



UNIWERSYTET MEDYCZNY WE WROCŁAWIU
KATEDRA I ZAKŁAD TECHNOLOGII POSTACI LEKU
ul. Borowska 211 A, 50-556 WROCŁAW

Prof. dr hab. **Janusz Pluta**
tel.(71) 784-0315 [sekr.]
fax (71)-784-0317
E-mail: janusz.pluta@umed.wroc.pl

Recenzja

pracy doktorskiej pt. „*Ocena możliwości zastosowania mikrosfer alginianowych jako nośników modelowych substancji leczniczych*” wykonanej w Zakładzie Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
przez mgr Martę Szekalską
pod kierunkiem Pani dr hab. n. farm. Katarzyny Winnickiej

Polimery to związki, które zrewolucjonizowały pod koniec ubiegłego wieku farmację, w tym szczególnie technologię postaci leku. Zastosowanie ich do wytwarzania preparatów leczniczych dało ogromne możliwości sterowania procesem uwalniania substancji czynnych, a tym samym ich działania. Należy zgodzić się z Doktorantką, że ważną pozycję wśród polimerów zajmują, od dawna stosowane do sporządzania leków, polimery naturalne. Są biogodne z organizmami żywymi i powodują stosunkowo niewiele niezgodności z substancjami leczniczymi. Dlatego nie budzi zdziwienia, że stały się one przedmiotem badań w pracy doktorskiej Pani mgr Marty Szekalskiej. Zastosowanie alginianów jako nośników leków, mimo, że są one stosunkowo dobrze poznaną grupą polimerów, umożliwia, przy odpowiedniej konstrukcji preparatu leczniczego i wyborze substancji aktywnej, uzyskanie odpowiedniego profilu uwalniania i umiejscowionego jej działania. Prace o podobnym charakterze są prowadzone w wielu laboratoriach naukowych, a wyniki ich publikowane w licznych krajowych i zagranicznych czasopismach. Biorąc powyższe pod uwagę **uważam, że podjęta przez Doktorantkę w badaniach tematyka jest aktualna i jak najbardziej uzasadniona.**

Przedstawiona do oceny praca doktorska stanowi cykl monotematycznych opublikowanych pięciu publikacji i jednego maszynopisu pracy zaakceptowanej przez redakcję do druku. Pięć z załączonych publikacji to prace o charakterze eksperymentalnym, a jedna stanowi przegląd piśmiennictwa krajowego i zagranicznego na temat właściwości i zastosowania alginianów w medycynie i farmacji. **Stanowi ona dobre uzasadnienie wyboru tematyki prowadzonych badań**, tym bardziej, że cytowana w niej bibliografia pochodzi w większości z ostatnich pięciu lat. Wartym podkreślenia jest fakt, że **przedstawione prace zostały opublikowane w znanych czasopismach zagranicznych i krajowych posiadających sumaryczny współczynnik wpływu 7,839**. Wszystkie prace zostały opublikowane w języku angielskim.

Zamieszczone w opracowaniu doktorskim publikacje zostały dodatkowo opatrzone stosownym komentarzem, uzasadniającym podjęcie danego kierunku badań, jak również w osobnym rozdziale Doktorantka przedstawiła dobrze napisaną dyskusję omawiającą uzyskane wyniki i wyciągnięte wnioski.

W swoich badaniach Pani mgr Marta Szekalska podjęła się opracowania postaci leków o modyfikowanym uwalnianiu substancji czynnych stosowanych przez połykanie i w podaniu dopochwowym, w których nośnikiem byłyby mikrosfery alginianowe. Definiując cel pracy na stronie 9 Doktorantka nieprecyzyjnie określa opracowywane przez siebie postacie leku, jako postacie o podaniu doustnym, są one oczywiście podawane przez połykanie. Rozróżnienie tych dwu sposobów przyjmowania leków, które funkcjonuje w biofarmacji jest o tyle istotne, że w jamie ustnej panują odmienne warunki wchłaniania substancji, niż w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego.

