

dr hab. Grzegorz Garbacz
Skarbowców 81/7
53-025 Wrocław
ggarbacz@physiolution.eu
730311197

Wrocław 04.08.2020

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Eweliny Juszczyk pt. „Charakterystyka matryc polimerowych z alginianem sodu w tabletkach o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej” napisanej pod kierunkiem dr hab. Przemysława Dorożyńskiego.

1. OPINIA OGÓLNA

Rozprawa doktorska przygotowana przez Panią magister Ewelinę Juszczyk (zwaną dalej Autorką) zasługuje na bardzo dobrą ocenę i wyróżnienie. Praca została napisana w sposób bardzo staranny i jasno przedstawia nowatorskie wyniki badań właściwości fizycznych uwadnianych matryc alginianowych. Praca stanowi znaczącą innowację w temacie charakteryzacji postaci leku wytwarzanych na bazie matryc polimerowych. Część badawcza pracy została przygotowana z wykorzystaniem szerokiego spektrum metod fizycznych, takich jak: różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC), obrazowanie magnetyczno-rezonansowe (MRI) oraz metod analizy farmaceutycznej, takich jak: badania lepkości dynamicznej oraz badanie dostępności farmaceutycznej. Wyniki pracy zostały poddane należytej analizie statystycznej i przedstawione w sposób czytelny i estetyczny. Trudne zagadnienie badawcze, z którym przyszło się Autorce zmierzyć, zostało w bardzo dobry sposób rozwiązane i opisane. Zastosowanie szerokiego spektrum metod badawczych oraz bardzo dobra dyskusja uzyskanych wyników, przeprowadzona także w oparciu o istniejące piśmiennictwo, stanowią dowód biegłej orientacji Autorki w projektowaniu i przeprowadzaniu badań z dziedziny nowoczesnej technologii farmaceutycznej, analizy danych i konstruowania wniosków. Co więcej, podjęty temat ma nie tylko znaczenie akademickie, ale jest bardzo aktualny i istotny dla praktycznego rozwoju i przedklinicznej charakteryzacji stałych doustnych postaci leku opartych o technologię matryc polimerowych.

W związku z powyższym podjęte przez Autorkę badania dotyczące charakteryzacji matryc polimerowych z alginianem sodu w tabletkach o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej uważam za uzasadnione i przyczyniające się do rozwoju nowoczesnej technologii postaci leku zarówno ze strony teoretycznej, jak i praktycznej.



04.08.2020

2. OCENA MERYTORYCZNA

2.1 Struktura rozprawy

Recenzowana rozprawa łącznie z załącznikami liczy 162 (149 stron bez strony tytułowej i podziękowań). Rozprawa składa się z ośmiu rozdziałów, z których:

1. rozdział pierwszy ma charakter wstępu teoretycznego i przeglądu literaturowego (28 stron),
2. rozdział drugi stanowi opis celów i założeń pracy (4 strony),
3. rozdział trzeci jest rozdziałem metodycznym (26 stron),
4. rozdział czwarty stanowi omówienie i dyskusję wyników pracy eksperymentalnej i zawiera siedem podrozdziałów dotyczących wyników uzyskanych z zastosowaniem poszczególnych metod badawczych (72 strony).
5. rozdział piąty stanowi podsumowanie pracy i wnioski (2 strony)
6. rozdziały szósty, siódmy, ósmy i dziewiąty (łącznie 29 stron) mają charakter formalny i stanowią odpowiednio: spis rycin (rozdział szósty), spis tabel (rozdział siódmy), spis równań (rozdział ósmy) oraz piśmiennictwo (rozdział dziewiąty)

Struktura pracy (teoria – metoda – część doświadczalna – dyskusja i wnioski) jest odpowiednia dla tego typu opracowania. Rozprawa ma charakter teoretyczno-empiryczny, choć proporcje znacząco przesunięte są w kierunku części empirycznej. Wstęp (rozdział pierwszy) obejmuje 25% zasadniczej treści (112 stron) i stanowi bardzo dobre wprowadzenie w poszczególne aspekty pracy. Część doświadczalna (łącznie rozdziały trzeci i czwarty) stanowią 71% treści zasadniczej. Wykaz rycin, tabel, równań oraz piśmiennictwo zostały przedstawione na 26 stronach i nie zostały przez mnie wliczone do treści zasadniczej niniejszej pracy.

