



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
Z ODDZIAŁEM MEDYCZYNY LABORATORYJNEJ

Zakład Farmacji Stosowanej
15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2c
Tel. (85) 748-56-15, katarzyna.winnicka@umb.edu.pl

Prof. dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka

Białystok, 29.08.2023

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

pt.: „Badania nad wielofazową postacią leku dopochwowego”

wykonanej przez mgr. farm. Michała Smoleńskiego
w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
pod kierunkiem dr hab. n. farm. Katarzyny Małolepsza - Jarmołowskiej

Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej rozprawie

W ostatnim czasie wiele badań koncentruje się nad opracowywaniem dopochwowych postaci leku stanowiących wartościową alternatywę dla leków podawanych doustnie czy pozajelitowo. Dzięki dopochwowej aplikacji leków minimalizowane są ogólnoustrojowe działania niepożądane. Podanie leków drogą dopochwową może być wykorzystywane zarówno do wywołania efektu miejscowego, jak i ogólnego. Środowisko pochwy jest jednak bardzo zmienne pod względem fizjologicznym, co sprawia, że mogą pojawić się zaburzenia we wchłanianiu leków - szybkość i stopień wchłaniania leku po podaniu dopochwowym może bowiem zmieniać się w zależności od fizjologii pochwy, wieku pacjentki, fazy cyklu menstruacyjnego, istniejących schorzeń, a także rodzaju preparatu. Dopochwowe postacie leków powinny charakteryzować się odpowiednio długim czasem pozostawania w pochwie, aby zmniejszyć częstotliwość dawkowania.

Celem badań prowadzonych przez Pana mgr. Michała Smoleńskiego było opracowanie dopochwowej postaci leku o wielofazowym uwalnianiu umożliwiającą podawanie leków o właściwościach lipofilowych i hydrofilowych oraz wykazującą wydłużony czas przebywania (retencji) w miejscu podania. Koncepcja przedstawionych założeń badawczych wpisuje się w aktualną problematykę technologii farmaceutycznej i niesie ze sobą zarówno aspekty poznawcze, jak i praktyczne – o potencjalnym znaczeniu aplikacyjnym.

Struktura rozprawy

Rozprawa doktorska mgr. Michała Smoleńskiego stanowi opracowanie liczące 33 strony, do którego został włączony cykl trzech publikacji oryginalnych. Obejmuje 7 rozdziałów: wprowadzenie, cel pracy, materiały i metody, najważniejsze wyniki, dyskusję i podsumowanie (z odniesieniem do poszczególnych publikacji), wnioski, piśmiennictwo oraz załączniki – publikacje A, B, C, oświadczenia współautorów, wykaz publikacji zatwierdzony przez bibliotekę, dodatkowe osiągnięcia Autora oraz streszczenie i *abstract* w języku angielskim.

We wstępie Autor skrótowo przedstawia problematykę związaną z dopochwową aplikacją leków prawidłowo udokumentowaną aktualnymi danymi z piśmiennictwa. W rozdziale „Cel pracy” wyodrębnione zostały „cele szczegółowe badań włączonych do cyklu artykułów naukowych”, które obejmowały: przegląd i analizę piśmiennictwa (opisującego anatomię i fizjologię pochwy w kontekście charakterystyki miejsca podania leku, ustalenie cech i wymagań wobec optymalnej postaci leku dopochwowego, porównanie cech optymalnej postaci leku z formułacjami na bazie emulsji, analizę aktualnego stanu techniki dla emulsji dopochwowych, metod charakteryzacji i potencjalnych zastosowań medycznych, określenie dalszych kierunków badań), opracowanie kompozycji i technologii otrzymywania nanoemulsji zawierającej klotrimazol jako modelową substancję czynną, ocenę jakościową otrzymanej postaci leku oraz porównanie i opracowanie metody badania dostępności farmaceutycznej klotrimazolu z zaprojektowanej nanoemulsji i produktów referencyjnych w postaci zawiesiny i kremu dostępnego komercyjnie.

W rozdziale „Materiały i metody” Autor opisał metody wytwarzania poszczególnych formułacji i sporządzanie serii doświadczalnych. Do zaplanowania eksperymentów wykorzystał technikę jednej zmiennej w czasie (*one factor at a time*), aby ocenić wpływ określonego parametru na właściwości formułacji. Szczegółowo opisane zostały ponadto

kryteria wyboru konkretnych formułacji do dalszych badań oraz sporządzanie zoptymalizowanych i wybranych do dalszych badań serii doświadczalnych. Ocenę właściwości fizykochemicznych dokonano poprzez pomiar średniej wielkości kropli oleju zawieszanej w fazie ciągłej nanoemulsji, pomiar współczynnika polidispersyjności, wartość potencjału zeta, pH i osmolalności. Przeprowadzono także ocenę trwałości sporządzonych nanoemulsji po 24 godzinach, 4 tygodniach i 28 tygodniach od czasu sporządzenia preparatów. Zawartość klotrimazolu oceniano z wykorzystaniem techniki wysokosprawnej chromatografii cieczowej w układzie faz odwróconych. Oceniono ponadto zmiany stężenia wolnej frakcji klotrimazolu z nanoemulsji i preparatów referencyjnych oraz kumulowanych ilości wolnej frakcji klotrimazolu w funkcji czasu metodą z wykorzystaniem aparatu przepływowego (apparatus IV, USP) oraz aparatu z ruchomym cylindrem (apparatus III, USP).

