



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Prof. dr hab. Michał Piotr Marszałł

KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII LEKÓW
ul. Dr Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz,
tel. +48 52 585 35 32, fax. +48 52 585 35 29
e- mail: mmars@cm.umk.pl

Bydgoszcz, dn. 7.09.2022 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Mariusza Staśkiewicza

„Assessment of potential impact of cherry flavor on stability of montelukast tablets”

wykonanej pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Pawła Szymańskiego

oraz promotora pomocniczego dr n. farm. Kamili Czarneckiej

Trwałość produktów leczniczych jest ważnym elementem nie tylko na etapie produkcji ale również w późniejszym procesie przechowywania oraz stosowania leków. Dlatego badania rozwojowe nowego produktu leczniczego rozpoczynają się od udowodnienia stabilności substancji leczniczej poprzez zapewnienie odpowiedniego składu formułacji. Obowiązkiem producenta jest wykazanie i opisanie w dokumentacji rejestracyjnej braku zmian substancji leczniczej w produkcie leczniczym w trakcie produkcji, w tym określenie zgodności substancji leczniczej z substancjami pomocniczymi jak również w okresie przechowywania pod wpływem czynników zewnętrznych. Gwarantuje to bezpieczeństwo stosowania danego produktu leczniczego zarówno pod kątem osiągnięcia efektu terapeutycznego jak również braku występowania działań niepożądanych wskutek powstania produktów rozpadu API.

Przykładem tego jest przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pana mgr Mariusza Staśkiewicza wykonana pod kierownictwem prof. dr hab. Pawła Szymańskiego oraz dr Kamili Czarneckiej w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Zaproponowany temat rozprawy doktorskiej wpisuje się w nurt badań naukowych z zakresu analizy farmaceutycznej oraz technologii postaci leku prowadzonych przez promotorów jak również wykonywanych w ramach obowiązków zawodowych przez doktoranta w przemyśle farmaceutycznym.

Praca doktorska liczy 85 stron i jest zbiorem wyników badań prowadzonych przez mgr Mariusza Staśkiewicza w ramach współpracy Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz polskiej firmy farmaceutyczno-biotechnologicznej Adamed Pharma SA. Główny cel badań dotyczy oceny wpływu aromatu wiśniowego na stabilność substancji aktywnej montelukastu w formie tabletek niepowlekanych. Aromat wiśniowy jako substancja pomocnicza z jednej strony niweluje gorzki smak substancji czynnej, z drugiej strony jego duże stężenie może mieć wpływ na stabilność formulacji zawierającej montelukast.

W tym celu doktorant we wstępie w sposób jasny i treściwy wprowadza czytelnika w problematykę zanieczyszczeń API z pokreśleniem procesu oksydacji i powstałych w jej wyniku zanieczyszczeń sulfotlenkiem tak jak ma to miejsce w przypadku montelukastu. Porównując wstępne badania stabilności dla tabletek powlekanych oraz niepowlekanych, te drugie bez dodatku EDTA okazały się najmniej stabilną formulacją dla badanego API. Wstęp obejmuje również opis aktywności pochodnych fenolowych oraz flawonoidów jako związków o potencjalnym działaniu prooksydacyjnym oraz antyoksydacyjnym. Główny cel badań został podzielony na etapy obejmujące modyfikację najmniej stabilnej formulacji – tabletek niepowlekanych, jakościową analizę aromatu wiśniowego, oszacowanie całkowitej zawartości związków fenolowych, zawartości flawonoidów, zdolności oksydacyjnej aromatu wiśniowego oraz modyfikacje receptury celem identyfikacji potencjalnego źródła o działaniu utleniającym.

Część doświadczalna poprzedzona jest opisem „materiały i metody”, które w mniej lub bardziej szczegółowy sposób opisują przeprowadzone procedury. Część wyników jest przedstawiana zdawkowo co doktorant wyjaśnia własnością intelektualną producenta lub faktem, że nie jest to przedmiotem opisanych badań. Dla przykładu informacja na str 29 mówiąca o nieumieszczeniu szczegółowego opisu analizy aromatu wiśniowego pod kątem flawonoidów nie zaspokoila mojej ciekawości co moim zdaniem wzbogaciłoby lekturę dysertacji. Do części analitycznej nasuwają się pytania:

- Rycina 6-3 (str 39) przedstawia chromatogram MS oraz UV. Brak jest opisu osi (x). Chromatogram przy użyciu detekcji UV prawdopodobnie przedstawia dane z tabeli 6-3. Piki opisane numerami 1-7 korespondują prawdopodobnie do pików opisanych w kolumnie pierwszej ww. tabeli.
- Na jakiej podstawie doktorant opracowując metodę HPLC do identyfikacji flawonoidów (screening analysis) wybrał 3 analityczne długości fali (str 31) mając do dyspozycji detektor z matrycą fotodiodową?

- Jakie źródło jonizacji było użyte do analizy MS i czy zastosowanie innego nie poprawiłoby identyfikacji MS? Być może zmiana źródła jonizacji na np. APCI rozwiązałaby problem opisany w akapicie *Conclusion* str 42.

W rozdziale *Wyniki i dyskusja* doktorant wykazał brak obecności związków flawonoidowych przypisując działanie przeciwutleniające związkom fenolowym m.in. antocyjanom. Ciekawym wynikiem jest analiza poziomu sulfotlenku po 30 dniach w różnych mieszaninach.

- Na rycinie 6-6 (str. 47) przedstawiono stężenie zanieczyszczenia MTK 2 dla różnych substancji pomocniczych (przeciwutleniaczy). Czy powyżej wskazany trans-sulfotlenek jest tożsamy z sulfotlenkiem wskazanym w tabelach od 6-6- do 6-10 – czy jest to suma zanieczyszczeń trans+cis?

Okazało się, że 5-krotne większy dodatek aromatu wiśniowego obniża trwałość API zwiększając ponad 2-krotnie zawartość produktu utleniania – sulfotlenku. Proces „starzenia” po 6 miesiącach jeszcze bardziej różnicuje testowane mieszaniny w stosunku do oryginalnego składu. Bazując na ww. doświadczeniu i na danych literaturowych autor stwierdza, że wysokie stężenie przeciwutleniacza może powodować odwrotny efekt – nasilenia procesu utleniania API. Na podstawie szeregu badań, w tym z różnymi modyfikacjami receptury doktorant stwierdza, że głównym źródłem procesu oksydacji jest obecność celulozy mikrokrystalicznej oraz wolne rodniki powstałe w dłuższym okresie czasu. Stąd pytanie czy planuje się jej zamianę na inną substancję pomocniczą pozbawioną właściwości utleniających?

Przedstawioną do recenzji pracę oceniam dobrze. Co prawda z jednej strony przyjmuje ona momentami charakter raportu z prac rozwojowych ale z drugiej strony potwierdza ona możliwość łączenia potencjału naukowego uczelni z rozwojem produktu leczniczego w sektorze przemysłowym. Oprócz bogatego doświadczenia zawodowego w przemyśle farmaceutycznym na uwagę zasługuje aktywność naukowa doktoranta poparta współautorstwem 2 artykułów w recenzowanych czasopismach *Acta Polonie Pharmaceutica – Drug Research* oraz *Chemical Papers*.

Stwierdzam, iż praca doktorska odpowiada wymaganiom stawianym przez obowiązujące przepisy i wnoszę o dopuszczenie pana magistra Mariusz Staśkiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
Katedry Chemii Leków

prof. dr hab. Michał Marszałł