2.2. Wykorzystana literatura

W pracy Autorka wykorzystowała 221 naukowych pozycji bibliograficznych. W literaturze naukowej aż 98.6% (218 pozycji) to publikacje międzynarodowe w języku angielskim. Świadczy to o bardzo dobrej umiejętności wykorzystania przez Autorkę zasobów literaturowych przedmiotu. Przytaczane publikacje dobrane są bardzo starannie i efektywnie wspierają przekazywane treści oraz interpretację wyników. Pod względem jakościowym literatura jest dobrana prawidłowo, jest zróżnicowana i bogata. Na podkreślenie zasługuje bardzo dobra umiejętność wykorzystywania najnowszej literatury przedmiotu w podjętej tematyce i liczne odwołania do prac publikowanych w renomowanych czasopismach.

2.3. Język i formalna strona rozprawy

Recenzowana rozprawa doktorska zasługuje na bardzo dobrą ocenę strony językowej, formalnej i edytorskiej. W niniejszej rozprawie Autorka prowadzi zrozumiałą narrację przy wykorzystaniu bezosobowych form czasownika, co jest zgodne z powszechnie przyjętą normą językową występująca w stylu naukowym języka polskiego. Autorka zastosowała referencje nawiasowe, co jest standardem na całym świecie i jest powszechnie stosowane w Polsce, także w naukach farmaceutycznych. Pod względem redakcyjnym i językowym, a

także w zakresie stosowania poprawnych zasad dla odsyłaczy bibliograficznych, pracę oceniam bardzo wysoko.

2.4. Szczegółowa ocena merytoryczna zawartości rozprawy

Recenzowana rozprawa doktorska składa się z 9 rozdziałów obejmujących 5 zasadniczych rozdziałów zawierających wprowadzenie teoretyczne (rozdział 1), przedstawienie celów pracy (rozdział 2), opis metod badawczych (rozdział 3), dyskusje i omówienie wyników (rozdział 4 podzielony na 7 podrozdziałów), oraz wnioski końcowe (rozdział 5).

Rozdział 1 - wstęp

Rozdział jest napisany w sposób bardzo przejrzysty i zawiera wszystkie istotne elementy, w tym: skrótowy, ale bardzo konkretny opis technologii tabletek matrycowych i zasad ich działania; wyszczególnienie technik analitycznych stosowanych w badaniach matrycowych postaci leku; zestawienie właściwości i przykłady zastosowania polimerów hydrofilowych w technologii stałych postaci leku; omówienie budowy i właściwości alginianów wraz z wnikliwym opisem mechanizmów żelowania; opisy podstawowych właściwości procesów fizycznych charakterystycznych dla uwodnionych polimerów takich jak pęcznienie, rozpuszczalność i lepkość. Wstęp stanowi bardzo dobre wprowadzenie teoretyczne do przedmiotu badań opisywanych w dalszych częściach pracy.

Rozdział 2 - cele oraz założenia

Rozdział zawiera bardzo dobrą podbudowę teoretyczną wskazującą na złożoność celu pracy to jest charakterystyki procesów zachodzących podczas hydratacji hydrofilowych matryc polimerowych na przykładzie tabletek z alginianem sodu. Dla umożliwienia realizacji tego celu, praca została w sposób bardzo umiejętny i zgodnie z logiką podzielona na następujące etapy badawcze:

1. opracowanie metodyki badawczej pozwalających na charakterystykę przestrzenną i czasową zjawisk uwadnianych matryc alginianowych,
2. charakterystykę wybranych parametrów fizyko-chemicznych uwalnianych matryc alginianowych,
3. badania wpływu modelowych substancji leczniczych na właściwości matryc alginianowych.

Słuszność i skuteczność takiego sposobu postępowania została ponad wszelką wątpliwość potwierdzona przy realizacji części badawczej (rozdział 4).

Rozdział 3 - materiały, aparatura i metody

Rozdział zawiera przejrzysty wykaz zastosowanych materiałów i urządzeń badawczych. Opisy metod badawczych są precyzyjne i zrozumiałe. Na szczególną uwagę zasługuje innowacyjne podejście do obrazowania uwodnionych matryc polimerowych wraz ze szczegółowym opisem oraz umiejętnie wykorzystanie sekwencji Multi Slice Multi Echo (MSME), Ultrashort Echo Time (UTE), a także bardzo dobrze opisana procedura przygotowania próbek uwodnionych tabletek do oznaczania wody metodą Karla-Fischera.

