłoby ułożyć ten wykaz w kolejności alfabetycznej (skrót DOAC jest po MIN). Następnie zamieszczony jest Spis treści zajmujący 3 strony. W punkcie 4.4.4. i 4.5.5 pojawia się określenie „formulacji/tabletek o mocy 2,5 mg” – poprawnym określeniem jest nie „moc”, a dawka 2,5 mg. Wstęp pracy liczy 34 strony, jest napisany bardzo starannie, na wysokim poziomie merytorycznym. Przedstawione zagadnienia uszeregowane są logicznie i mają przemyślaną formę, co stanowi doskonale wprowadzenie do dalszej części rozprawy. Znaczącą część stanowią zagadnienie z technologii postaci leku: biofarmaceutyczne aspekty rozwoju stałych postaci leku, dostępność farmaceutyczna, system klasyfikacji BCS, zagadnienie związane z wytwarzaniem stałych postaci leku. Lekki niedosyt daje się zauważyć jeśli chodzi o opis leków przeciwzakrzepowych. Zabrakło mi informacji na temat dostępności farmaceutycznej i biologicznej obecnie stosowanych leków co stanowi podstawę poszukiwania nowych leków i nowych formulacji. Te jakże istotne informacje Autorka zamieściła jedynie dla doustnych koagulantów nowej generacji. Z obowiązku recenzenta chciałam zwrócić w tym miejscu uwagę na kilka kwestii:

- a) str. 6 – powinno być nie „udarów niedokrwiennych”, a udaru niedokrwiennego, ponieważ udar niedokrwienny dzieli się na udar niedokrwienny i udar krwotoczny; leki przeciwzakrzepowe, a nie przeciwkrzepliwe. Leki nie „stare”, a „starej generacji”
- b) str. 10 autorka pisze:” najbardziej znaczącymi czynnikami ograniczającymi wchłanianie substancji z przewodu pokarmowego są słaba rozpuszczalność i/lub słaba przepuszczalność cząsteczki” – cząsteczka nie ma „przepuszczalności” – prawidłowo powinno być „słabe przenikanie cząsteczki leku”
- c) str.17 – autorzy Amidon i in. – należy podać nr referencji (w tym wypadku nr 25)

Materiały i metodyka badań (Rozdział 3) została opisana szczegółowo (zarówno odczynniki, procedury, aparatura, jak i wykonanie poszczególnych analiz). Doktorantka zastosowała techniki badawcze ogólnie przyjęte, które pozwalają porównać uzyskane wyniki z wynikami innych badaczy. Czytając ten rozdział nasunęły mi się trzy pytania: Str. 48 co oznacza litera „Q” – jak wspomniałam nie ma jej też w wykazie skrótów – można się domyślać, że chodzi o ilość uwolnionej substancji czynnej, str. 51, Etap 3 – dlaczego badania wykonano tylko dla najniższej mocy produktu – 2,5 mg? Tu znów podkreślam błąd w nomenklaturze – powinno być nie mocy, a dawki lub ilości produktu oraz na podstawie jakich danych doktorantka dokonała wyboru dawek substancji czynnej?

Wyniki badań (Rozdział 4) zostały przedstawione w sposób usystematyzowany i przejrzysty. Taka forma prezentacji wyników umożliwia czytającemu dokładne zapoznanie się z osiągnięciami pracy i docenienie wkładu koncepcyjnego Autorki w realizację założeń pracy. Opis wyników jest wyczerpujący, poparty przejrzystą dokumentacją tabelaryczną i dobrze zaplanowanymi rycinami.

Pracę kończy obszerna dyskusja opracowana w oparciu o wyniki badań własnych i najnowsze dane literaturowe. Rozdział ten zasługuje na szczególne podkreślenie ponieważ napisany jest dojrzałe, komunikatywnie i starannie, a jego lektura nie pozostawia wątpliwości, że mgr Magdalena Wojak dobrze zna aktualny stan wiedzy w zakresie prowadzonych badań i rzeczowo je konfrontuje z wynikami badań własnych. Przedstawiona „Dyskusja” wskazuje na dużą złożoność i znaczenie podjętego problemu, zarówno w aspekcie poznawczym, jak i praktycznym. Tak opracowana dyskusja świadczy o głębokiej wiedzy Doktorantki, doskonałej znajomości literatury i zdolnościach do jej prawidłowego wykorzystania. Rozprawę doktorską mgr Magdaleny Wojak kończą „Wnioski” sformułowane adekwatnie do uzyskanych wyników, „Streszczenie” w języku polskim i angielskim oraz starannie dobrana bibliografia. Żaden z tych rozdziałów nie budzi moich zastrzeżeń.

#### Wniosek końcowy

Mając na uwadze przedstawione przeze mnie dane dotyczące formalnej i merytorycznej oceny pracy doktorskiej mgr Magdaleny Wojak pt.: „Identyfikacja parametrów jakościowych, ilościowych oraz procesowych wpływających na dostępność farmaceutyczną wybranej doustnej substancji przeciwzakrzepowej z klasy BCS II” stwierdzam, że rozprawa doktorska stanowi oryginalne osiągnięcie. Doktorantka wykazała się dobrą znajomością literatury przedmiotu, właściwie opisała i skonfrontowała wyniki swoich badań z danymi literaturowymi, wyciągnęła

poprawne wnioski. Jestem przekonana, że Pani Magdalena Wojak posiadała wymaganą znajomość warsztatu metodycznego i potrafi te umiejętności wykorzystać w pracy eksperymentalnej.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa Pani mgr Magdaleny Wojak spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz.U. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami) stawiane rozprawom na stopień doktora nauk farmaceutycznych. Upoważnia mnie to przedstawienia Radzie Naukowej w dyscyplinie nauk farmaceutycznych wniosku o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr Magdaleny Wojak do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

KIEROWNIK  
Katedry i Zakładu Farmacji Stosowanej i Społecznej

prof. dr hab. Ewa Poleszak