

Prof. dr hab. Przemysław Dorożyński
Katedra i Zakład Technologii Leków
i Biotechnologii Farmaceutycznej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

ul. Banacha 1
02-097 Warszawa

Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

ul. Medyczna 9
30-688 Kraków

Recenzja pracy doktorskiej p. mgr farm. Michała Smoleńskiego pt. "Badania nad wielofazową postacią leku dopochwowego"

Przedstawiona do recenzji praca autorstwa mgr farm. Michała Smoleńskiego została wykonana w Katedrze Technologii Postaci Leku, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu pod opieką promotora dr hab. n. farm. Katarzyny Małolepszej-Jarmołowskiej oraz dr Doroty Haznar-Garbacz jako promotora pomocniczego.

1. Ogólna charakterystyka pracy doktorskiej

Praca doktorska mgr farm. Michała Smoleńskiego stanowi spójny tematycznie zbiór trzech artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych, zgodnie z art. 187 pkt.3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”. Rozprawa doktorska liczy łącznie 129 stron. Łączny sumaryczny współczynnik oddziaływania czasopism (impact factor), w których opublikowane zostały prace należące do cyklu prezentowanego w rozprawie doktorskiej wynosi 12,733, a sumaryczna liczba punktów ministerialnych wynosi 310.

Problematyka przedstawionej pracy dotyczy poszukiwania skutecznych rozwiązań terapeutycznych w leczeniu schorzeń kobiecego układu rozrodczego spowodowanych infekcjami grzybów rodzaju *Candida albicans*. Praca łączy kilka oddzielnych obszarów

tematycznych, które można scharakteryzować następująco: ustalenie istotnych cech oraz wymagań w odniesieniu do nowoczesnych preparatów dopochwowych, opracowanie i optymalizacja formulacji, dobór metod analitycznych niezbędnych do charakterystyki preparatów oraz wytworzenie stabilnych termodynamicznie układów o charakterze nanoemulsji. Rozległa tematyka badawcza uzasadnia w pełni wieloautorski charakter publikacji wchodzących w skład cyklu. We wszystkich artykułach rola Doktoranta w przygotowaniu publikacji była wiodąca, co zostało potwierdzone formalnie poprzez oświadczenia współautorów deklarujących wkład poszczególnych osób w powstanie publikacji. Pozwala to w sposób jednoznaczny oszacować zaangażowanie Doktoranta w poszczególne etapy przygotowania prac.

Założony cel pracy ukierunkował działania Doktoranta, które można podzielić na następujące etapy:

1. Przegląd danych z piśmiennictwa pod kątem ustalenia parametrów optymalnej formulacji, doboru metod analitycznych oraz określenia kierunku badań (publikacja A);
2. Opracowanie składu i dobór technologii sporządzania nanoemulsji z klotrimazolem jako modelową substancją leczniczą wraz z oceną ich właściwości fizykochemicznych (publikacja B);
3. Opracowanie metodyki badań dostępności farmaceutycznej klotrimazolu z preparatów dopochwowych i porównanie właściwości opracowanych formulacji z preparatami komercyjnymi (publikacja C).

2. Szczegółowa charakterystyka prac stanowiących oryginalne rozwiązanie problemu naukowego

W artykule A, który jako publikacja przeglądowa stanowi naturalne wprowadzenie do pracy doktorskiej, Autor zapoznaje czytelnika z zagadnieniami dotyczącymi anatomii i fizjologii pochwy a także przeprowadza szeroką dyskusję dotyczącą optymalnej postaci leku dopochwowego, metod badania i kryteriów akceptacji dla produktu leczniczego tego typu oraz dokonuje analizy porównawczej cech takiej postaci leku z preparatami o charakterze emulsji. Praca przeglądowa jest przygotowana z dużą starannością a zestawione w niej informacje stanowią element przeglądu aktualnego stanu techniki dla emulsji dopochwowych, co stanowi

podstawę przygotowania aż czterech zgłoszeń patentowych (2 krajowe, 2 międzynarodowe), których współautorem jest mgr Michał Smoleński. Praca przeglądowa została przygotowana w oparciu o 172 publikacje naukowe, co należy szczególnie podkreślić, gdyż tematyka wybrana przez Doktoranta ma charakter niszowy (co w tym przypadku nie stanowi zarzutu) i zebranie tak imponującego zestawu publikacji źródłowych wskazuje na szczególną staranność w przygotowaniu do realizacji planów badawczych.

Opracowanie preparatu dopochwowego o charakter nanoemulsji stawiało przed doktorantem dwa poważne wyzwania. Po pierwsze niezbędna była koncepcja realizacji eksperymentu, która umożliwiłaby racjonalne zaplanowanie prac formułacyjnych, po drugie konieczne było opracowanie własnego zestawu metod badawczych umożliwiających ocenę właściwości i różnicowanie uzyskanych preparatów. W mojej opinii, z obu zadań Doktorant wywiązał się znakomicie.