Rozdział 4 - omówienie wyników i dyskusja

W rozdziale tym Autorka w sposób obszerny przedstawia wyniki pracy eksperymentalnej i poddaje je wnikliwej dyskusji w kontekście danych literaturowych. Rozdział został podzielony na siedem podrozdziałów opisujących wyniki uzyskiwane z zastosowaniem poszczególnych metod badawczych. W podrozdziale 4.1 przedstawiono wyniki oznaczania zawartości wody w niezwiązanym polimerze oraz wyznaczenie granicznej liczby lepkościowej i stopnia polimeryzacji. W podrozdziale 4.2 przedstawiono i omówiono wyniki badania przestrzennej dystrybucji wody metodą Karla-Fischera w tabletkach matrycowych (placebo i zawierających modelową substancję leczniczą) podczas inkubacji w wodzie, a także roztworze HCl 0.1 mol/L. W podrozdziale 4.3 przedstawiono wyniki badania poszczególnych obszarów nawadnianych matryc alginianowych z rozpuszczalnikiem metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC). W ramach podrozdziału prezentowane są wyniki badań prowadzonych na tabletkach placebo, jak i zawierających modelowe substancje lecznicze odwadnianych w roztworze kwasu solnego oraz w czystej wodzie. Niniejsza część pracy zasługuje na szczególną uwagę i uznanie ze względu na nowatorskie podejście i wysoką jakość oraz klarowny sposób przedstawienia wyników. Kolejnym innowacyjnym aspektem niniejszej pracy jest zastosowanie obrazowania magnetyczno-rezonansowego (MRI) do charakteryzacji procesów podczas uwadniania matryc polimerowych. Na szczególną uwagę zasługuje bardzo dobre zaplanowanie prac badawczych, specyfika stosowanych sekwencji MSME, UTE, a także sposób przedstawienia wyników w formie zestawienia stałych zaników obwiedni T2 i ich amplitud (dla MSME) oraz analiza histogramów obrazów uzyskanych z zastosowaniem techniki UTE. Takie przedstawienie wyników jest bardzo innowacyjne, a porównywalne prace nie są mi znane. Na osobną uwagę zasługuje zastosowanie unikatowych niemagnetycznych uchwytów umożliwiających zwilżanie tabletek podczas obrazowania. Podnosi to dodatkowo istotny innowacyjny aspekt niniejszej pracy. Kolejne podrozdziały dotyczą analizy lepkości kinematycznej wybranych obszarów odwadnianej matrycy polimerowej (4.5), badania uwalniania modelowych substancji leczniczych (4.6) oraz analizy eksploracyjnej przedstawionych wyników. Podrozdziały 4.5 - 4.7 zostały napisane w sposób poprawny z dużą dbałością o estetykę i klarowny sposób przedstawienia wyników. Należy podkreślić, że tezy i argumenty przytaczane w pracy wsparte są na pokaźną liczbą 221 pozycji literaturowych ujętych w rozdziale 9.

Rozdział 5 - wnioski

W niniejszej rozprawie doktorskiej Autorka przedstawia 6 wniosków, z których każdy w sposób należyty poparty jest wynikami prac badawczych i wsparty danymi literaturowymi. Analiza wyników jest rzetelnie opracowana, a wnioski wynikają z uzyskanych i przedstawionych w pracy wyników, co niewątpliwie świadczy o dojrzałości naukowej Autorki.

Rozdziały 6 - 8

Rozdziały stanowią opisy rycin, tabel i równań. Rozdziały zostały wykonane bardzo starannie.

2.5. Istotne elementy rozprawy

Do istotnych i oryginalnych elementów rozprawy zaliczam:

1. Dokonanie po raz pierwszy ilościowego opisu rozmieszczenia wody w tabletkach matrycowych w czasie uwadniania z zastosowaniem zestawu metod komplementarnych (DSC, MRI, Karl-Fischer)
2. Określenie typu oddziaływań wody z matrycą polimerową w zależności od składu matrycy, czasu hydratacji, zawartości i właściwości substancji czynnej oraz typu medium uwadniającego (woda destylowana oraz 0,1 mol/L HCl)
3. Wykazanie bezpośredniego wpływu przebiegu procesów hydratacji na kinetykę uwalniania substancji leczniczej
4. Nieinwazyjna charakteryzacja oddziaływania polimer - woda oraz potwierdzenie obecności wody w głębokich warstwach uwadnianych matryc przy zastosowaniu techniki obrazowania MRI.
5. Zastosowanie unikatowych niemagnetycznych uchwytów umożliwiających zwilżanie tabletek podczas obrazowania oraz dwóch rodzajów sekwencji MEMS oraz UTE do obrazowania uwadnianych matryc polimerowych.

