



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

ul. Grunwaldzka 6,
60-780 Poznań

tel. 061 854 66 55

e-mail: farmstos@ump.edu.pl

dr hab. n. farm. Tomasz Osmalek, prof. UMP

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr. farm. Joanny Potaś pt.

OCENA MOŻLIWOŚCI WYKORZYSTANIA KOMPLEKSÓW POLIELEKTROLITOWYCH
WYTWORZONYCH Z UDZIAŁEM POLIMERÓW POCHODZENIA NATURALNEGO JAKO NOŚNIKÓW
LEKÓW DO PODANIA NA BŁONĘ ŚLUZOWĄ JAMY USTNEJ

Zaprojektowanie oraz otrzymanie postaci leku gwarantującej dostarczenie substancji aktywnej do określonego miejsca w organizmie oraz uwolnienie jej w sposób kontrolowany i powtarzalny to jedno z głównych zadań technologii farmaceutycznej, będące jednocześnie olbrzymim wyzwaniem. W początkowym okresie rozwoju nauk farmaceutycznych efekt terapeutyczny lub poprawa skutków leczenia danej choroby były osiągane przede wszystkim poprzez poszukiwanie nowych substancji aktywnych. Obecnie, dzięki dostępności różnego rodzaju substancji pomocniczych, lub odpowiedniemu zaplanowaniu i przeprowadzeniu procesu technologicznego możliwe jest modyfikowanie uwalniania API w bardzo szerokim zakresie, w zależności od miejsca aplikacji oraz rodzaju schorzenia.

Aplikacja substancji aktywnych w rejonie jamy ustnej, niezależnie od tego, czy celem jest osiągnięcie miejscowego efektu terapeutycznego, czy też działania ogólnoustrojowego, to rozwiązanie powszechnie akceptowane przez pacjentów, umożliwiające przede wszystkim kontrolowanie czasu działania danego preparatu oraz ewentualne przerwanie terapii w przypadku wystąpienia działań ubocznych. Jest to również rozwiązanie będące bardzo dużym wyzwaniem dla technologów, którzy optymalizując skład formułacji aplikowanych na błonę śluzową muszą uwzględnić szereg czynników oraz specyficzne warunki panujące w jamie ustnej, inne niż w przypadku tradycyjnych form doustnych, takich jak tabletki czy kapsułki. Preparat po umieszczeniu w jamie ustnej powinien z jednej strony zapewnić jak najszybszy oraz powtarzalny efekt terapeutyczny, z drugiej natomiast wykazywać odporność na degradację w obecności śliny oraz odpowiednią wytrzymałość na czynniki mechaniczne. Spośród wielu możliwych strategii najczęściej opisywanymi i badanymi postaciami są hydrożele, filmy

rozpadające się w jamie ustnej, filmy polimerowe o przedłużonym uwalnianiu oraz tabletki mukoadhezyjne. Należy również pamiętać o tym, aby materiały, z których są one wytwarzane były biozgodne i biodegradowalne.

Celem rozprawy doktorskiej było zaprojektowanie, otrzymanie oraz ocena właściwości hydrożeli oraz filmów na bazie przeciwnie naładowanych polielektrolitów, a następnie ocena możliwości ich zastosowania jako form podania substancji przeciwdrobnoustrojowych służących miejscowemu leczeniu infekcji grzybiczych i bakteryjnych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej.

Zasadność podjęcia badań oraz założone cele zostały przez Doktorantkę sformułowane w sposób klarowny oraz w pełni przekonywujący. W części opisowej Doktorantka wprowadziła czytelnika w tematykę związaną z zaletami aplikacji leków na śluzówkę jamy ustnej, wskazując jednocześnie na wymagania, jakie są stawiane stosowanym podłożom.

Odnosząc się do części doświadczalnej pracy chciałbym w pierwszej kolejności zauważyć, że aspekty takie jak syntetyczny opis i przejrzysty sposób przedstawienia prowadzonych eksperymentów, jak również umiejętność krytycznego ustosunkowania się do uzyskanych wyników oraz stosowanych metod badawczych, niewątpliwie świadczą o osiągnięciu przez Doktorantkę dojrzałości naukowej i dobrej znajomości podjętej tematyki.

Podstawą przedłożonej rozprawy doktorskiej jest cykl czterech publikacji, w tym jednej przeglądowej, stanowiącej bardzo wartościowe i szczegółowe usystematyzowanie aktualnego stanu wiedzy w zakresie zastosowań kompleksów polielektrolitowych na bazie chitozanu oraz innych polimerów, jako potencjalnych materiałów do otrzymywania systemów dla miejscowego dostarczania leków. Praca stanowi niejako podstawę do dalszych rozważań i określenia ogólnego celu rozprawy doktorskiej, jak również zdefiniowania szczegółowych założeń kolejnych trzech publikacji oryginalnych. Przedmiotem pierwszej było otrzymanie i charakterystyka układów złożonych z chitozanu o niskiej masie cząsteczkowej oraz tragakanty z dodatkiem lub bez dodatku gumy ksantanowej, jako środka stabilizującego oddziaływania jonowe i poprawiającego właściwości mechaniczne oraz mukoadhezyjne. W kolejnej publikacji Doktorantka otrzymała i scharakteryzowała filmy polimerowe z klotrimazolem, bazujące na połączeniu chitozanu o dużej masie cząsteczkowej z wysoko metoksylowaną pektyną. Następnie Doktorantka podjęła się próby optymalizacji wytwarzania filmów placebo, zawierających chitozan o średniej masie cząsteczkowej oraz pektynę nisko metoksylowaną, z wykorzystaniem techniki odparowania rozpuszczalnika. Warto dodać, że w tym przypadku decyzja o rozpoczęciu powyższych badań wynikała z analizy danych literaturowych w zakresie możliwości wykorzystania filmów wielowarstwowych na bazie kompleksów