Substancjami aktywnymi, które wybrała do swoich badań były związki pochodzące z różnych grup klasyfikacji BCS i różnych grup farmakologicznych, których odmienne właściwości i zastosowania powodowały zróżnicowane wymagania oczekiwane od postaci leku. Pierwszym z nich był metronidazol, lek stosowany z wyboru w eradykacji *Helicobakter pylori*, jak również w infekcjach pochwy, w przypadku którego optymalnymi postaciami będą te, które charakteryzują się właściwymi właściwościami mukoadhezyjnymi. Drugim był chlorowodorek ranitydyny, antagonistą receptora histaminowego H₂, związek charakteryzujący się słabym wchłanianiem ze środowiska żołądka, w przypadku którego wydłużenie jego przebywania w żołądku i przedłużenie uwalniania zwiększa jego biodostępność. Oraz

trzecim był chlorowodorek metforminy stosowany w leczeniu cukrzycy 2-ego typu, preparat o małej biodostępności, którą również można poprawić wydłużeniem jego przebywania w żołądku i przedłużonym uwalnianiem. Daje to możliwość zmniejszenia jego dawki, a tym samym ograniczenia jego działań ubocznych. **Biorąc pod uwagę uwarunkowania stosowania i działanie substancji leczniczych użytych w badaniach uważam dobór ich za właściwy i przemyślany, dostosowany do opracowywanych postaci leku.**

Pierwszym etapem prowadzonych badań było opracowanie technologii sporządzania mikrosfer o pożądanych właściwościach, drugim ocena jakościowa otrzymanych formułacji. Metodą produkcji z wyboru była metoda suszenia rozpyłowego, którą zastosowano w przypadku wszystkich wybranych substancji leczniczych. Parametrami krytycznymi prowadzonego procesu była temperatura procesu, szybkość pobierania i rozpylania gazu oraz przepływu roztworu suszonego. W przypadku każdej badanej substancji Doktorantka sporządziła 9 formułacji, różniących się stężeniem alginianu sodu oraz stosunkiem polimeru do zawartości leku. Opierając się na wynikach badań jakościowych produktu wyznaczyła wartości krytyczne procesu stosowane w przypadku poszczególnych substancji leczniczych, różniące się w zakresie stosowanej temperatury i przepływu suszonego materiału. W ocenie otrzymanych produktów finalnych posłużyła się analizą mikroskopową (z użyciem mikroskopu optycznego i elektronowego), analizą zawartości substancji czynnych (wysokosprawna chromatografia ciśnieniowa), oznaczaniem potencjału Zeta, oceną właściwości pęczniejących i mukoadhezyjnych mikrosfer (analyzer tekstury z przystawką A/Muc z dyskiem żelatynowym, żelem z mucyną albo błony śluzowej żołądka lub pochwy świni). Ponadto analizowano także ewentualne oddziaływania między poszczególnymi składnikami formułacji oraz dostępność farmaceutyczną substancji aktywnych. Autorka, w przypadku chlorowodoru metforminy, uwzględniła również w ocenie aktywność hipoglikemiczną otrzymanych formułacji, stosując zarówno badania w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*.

Dodatkowo Autorka podjęła próbę sporządzenia z wyprodukowanych mikrosfer postaci wielokompartimentowej. Po przeprowadzeniu pozytywnej oceny właściwości mikrosfer (badanie zawartości wilgoci, kąta usypu, gęstości nasypowej, gęstości ubicia oraz oznaczenie wskaźnika zagęszczalności i współczynnika Hausnera) otrzymała kapsułki twarde o przedłużonym uwalnianiu substancji czynnych. Otrzymane mikrosfery i kapsułki poddała badaniu stabilności w teście

przyspieszonego starzenia, wykazując zachowanie ich właściwości w przypadku formulacji zawierających metronidazol, i chlorowoderek metforminy.

Oceniając zastosowane metody technologiczne i analityczne, odnoszące się do badania substancji aktywnych i postaci leku, należy podkreślić ich różnorodność, nowoczesność i prawidłową interpretację otrzymanych wyników.