2.6. Uwagi

Podkreślam, iż praca podlegająca recenzji jest na bardzo wysokim poziomie, także w kontekście międzynarodowym, a wskazane przeze mnie uwagi nie wskazują na braki merytoryczne, lecz w najgorszym wypadku drobne uchybienia formalne. Poniżej wymieniłem główne uwagi, które nasunęły mi się podczas lektury rozprawy:

1. Brak skali na przedstawianych zdjęciach
2. Tabela 1. Brak informacji na temat głębokości obrazowania uwodnionych matryc z wykorzystaniem poszczególnych technik
3. Rycina 11 brak podstawowych wymiarów i schematu działania uchwytu do obrazowania
4. Punkt 3.3.8 bardzo ogólnikowy opis metody uwalniania. Autorka powinna podać dokładny opis warunków zwalniania, ilości testowanych postaci leku oraz procedury próbkowania i pomiaru.
5. Opisy wykresów są niepełne i nie zawierają informacji na temat tożsamości przedstawianych wyników ani na temat ich zmienności. Czy przedstawiane są wartości pojedyncze czy średnie, jeśli tak to z ilu powtórzeń? Brak jest informacji na temat słupków błędów.
6. Dane przedstawiane w wykresach (za wyjątkiem DSC i histogramów) nie zawierają informacji na temat zmienności (brak słupków błędów). Jaka jest tego przyczyna?
7. Ryciny 46 i 47 Autorka zdecydowała się na dopasowanie wielomianowe przebiegu krzywej do punktów pomiarowych. Jaki jest racjonalny powód i równanie dopasowania przedstawionego wielomianu? W przypadku braku istotnego powodu należy uznać niniejsze za błąd edytorski i sugeruje się używanie linii prostych między punktami pomiarowymi. Czyni to zagadnienie prostszym pomimo krzywych.


04.08.2020

2.7. Pytania szczegółowe

Ponizej przesyłam listę pytań do Autorki, o odpowiedź na które prosiłbym podczas publicznej obrony:


1. W kontekście zdobytego doświadczenia i posiadanych informacji proszę o ocenę, w jakim stopniu wyniki uzyskane dla matryc alginianowych zależne będą od serii polimeru i stopnia jego polidispersji? Jakie są źródła zmienności i w jaki sposób mogą ulec zaburzeniu zaobserwowane zależności?
2. Czy opracowana metodologia badań może być użyta celem oceny właściwości różnych serii tego samego surowca pochodzenia naturalnego, np. w przypadku zmiany dostawcy lub technologii przetwarzania?
3. Czy uzyskane wyniki i zaobserwowane zależności mogą być przeniesione na inne polimery i mieszaniny polimerów i/lub układu polimer/lek? Jeśli tak, to na jakie i co stanowi kryterium wyboru?
4. Zaproponowane przez Autorkę techniki obrazowania MRI z zastosowaniem sekwencji UTE mogą potencjalnie stanowić od dawna poszukiwaną technikę oceny aktywności/mobilności wody w matrycach polimerowych. Badania przedstawione przez Autorkę zostały przeprowadzone w układach podlegających hydratacji, tj. przy wydatnie zwiększającej się w czasie zawartości wody w matrycy. W kontekście zdobytego doświadczenia i posiadanej wiedzy bardzo proszę o choćby hipotetyczną odpowiedź na następujące pytanie: czy sekwencja UTE bądź jej modyfikacje lub kombinacje MSME/UTE mogą posłużyć do oznaczania aktywności/mobilności i całkowitej ilości wody w mieszaninach binarnych polimer/lek lub gotowych postaciach leku podczas prób stabilnościowych?
5. Proszę o dyskusję kierunków dalszego rozwoju opracowanej metodyki badań. Jakie jeszcze metody badawcze mogłyby zostać wykorzystane celem komplementarnej charakteryzacji matryc polimerowych podczas uwadniania? Proszę uzasadnić wybór.

3. WNIOSKI I KONKLUZJA KOŃCOWA

Wymienione powyżej sugestie i uwagi krytyczne nie zmieniają mojej bardzo wysokiej oceny pracy. Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymogi formalne wyznaczone przez Ustawę o Stopniach i Tytule Naukowym obowiązującą aktualnie w Polsce i stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego trafnie określonego tytułem pracy „Charakterystyka matryc polimerowych z alginianem sodu w tabletkach o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej”. Po dokonaniu recenzji stwierdzam, że przedłożona rozprawa doktorska jednoznacznie dowodzi bardzo dobrego przygotowania teoretycznego Autorki w obszarze nauk farmaceutycznych, zwłaszcza w technologii postaci leku i potwierdza umiejętności Autorki w zakresie samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Realizacja pracy w wielu niezależnych ośrodkach badawczych dowodzi bardzo dobrych umiejętności organizacyjnych i komunikacyjnych Autorki.

Niniejszym wnioskuję o dopuszczenie Pani magister Eweliny Juszczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoki poziom technologiczny i przedmiotowy recenzowanej rozprawy oraz dorobek naukowy, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Z wyrazami szacunku,
dr hab. Grzegorz Garbacz



04.08.2020