



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM MEDICUM  
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

**Recenzja pracy doktorskiej Pani mgr farm. Justyny Kobryń  
pt. „Zastosowanie modyfikowanej strukturalnie skrobi jako substancji nośnikowej wybranych modelowych substancji leczniczych”**

Opiniowana praca doktorska została wykonana w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej i Biofizyki Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Promotorem rozprawy jest Pan prof. dr hab. Witold Musiał. Tematyka pracy wpisuje się w kierunek badań prowadzonych w tym zespole. Dodatkowo badania opisane w rozprawie były realizowane we współpracy z Uniwersytetem Przyrodniczym we Wrocławiu.

Poszukiwanie nowych substancji pomocniczych jest obecnie przedmiotem szczególnego zainteresowania technologów, zajmujących się rozwojem produktów leczniczych. Udowodniono bowiem, że właściwy dobór nośnika daje możliwość modyfikacji niekorzystnych właściwości fizykochemicznych substancji leczniczych, kontroli ich uwalniania z postaci leków i umożliwia zapewnienie optymalnego profilu farmakokinetycznego. Niejednokrotnie ma to bezpośrednie przełożenie na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii. Problematyka ta jest ważna i aktualna tym bardziej, że na przestrzeni ostatnich dwudziestu lat wprowadzono do lecznictwa wiele nowych substancji czynnych, jednak ich rozwojowi nie towarzyszył równie znaczący postęp w zakresie syntezy nowych substancji pomocniczych.

Skrobia jest jednym z podstawowych nośników pochodzenia naturalnego, stosowanym przede wszystkim do wytwarzania doustnych postaci leków. Jej właściwości w znacznym stopniu zależą od pochodzenia, jednak jej niewątpliwą zaletą jest bezpieczeństwo stosowania, małe ryzyko niezgodności oraz niski koszt wytwarzania. Cechy te skłaniają do modyfikacji struktury tego polisacharydu w taki sposób, aby nadać mu unikalne właściwości, które będą stanowiły odpowiedź na aktualne potrzeby związane z rozwojem nowych technologii. Spośród licznych modyfikacji skrobi opisanych w literaturze, w przemyśle farmaceutycznym powszechnie są

**Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji**

ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, tel. +48 12 620 56 00, faks +48 12 620 56 19

tpl@farmacja.cm-uj.krakow.pl, www.cm-uj.krakow.pl

*SLU*

stosowane odmiany żelowane, hydroksypropyloskrobia oraz glikolan sodowy skrobi, których monografie są zamieszczone w farmakopeach.

Recenzowana praca doktorska stanowi zbiór trzech powiązanych tematycznie artykułów oryginalnych. Do zbioru publikacji, Doktorantka dołączyła skrócony opis najważniejszych osiągnięć, który liczy 55 stron tekstu w tym 26 rysunków i 13 tabel. W tym opisie Doktorantka umiejętnie cytuje 113 pozycji piśmiennictwa z ostatnich dwóch dekad. Natomiast w każdym z artykułów oryginalnych, poprawnie wybrano i zacytowano od 26 do 39 pozycji piśmiennictwa, również z ostatnich dwudziestu lat.

Uzupełnienie opisu stanowią streszczenia w języku polskim i angielskim, oświadczenia współautorów, analiza bibliometryczna przygotowana przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu oraz życiorys Doktorantki. Układ opisu osiągnięć i struktura jego podziału są typowe dla takich opracowań.

Z danych zawartych w życiorysie wynika, że Doktorantka jest absolwentką kierunku biotechnologia (2005 r.) oraz farmacja (2007 r.). Od 2015 r. jest zatrudniona na stanowisku asystentki w ww. jednostce. Jej całkowity dorobek naukowy obejmuje 6 prac opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym o łącznym IF 28,877 i 495 pkt. MEiN oraz 11 komunikatów zjazdowych.