polielektrolitowych w technologii farmaceutycznej, chemicznej oraz inżynierii biomedycznej, która zaowocowała powstaniem publikacji przeglądowej, powiązanej tematycznie z cyklem prac przedstawionych w rozprawie doktorskiej.

Zapoznając się z treścią poszczególnych publikacji oryginalnych moją uwagę zwróciła różnorodność technik analitycznych stosowanych do oceny właściwości otrzymanych formułacji, takich jak: ocena właściwości mechanicznych z wykorzystaniem teksturometru, pomiary właściwości reologicznych, analiza morfologii z zastosowaniem mikroskopii elektronowej, poprzedzona liofilizacją, analiza DSC czy spektroskopia FTIR. Bez wątpienia zarówno wykonanie, jak i omówienie uzyskanych wyników oraz wyciągnięcie prawidłowych wniosków wymagały od Doktorantki dobrego przygotowania teoretycznego oraz zdobycia odpowiednich umiejętności praktycznych. Chciałbym również podkreślić zastosowanie tzw. rozwiązań niestandardowych, jak na przykład pomiar mukoadhezyjności z wykorzystaniem samodzielnie skonstruowanego zestawu, co niewątpliwie świadczy o kreatywności Doktorantki.

Uwzględniając fakt, że przedstawione wyniki zostały już opublikowane, co wiązało się z koniecznością uzyskania pozytywnych opinii grona recenzentów, chciałbym jedynie poprosić o doprecyzowanie i wyjaśnienie pewnych kwestii, które nasunęły mi się w trakcie zapoznawania się z przedstawionym materiałem. Zaznaczam jednocześnie, że poruszone aspekty w żaden sposób nie podważają wartości merytorycznej pracy oraz mojej bardzo pozytywnej oceny. Wynikają one przede wszystkim z nowatorskiego charakteru badań, budzącego duże zainteresowanie oraz z faktu, że wcześniej miałem okazję wykonywać doświadczenia w części zbliżone do opisanych w rozprawie doktorskiej.

Uprzejmie zatem proszę o ustosunkowanie się do poniższych pytań i komentarzy:

- W publikacji 2, w części dotyczącej analizy reologicznej z wykorzystaniem reometru rotacyjnego wskazano, że pomiar dla hydrożeli w ustalonych warunkach nie był możliwy, dlatego próbki rozcieńczano sztuczną śliną. Chciałbym się dowiedzieć co działo się z nierozcieńczonymi żelami podczas pomiaru oraz jakie w tym przypadku można zaproponować rozwiązanie, aby taki pomiar był możliwy do wykonania? Ewentualnie czy pomiar rotacyjny można zastąpić inną trybem analizy reologicznej?
- Również w publikacji 2, Doktorantka przedstawiła wspomniany zestaw do oceny mukoadhezyjności hydrożeli. W mojej ocenie w odniesieniu do materiałów półstałych nie istnieje całkowicie skuteczna i dająca w pełni wiarygodne wyniki technika oceny

mukoadhezyjności. Niezależnie od tego, czy użyjemy najprostszego rozwiązania w postaci krążka z mucyny, czy tak jak w przypadku publikacji 2, śluzówki policzka. Mukoadhezyjność najczęściej mierzy się jako siłę potrzebną do oderwania danego materiału od śluzówki, co jest możliwe w przypadku tabletek lub filmów. Moim zdaniem ilości żeli które spływały z płytki nie odzwierciedlały jednoznacznie ich zdolności adhezji do śluzówki.

- Mam także pytanie dlaczego w publikacji 2 w testach pęcznienia były stosowane żele po wysuszeniu? Czy nie bardziej uzasadniona byłaby ocena ich zachowania w kontakcie ze śliną w takiej formie, jakiej mają być aplikowane pacjentowi?
- W publikacji 3 zostały wykonane dwa testy, pęcznienia z dezintegracją oraz osobno erozji. Pierwszy trwał 240 min, a drugi 15 lub 60 min. Czy nie wystarczyłoby wysuszenie filmów po wykonaniu testu pęcznienia i zważenie pozostałości. Dlaczego z kolei erozji nie oceniono dla filmów w publikacji 4?

Podsumowując, uważam, że Doktorantka w pełni zrealizowała założony plan badań, a uzyskane wyniki zawierają wyraźne elementy nowości. Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 1789). W związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie Pani mgr Joanny Potaś do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Poznań, 13/07/2023

dr hab. n. farm. Tomasz Osmałek, prof. UMP

Tomasz Osmałek