



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE  
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY  
z ODDZIAŁEM ANALITYKI MEDYCZNEJ  
KATEDRA I ZAKŁAD FARMACJI  
STOSOWANEJ



Chair and Department of Applied Pharmacy

ul. W. Chodźki 1, 20-093 LUBLIN

tel./fax. 81-742-38-08, e-mail: farm.stos@umlub.pl

Lublin, 02.05.2017

OCENA

Rozprawy doktorskiej mgr **Malwiny Anny Lachowicz** pt.: „Wpływ nowego solubilizatora Rofam 70 na rozpuszczalność octanu megestrolu”, wykonanej w Zakładzie technologii postaci leku Katedry Farmacji Stosowanej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem dr hab. Pawła Szymańskiego, promotor pomocniczy dr Michał Kołodziejczyk

Problemy technologiczne związane z wytworzeniem odpowiednio przyswajalnych form leków związane są w dużej mierze ze słabą rozpuszczalnością substancji czynnej. Słaba rozpuszczalność przedkłada się bezpośrednio na niższą dostępność biologiczną, a to z kolei może być powodem niezadowalającej skuteczności terapeutycznej. Poprawa dostępności biologicznej poprzez zwiększanie dawki substancji leczniczej może natomiast zwiększać ryzyko działań niepożądanych i toksycznych. Może także przyczyniać się do zjawiska określanego jako *non-compliance*, czyli nieprzestrzegania zaleceń terapeutycznych przez pacjenta.

W związku z powyższym podjęcie przez Autorkę badań nad określeniem przydatności nowych związków zwiększających rozpuszczalność substancji leczniczych uważam za wysoce zasadne. Tematyka pracy dotyczy zagadnień aktualnych, a jej wyniki mogą stanowić istotne uzupełnienie istniejącego stanu wiedzy w tym zakresie.

Recenzowana rozprawa doktorska, liczy 99 stron wydruku komputerowego i obejmuje: wykaz skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, cel i założenia

pracy, metody, wyniki, omówienie wyników, wnioski, wykaz piśmiennictwa w liczbie 132 pozycji (głównie anglojęzyczne) oraz spis rycin (19) i tabel (11).

Wstęp pracy liczący 30 stron autorka podzieliła na 4 podrozdziały. Szczegółowo opisuje proces solubilizacji, znaczenie surfaktantów, ich rodzaje oraz metody badań. Nieco mniej uwagi poświęca natomiast na opisanie octanu megestrolu. Wprawdzie jego charakterystykę fizykochemiczną przedstawia bardzo szczegółowo, jednak opis mechanizmu działania i wskazania budzą pewien niedosyt. Wziąwszy pod uwagę, że jest to substancja stanowiąca przedmiot badań należałoby poza ogólnym opisem mechanizmu działania podkreślić jej właściwości przeciwzapalne oraz synergizm z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (np. ibuprofen, diklofenak) oraz inklinacje terapeutyczne tegoż synergizmu. Należałoby również wspomnieć o zastosowaniu octanu megestrolu w leczeniu niedożywienia u pacjentów dializowanych, u których nie tylko poprawia on stan odżywienia, ale także odwraca zależny od cytokin proces zapalny w przebiegu zespołu MIA (malnutrition-inflammation-atherosclerosis), czyli współwystępowania niedożywienia, stanu zapalnego i miażdżycy. Pominęłabym natomiast akapit dotyczący zespołu kacheksja/anoreksja ponieważ nie ma on bezpośredniego związku z tematem pracy.

Cel pracy (str 42-43) został sformułowany jasno i precyzyjnie. Opisane cele szczegółowe są spójne i stanowią logiczną całość: wybór surfaktantu, ocena jego toksyczności, a dopiero następnie badania jego przydatności technologii. Zdecydowanie należy tu podkreślić doskonale umiejętności związane z planowaniem badań, niezbędne w pracy każdego badacza.

Wybór metod badawczych, jak również sposób przeprowadzenia doświadczeń został opisany wyczerpująco i nie budzi żadnych zastrzeżeń. Autorka do zrealizowania zaplanowanego celu wybrała prawidłowe metody i zastosowała właściwe badania *in vitro* (ocena cytotoksyczności).

Dokumentację pracy (wyniki) przedstawiono w sposób prosty i zrozumiały oraz umieszczono na 7 rycinach i w 5 tabelach. Na podkreślenie zasługuje wykonanie badań w odniesieniu do znanych i wykorzystywanych już w technologii związków powierzchniowo czynnych, jak Tween 80, PEG 40, czy Poloxamer 188.

Omówienie wyników wskazuje na bardzo dobre przygotowanie (zarówno praktyczne, jak i teoretyczne) oraz duży wkład pracy doktorantki. Wybrała ona najistotniejsze osiągnięcia własne i umiejętnie skonfrontowała je z dostępną wiedzą w tym zakresie. Efekty realizacji tego zadania, tak ważnego w pracy naukowej, świadczą o głębokiej wiedzy merytorycznej



Autorki, jej zdolnościach analitycznych oraz umiejętności przejrzystego przedstawiania swoich przemyśleń.

Pewne wątpliwości budzą sformułowane wnioski. Jest to zawsze najtrudniejsza część pracy stanowiąca wyzwanie dla młodego badacza. Powinna to być interpretacja i podsumowanie uzyskanych wyników badań. Wniosek pierwszy to informacja o przeprowadzonym procesie syntezy związków Rofamu – nie jest to wniosek. Wniosek drugi powinien brzmieć: „Rofam 70 jako jedyny z badanych związków nie wykazywał działania toksycznego na komórki A549”. Wniosek 3 i 4 powinien brzmieć: „Rofam 70 jest mieszaniną składającą się z dwóch frakcji z czego pierwsza stanowi 36%, a druga 64% całości związku. Wniosek 5 powinien brzmieć: „Rofam 70 jest lepszym solubilizatorem dla octanu megestrolu niż Pluronic F68.

Reasumując należy stwierdzić, że prezentowana praca obejmuje szeroko zaplanowane, pracochłonne badania o istotnej wartości poznawczej i aplikacyjnej. Pomimo przedstawionych nielicznych uwag krytycznych praca prezentuje wysoką wartość merytoryczną, a Autorka wykazała się doskonałym opanowaniem warsztatu metodycznego, głęboką wiedzą i zdolnościami analitycznymi.

W moim przekonaniu, przedstawiona do oceny praca odpowiada w pełni wymaganiom stawianym pracom doktorskim, dlatego przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie mgr Malwiny Anny Lachowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zgłaszam też wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej, ponieważ:

1. Reprezentuje bardzo wysoki poziom merytoryczny (znaczenie, jakość, zakres badań)
2. Posiada istotne elementy nowości oraz znaczną wartość aplikacyjną
3. Wyniki zostały częściowo opublikowane w czasopiśmie posiadającym współczynnik wpływu (Impact Factor), a Doktorantka jest pierwszym autorem.

Prof. dr hab. Ewa Poleszak

KIEROWNIK  
KATEDRY I ZAKŁADU FARMACJI STOSOWANEJ  
prof. dr hab. Ewa Poleszak