Biorąc pod uwagę cele, jakie postawiła sobie Doktorantka w prowadzonych badaniach, należy uznać, że zostały one w całości zrealizowane. Zastosowane przez Nią metody technologiczne doprowadziły do sporządzenia mikrosfer o dużej zawartości substancji czynnych, charakteryzujących się znaczącymi zdolnościami pęcznienia i dobrymi właściwościami mukoadhezyjnymi. W efekcie otrzymano preparaty o korzystnym profilu uwalniania substancji aktywnych, charakteryzujące się dodatkowo przedłużonym ich uwalnianiem. Dodatkowo w przypadku chlorowodoru metforminy udowodniono, w badaniach *in vitro* i *in vivo*, wzrost działania hipoglikemicznego, poprawę parametrów farmakokinetycznych i ograniczenie zmian degeneracyjnych u szczurów z wyindukowaną hiperglikemią.

Za zakończone powodzeniem należy uznać również wyniki prac prowadzące do otrzymania formy wielokompartimentowej leku w postaci kapsułek twardych zawierających sporządzone wcześniej mikrosfery alginianowe. Uważam, że przeprowadzone w tym kierunku próby należy uznać za wstępne. Istnieją tutaj duże możliwości modyfikacji uwalniania substancji aktywnych. Jednak uważam, że wyraźne przedłużenie uwalniania, w stosunku do mikrosfer jest osiągnięciem Doktorantki, a dodatkowe sieciowanie mikrosfer alginianowych chitozanem w przypadku chlorowodoru metforminy wskazuje na możliwości otrzymania leku o przedłużonym uwalnianiu porównywalnego do tabletek znajdujących się w obrocie aptecznym.

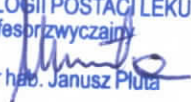
Wyniki badań stabilności w teście przyspieszonego starzenia, zakończone potwierdzeniem jej w przypadku mikrosfer i kapsułek z metronidazolem oraz chlorowodorkiem metforminy, jak również wynikiem negatywnym w odniesieniu do chlorowodoru ranitydyny, dowodzą, że mikrosfery alginianowe mogą być wykorzystywane do otrzymywania mikrosfer mukoadhezyjnych, ale nie w przypadku wszystkich substancji leczniczych. Przydatność ich należy każdorazowo potwierdzać, biorąc pod uwagę stabilność w nich samej substancji czynnej.

Otrzymane wyniki badań przedstawione w poszczególnych publikacjach są dobrze udokumentowane licznymi tabelami, wykresami i zdjęciami. Dowodzą one dużej dbałości Doktorantki o stronę redakcyjną publikacji.

Biorąc pod uwagę zrealizowanie celów, które postawiła przed sobą Doktorantka, poprawność przeprowadzonych badań i stosowanych metod, jak również otrzymane wyniki, pozytywnie oceniam przedstawioną do recenzji pracę. Warta podkreślenia jest duża wartość aplikacyjna prowadzonych badań, które mogą doprowadzić do opracowania nowych, lepszych postaci leków z badanymi substancjami niż znajdujące się obecnie w obrocie aptecznym. W związku z powyższym proponuję Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Białostockiego Uniwersytetu Medycznego dopuszczenie Pani mgr Marty Szekalskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie korzystając z przysługującego recenzentowi prawa, wnioskuję o nagrodzenie Pani mgr Marty Szekalskiej wyróżnieniem za wykonaną pracę doktorską. Wyniki przeprowadzonych badań zostały opublikowane w uznanych czasopismach z listy filadelfijskiej, a ich sumaryczny współczynnik wpływu wynosi 7,839. Badania prezentują wysoki poziom naukowy, a jednocześnie charakteryzują się one dużymi walorami aplikacyjnymi. Ich wyniki wnoszą nowe wartości do technologii postaci leku.

Wrocław, 5 maja 2017 roku.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
TECHNOLOGII POSTACI LEKU
Profesor zwyczajny

Prof. dr hab. Janusz Piłta