Artykuły stanowiące podstawę awansu są opracowaniami wieloautorskimi, które zostały opublikowane w latach 2017-2023 w dobrych i bardzo dobrych międzynarodowych czasopismach naukowych (Wyd. Hindawi oraz Wyd. MDPI), indeksowanych w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Dwie z trzech opiniowanych prac wydano na łamach czasopisma *Pharmaceutics*, klasyfikowanego w Q1 dla tej dyscypliny. Ich współczynnik oddziaływania wynosi od 1,718 do 6,525 (średnia 4,923).

1. **Kobryń, J.;** Sowa, S.K.; Gasztych, M.; Dryś, A.; Musiał, A. *Influence of Hydrophilic Polymers on the Factor in Weibull Equation Applied to the Release Kinetics of a Biologically Active Complex of Aesculus hippocastanum*. International Journal of Polymer Science 2017, vol. 2017, art.ID 3486384 <https://doi.org/10.1155/2017/3486384>
2. **Kobryń, J.;** Zięba, T.; Sowa, S.K.; Musiał, W. *Influence of Acetylated Annealed Starch on the Release of  $\beta$ -Escin from the Anionic and Non-Ionic Hydrophilic Gels*. Pharmaceutics 2020, 12, 84. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12010084>
3. **Kobryń, J.;** Raszewski, B.; Zięba, T.; Musiał, W. *Modified Potato Starch as a Potential Retardant for Prolonged Release of Lidocaine Hydrochloride from Methylcellulose Hydrophilic Gel*. Pharmaceutics 2023, 15, 387. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020387>

Należy podkreślić, że Pani mgr farm. Justyna Kobryń jest autorem pierwszym we wszystkich pracach. Z oświadczeń współautorów wynika, że Jej wkład ich w powstanie był nie mniejszy niż 60 %.

Pierwsza spośród ocenianych prac, dotyczy oceny wpływu trzech pochodnych kwasu akrylowego oraz metylocelulozy na kinetykę uwalniania substancji leczniczej pochodzenia naturalnego, tj.  $\beta$ -escyny, z hydrożeli do użytku zewnętrznego. Stanowi ona niejako wprowadzenie do tematyki rozwiniętej w następnych artykułach. Z kolei, w dwóch pracach oryginalnych opublikowanych w czasopiśmie *Pharmaceutics*, Doktorantka scharakteryzowała właściwości trzech nowych pochodnych skrobi ziemniaczanej: octanu, cytrynianu i difosforanu skrobi, pod kątem kontroli uwalniania  $\beta$ -escyny oraz chlorowodoru lidokainy z hydrożeli do użytku zewnętrznego. Pochodne zostały opracowane w Uniwersytecie Przyrodniczym we Wrocławiu i przekazane do analiz Doktorantce.

Założenia badawcze pracy zostały sformułowane poprawnie i obejmowały sporządzenie oryginalnych matryc hydrożelowych na bazie nowych skrobi modyfikowanych oraz wyjaśnienie oddziaływań między modelowymi substancjami leczniczymi i nowymi pochodnymi, które warunkują kinetykę ich uwalniania w celu wskazania tej o najlepszych właściwościach. Weryfikacja hipotez badawczych opierała się zatem, przede wszystkim na wynikach badań uwalniania wykonanych przy użyciu aparatu łopatkowego z dyskami nośnymi, przeznaczonymi do analiz preparatów półstałych, w połączeniu z analizą matematyczną i statystyczną wyników. Kontrola jakości hydrożeli obejmowała ponadto ocenę lepkości (wiskozymetr Höpplera) oraz pomiary pH. Ciekawą analizą była sorpcja błękitu metylenowego na skrobi, której wyniki ujawniły różnice w strukturze powierzchni nowych pochodnych w zależności od rodzaju modyfikacji.

Do charakterystyki nowych pochodnych skrobi oraz w celu zrozumienia oddziaływań między substancją leczniczą i nośnikiem zostały również użyte analizy rentgenograficzne (XRD), termiczne - różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC), jak również wykonano pomiary spektroskopowe w podczerwieni (FT-MIR). Morfologię ziaren skrobi opisano przy użyciu skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM). Pani mgr Justyna Kobryń udowodniła, że modyfikacja struktury skrobi może skutkować opracowaniem substancji pomocniczych o unikalnych właściwościach. Wyniki pokazują, że sposób modyfikacji oraz parametry tego procesu decydują m.in. o krystaliczności nośnika, stabilności termicznej, czy lepkości, co ostatecznie decydowało o kinetyce uwalniania substancji leczniczych ze sporządzonych hydrożeli.