Podkreślić należy, że część badań przeprowadzona została we współpracy zagranicznej – z p. prof. Susanne Florin-Muschert z Uniwersytetu w Lille, Francja.

W rozdziale „Najważniejsze wyniki”, Doktorant opisuje efekty kwerendy (praca przeglądowa - publikacja A) oraz przeprowadzonych doświadczeń w odniesieniu do opublikowanych artykułów (publikacja B i publikacja C):

1. Smoleński Michał, Karolewicz Bożena, Gołkowska Anna M., Nartowski Karol P., Małolepsza-Jarmołowska Katarzyna: Emulsion-based multicompartement vaginal drug carriers: from nanoemulsions to nanoemulgels, *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22, DOI: 10.3390/ijms22126455 (publikacja A)
2. Smoleński Michał, Muschert Susanne, Haznar-Gorbacz Dorota, Małolepsza-Jarmołowska Katarzyna: Nanoemulsion loaded with clotrimazole based on rapeseed oil for potential vaginal application – development, initial assessment, and pilot release studies, *Pharmaceutics*, 2023, 15, DOI: 10.3390/pharmaceutics15051437 (publikacja B)
3. Smoleński Michał, Muschert Susanne, Haznar-Gorbacz Dorota, Małolepsza-Jarmołowska Katarzyna: Opracowanie metody badania dostępności farmaceutycznej clotrimazolum z wielofazowych półstałych postaci leku dopochwowego, *Farmacja Polska*, 78(12), 675-684, 2022, DOI: 10.32383/farmpol/165925 (publikacja C)

W publikacji A Autor najpierw przedstawia aspekty związane z aplikacją leków drogą dopochwową oraz opisuje zalety i wyzwania technologiczne towarzyszące tej drodze podania. W dalszej części pracy przedstawione zostały metody kontroli jakości oraz potencjalne kierunki rozwoju dopochwowych postaci leku. Zwraca uwagę, że konieczne jest opracowanie

metod oceny dopochwowych postaci leku na bazie emulsyjnej, np. potencjału drażniącego na błonę śluzową pochwy, czy dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej z postaci leku. Publikacja B i C dotyczą otrzymywania, optymalizacji i kontroli jakości nanoemulsji z klotrimazolem wytworzonych z wykorzystaniem oleju rzepakowego. Zaprojektowano nanoemulsje o zadawalających parametrach fizykochemicznych oraz akceptowalnej trwałości. Opracowano ponadto sposób oceny uwalniania substancji leczniczej – jako metodę optymalną zaproponowano metodę badania z wykorzystaniem aparatu z ruchomym cylindrem.

Artykuły stanowiące rozprawę doktorską p. mgr. Michała Smoleńskiego ukazały się w czasopismach z dziedziny nauk farmaceutycznych. Dołączone oświadczenia współautorów o udziale Doktoranta w powstawaniu publikacji potwierdzają Jego znaczący wkład w planowanie, wykonanie badań oraz opis i analizę uzyskanych wyników.

Praca jest napisana poprawnym językiem, jest zredagowana starannie oraz stanowi logiczną całość.

W toku obrony pracy, do dyskusji chciałabym zaproponować następujące zagadnienia:

- cenne byłoby wyjaśnienie, czym Autor kierował się w doborze klotrimazolu jako leku modelowego?
- dlaczego wybrano takie stężenie leku i czy były podejmowane próby sporządzenia nanoemulsji z innymi stężeniami klotrimazolu?

Inne osiągnięcia Doktoranta

Całkowity dorobek Doktoranta obejmuje trzy publikacje w czasopismach z IF, trzy publikacje w czasopismach bez IF (o łącznej wartości 13,264 pkt. IF i 337 pkt. MNiSW/MEiN) oraz dwanaście prezentacji konferencyjnych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorant jest także współautorem dwóch polskich i dwóch międzynarodowych zgłoszeń patentowych. W 2022 roku w ramach grantu wyjazdowego „Moblilex” odbył staż zagraniczny w *College of Pharmacy, University of Lille*, we Francji (*Intravaginal Drug Dissolution - designing a uniform testing strategy to characterize vaginal dosage forms*, INSERM U1008 - *Advanced Drug Delivery Systems*, 03.04.2022 – 01.07.2022). Kierował ponadto grantem dla młodych naukowców – edycja 2020 (projekt pt. „Badania nad wielofazową postacią leku dopochwowego”. STM. D140.20.067).

Wnioski i konkluzja końcowa

Podsumowując, oceniana rozprawa doktorska autorstwa mgr. Michała Smoleńskiego pt. „Badania nad wielofazową postacią leku dopochwowego” stanowi oryginalne i wartościowe opracowanie naukowe, poruszające zaawansowane zagadnienia technologii farmaceutycznej. Praca spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (*Dz. U. z 2018 r., poz. 1668 ze zm.*) i na tej podstawie wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr. Michała Smoleńskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

Jednocześnie, z uwagi na nowatorski charakter badań oraz fakt, że na ich podstawie uzyskane zostały polskie i międzynarodowe zgłoszenia patentowe, składam formalny wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej.

KIEROWNIK
Zakładu Farmacji Stosowanej
Katarzyna Winińska
Prof. dr hab. n. farm. Katarzyna Winińska

Białystok, 29.08.2023.