W publikacji B zaprezentowano wyniki prac formułacyjnych, w których wytworzono 28 formułacji emulsyjnych, przyjmując jako podstawę planowania metodologię jednej zmiennej w czasie. W trakcie oceny właściwości fizykochemicznych opracowanych formułacji Autor analizował: wielkość kropli oleju (< 90 nm), indeks polidispersyjności ($PDI < 0,3$), wartość bezwzględnej potencjału zeta (≥ 20 mV), pH (3,5–4,5) oraz osmolalność (< 1200 mOsm/kg). Przedstawione wyniki badań prezentują rezultat dobrze zaplanowanego, systematycznie przeprowadzonego eksperymentu, którego celem była identyfikacja preparatów do dalszych prac. W publikacji B rozpoczyna się także – moim zdaniem – najciekawsza część zaplanowanej pracy, mianowicie badania dostępności farmaceutycznej klotrimazolu z opracowanych formułacji. Wątek ten jest kontynuowany i rozwijany w publikacji C, która koncentruje się na ocenie nanoemulsji S8:2-CLT i porównania jej właściwości z formułacjami referencyjnymi: 1% wodną zawiesiną klotrimazolu i komercyjnym kremem MycoHydralin. Dobór metod uwalniania w przypadku niestandardowych postaci leku stanowi wyzwanie samo w sobie. Ustalenie metodyki oraz parametrów eksperymentalnych stanowi zawsze kompromis pomiędzy możliwością odwzorowania warunków biologicznych, ograniczeniami aparaturowymi oraz celem realizacji badania. Doktorant świadomie dobiera metodykę badawczą, poszukuje optymalnych rozwiązań - ten aspekt pracy oceniam szczególnie pozytywnie.

3. Podsumowanie i wnioski

Pracę oceniam wysoko zarówno pod względem merytorycznym jak i aplikacyjnym. Doktorant podejmując ważną społecznie tematykę badawczą związaną z leczeniem schorzeń „kobiecego układu rozrodczego spowodowanych infekcjami grzybów rodzaju *Candida albicans* dostrzega konkretną potrzebą terapeutyczną i stara się ją zaspokoić. Należy tu także podkreślić trafność podjętej tematyki badawczej i jej oryginalność. Niestandardowe postacie leku – a za takie należy uznać nanoemulsyjne formułacje dopochwowe - nie stanowią głównego nurtu badań w technologii postaci leku. Co nie umniejsza potrzeby podejmowania tego rodzaju tematyki. Przedstawione zagadnienia dotyczące opracowania formułacji, jak i ich charakterystyki, ukazują umiejętności Doktoranta w zakresie planowania eksperymentu, organizacji prac zespołu oraz realizacji przyjętych założeń badawczych. Mgr Michał Smoleński świadomie prowadzi prace eksperymentalne, trafnie dobiera metody i narzędzia badawcze, które w perspektywie mają umożliwić wytworzenie postaci leku o konkretnym przeznaczeniu, a więc spełniającego określone wymagania. Z tego zadania Doktorant wywiązuje się w sposób bardzo dobry. Na szczególne podkreślenie zasługuje aspekt praktyczny prowadzonych badań. Prace realizowane przez zespół, w którym Doktorant odgrywa istotną rolę, umożliwiły złożenie czterech zgłoszeń patentowych, co jest raczej rzadkim efektem realizacji pracy doktorskiej.

Praca została napisana poprawnym zrozumiałym językiem, zagadnienia zostały w niej prawidłowo podzielone i w sposób logiczny ustrukturyzowane.

Lektura pracy doktorskiej nasuwa jednak pewne pytania i uwagi, które mogą zostać wykorzystane w dalszych pracach badawczych.

1. Badania stabilności prowadzono w niestandardowych warunkach, co było powodem takiej decyzji badawczej?
2. W pracy Doktorant kładzie nacisk na stabilność kinetyczną nanoemulsji. Czy uwzględniono także stabilność termodynamiczną?
3. Czym kierował się Autor dobierając parametry dla poszczególnych metod badania dostępności farmaceutycznej?

Pragnę podkreślić, że przedstawione powyżej uwagi nie umniejszają w żaden sposób wartości pracy. W świetle wszystkich argumentów uważam, że przedstawiona do recenzji praca


Strona

doktorska mgr farm. Michała Smoleńskiego spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim i wnioskuję o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie pragnę zauważyć, że poziom naukowy przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej spełnia wymagania standardowo stawiane wyróżnionym rozprawom doktorskim. Biorąc pod uwagę całość dorobku Doktoranta, w tym jego osiągnięcia aplikacyjne potwierdzone złożonymi wnioskami patentowymi, składam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr farm. Michała Smoleńskiego.

Kraków, 24 września 2023.

Prof. dr hab. Przemysław Dorożynski