W mojej opinii dobór metod i narzędzi badawczych do weryfikacji przedmiotowych hipotez był właściwy, co świadczy o dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktorantki. Brakuje natomiast informacji, które spośród analiz fizykochemicznych Pani mgr Justyna Kobryń wykonała samodzielnie, a które zostały wykonane w ramach współpracy naukowej z innymi jednostkami. Niemniej jednak uważam, że Doktorantka potrafi skutecznie realizować interdyscyplinarne projekty naukowe o czym świadczy spójność uzyskanych wyników oraz ich publikacja w dobrych czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym.

Po zapoznaniu się z treścią pracy, chciałabym prosić Doktorantkę o udzielenie odpowiedzi na następujące pytania:

1. Czy nowe pochodne mogą być stosowane do przygotowania hydrożeli o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczych, ale bez dodatku innych substancji żelujących? Z czego wynikało ich łączenie z innymi polimerami?
2. Czy podczas sporządzania hydrożeli zaobserwowano, aby nowe pochodne wykazywały niezgodności (np. z innymi polimerami żelującymi) lub wymagały innego sposobu postępowania niż ten praktykowany podczas przygotowania hydrożeli ze skrobi natywnej?
3. Myśląc o komercyjnym zastosowaniu nowych pochodnych skrobi w przyszłości, czy konieczne jest użycie substancji konserwujących podczas sporządzania takich hydrożeli? Jakie opakowanie oraz warunki przechowywania należałoby zaproponować?

Z obowiązku recenzenta, pragnę odnieść się do nieścisłości edytorskich rozprawy. W wykazie skrótów Doktorantka pominęła m.in. wyjaśnienie skrótu SA, SN czy Tg. Wyjaśniając skrót EH, pisze: *wyciąg z Aesculus hippocastanum*, nie podaje polskiej nazwy surowca, ani nie precyzuje o jaki rodzaj wyciągu chodzi. Z kolei skrót DSC definiuje jako skaningowa kalorymetria różnicowa, podczas gdy prawidłowa polska nazwa tej metody to różnicowa kalorymetria skaningowa (FP XII). W tekście skróconego opisu Doktorantka używa wymiennie różnych nazw dla określenia tej samej pochodnej, np. cytrynian skrobi lub skrobia cytrynianowa, co może być mylące dla czytelnika. Uważam, że tytuł Tabeli 12, powinien brzmieć np. *Zawartość fazy krystalicznej i amorficznej w próbkach skrobi modyfikowanej (...)*, zamiast *Procentowy skład krystaliczności i amorficzności (...)*. We wnioskach Doktorantka używa kalki z języka angielskiego, pisząc *prolongacja uwalniania* zamiast polskiego określenia *przedłużone uwalnianie*.

Wymienione wyżej drobne niedociągnięcia nie umniejszają wartości rozprawy, która stanowi oryginalne osiągnięcie naukowe Doktorantki. Pani mgr Justyna Kobryń posiada dobre przygotowanie teoretyczne oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Wyniki opisane w rozprawie wychodzą naprzeciw oczekiwaniom współczesnego przemysłu farmaceutycznego i w przyszłości mogą znaleźć zastosowanie praktyczne.

#### Wniosek końcowy

Rozprawa doktorska, autorstwa mgr Justyny Kobryń spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 roku poz. 1789 ze zm.), w związku z art. 179 ust. 2 i 3 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. *Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. z 2018 r., poz. 1669 ze zm.). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie rozprawy Pani mgr Justyny Kobryń do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie doceniając nowatorstwo podjętej tematyki, wysoki poziom naukowy, jak również aplikacyjny charakter uzyskanych wyników, wnoszę o wyróżnienie opiniowanej dysertacji.

Katedra Technologii Postaci Leku  
i Biofarmacji UJCM  
  
dr hab. Anna Krupa  
Adiunkt

Kraków, 18 września 2023