

Prof. dr hab. farm. Jerzy Krysiński
Katedra Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
ul. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz
Tel.: 52 585 3788, e-mail: jerzy.krysinski@cm.umk.pl

Bydgoszcz, 04.01.2018 r.

OCENA

pracy doktorskiej mgr **Magdaleny Turk**

wykonanej w Katedrze Farmacji Stosowanej Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego
Uniwersytetu Medycznego

pt. *Optymalizacja warunków powlekania minitabletek, tabletek i peletek w fazie fluidalnej*
pod kierunkiem prof. dr. hab. Małgorzaty Sznitowskiej.

Należyta jakość produktu leczniczego zależy od przestrzegania norm technologicznych określonych w specyfikacji wytwarzania. Aby sprostać wymogom stawianym postaci leku wytwórca musi pokonać wiele trudności i rozwiązywać szereg problemów technologicznych. Im więcej problemów i badań przed wprowadzeniem do obrotu ma wytwórca tym większe ponosi koszty wytwarzania, a w konsekwencji powstaje droższy produkt leczniczy. W celu obniżenia kosztów wytwarzania produktów leczniczych do produkcji wprowadza się nowe urządzenia, stosuje nowe metody badań śródoperacyjnych oraz wykorzystuje matematyczne narzędzia analizy danych technologicznych do projektowania optymalnej postaci leku oraz planowania optymalnego procesu produkcji.

W tym aspekcie podjęcie przez Doktorantkę badań dotyczących minitabletek, wyboru optymalnego urządzenia do powlekania minitabletek wraz z optymalizacją procesu formulacji z zastosowaniem zasad *DoE (Design of Experiment)* jest celowe, ma walory nowości naukowej z istotnym aspektem praktycznym. Założenia badawcze ocenianej pracy wpisują się w koncepcję nowoczesnej strategii zapewniania jakości produktu leczniczego już na etapie projektowania i określane są mianem *Quality by Design* oraz *Process Analytical Technology*.

Mgr Magdalena Turk przedstawiła pracę doktorską w formie rozprawy, która składa się z następujących części: wstępu, celu pracy, metod, wyników, dyskusji, wniosków, spisu rycin i tabel oraz literatury. Struktura pracy jest typowa dla dysertacji doktorskiej i nie budzi zastrzeżeń.

wpf - DWK2018
23.01/2018
WJK

Cel ocenianej pracy doktorskiej obejmuje kilka spójnych wątków. Podstawowym zadaniem, jakie wyznaczyła sobie Doktorantka było sporządzenie rdzeni minitabletek i opracowanie parametrów procesowych ich powlekania w warstwie fluidalnej. Parametry procesu powlekania zaplanowano najpierw metodą Taguchi, przeprowadzono symulacje komputerowe zachowania się minitabletek w komorze fluidalnej i następnie sprawdzono przydatność wyznaczonych, modelowych parametrów w warunkach eksperymentalnych. Proces powlekania minitabletek porównano ze sporządzonymi i powlekanymi peletkami i tabletkami. W procesie tabletkowania otrzymano trzy wielkości rdzeni minitabletek oraz tabletki o średnicy rdzenia 5 mm. W badaniach powlekania peletek wykorzystano gotowe peletki celulozowe o średnicy 0,7-0,8 mm oraz peletki sporządzone metodą ekstruzji o średnicy 1,0-1,25 mm. Badania właściwości fizycznych otrzymanych rdzeni minitabletek, tabletek i peletek wykonano standardowymi metodami farmakopealnymi. W powlekanii zastosowano mieszaniny dwóch polimerów: pochodną kwasu metakrylowego i celulozy. Powlekanie rdzeni w warstwie fluidalnej przeprowadzono w czterech różnych urządzeniach o różnej budowie i sposobie działania, co umożliwiło Doktorantce optymalizację parametrów powlekania oraz identyfikację parametrów krytycznych w zależności od zastosowanego urządzenia. Jakość otoczki na powleczonych rdzeniach oceniano wizualnie za pomocą mikroskopu stereoskopowego, przeprowadzono analizę spektroskopową Ramana, określano grubość, barwę i wytrzymałość na zgniatanie otoczki. Zarówno w powlekanii rdzeni jak i badaniu jakości powlekania zastosowano nowoczesne metody i aparaturę, co było możliwe dzięki współpracy i kontaktom Promotora z zagranicznymi i krajowymi ośrodkami naukowo-badawczymi.

Wyniki badań przedstawiono w 25 tabelach oraz na 29 rycinach i omówiono. W kilkustronicowej dyskusji Doktorantka ustosunkowała się do otrzymanych wyników. Osiem wniosków świadczy o zrealizowaniu założeń i celu pracy. Na końcu dysertacji Autorka przytacza 102 pozycje prawidłowo cytowanej w tekście literatury fachowej.

Magister Magdalena Turk wykonała solidną, rzetelną i pracowitą pracę doktorską. Badania zaplanowała starannie, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy z technologii farmaceutycznej. Założony cel pracy realizowany był systematycznie i rzetelnie. Wprowadzenie w tematykę zaplanowanych badań przedstawione we wstępie, świadczy o dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki do realizacji postawionego celu. Efektem tego są uzyskane wyniki. Poprzez określenie właściwości masy tabletkowej otrzymano odpowiedniej jakości minitabletki placebo, które można było powlekać wodnymi dyspersjami dwóch wybranych polimerów. W pracy potwierdzono eksperymentalnie przydatność metody Taguchi do projektowania procesów

wytwarzania w technologii farmaceutycznej w zakresie parametrów prędkości powietrza wlotowego w aparatach do powlekania fluidalnego oraz określenia krytycznych i optymalnych parametrów powlekania rdzeni w urządzeniach *Aircoater* i *4M8-Trix (Procept)*. Niewątpliwym osiągnięciem Doktorantki jest propozycja modyfikacji urządzeń do powlekania w warstwie fluidalnej, przez co możliwe było skuteczne powlekanie minitabletek. Ponadto osiągnięciem jest także wykazanie możliwości nieinwazyjnego pomiaru grubości otoczki minitabletek przy użyciu aparatu *Camsizer XT*.

Zastosowanie spektroskopii ramanowskiej sprzężonej z mikroskopem umożliwiło szybką ocenę właściwości powierzchniowych minitabletek oraz określenie stopnia wnikania barwnika otoczki do rdzenia. Doktorantka udowodniła również możliwość wykorzystania skanera z odpowiednim oprogramowaniem komputerowym do analizy grubości zabarwionej otoczki minitabletek.

Przedstawione w ocenianej pracy propozycje i rozwiązania technologiczne oparte są oczywiście na badaniach w skali laboratoryjnej. Wymagają więc przeniesienia na skalę półtechniczną i przemysłową. Są to jednak istotne wskazówki, które mogą przyczynić się do rozwoju technologii minitabletek oraz obniżenia kosztów wytwarzania w skali przemysłowej.

Zadaniem oceniającego jest również zwrócenie uwagi na aspekt edytorski recenzowanej pracy doktorskiej. Dysertacja mgr Magdaleny Turk jest bardzo dobrze napisana i zredagowana, chociaż nie ustrzegła się drobnych błędów. W pierwszym zdaniu na stronie 11 Autorka pisze „powlekanie jest podstawowym procesem wykorzystywanym podczas tworzenia stałych postaci leku...” Zdaniem oceniającego głównym procesem technologicznym w wytwarzaniu stałej postaci leku jest kompresja, stosowana w produkcji granulatów, peletek, tabletek, minitabletek. Na str. 14 (wiersz 7-9 od dołu) napisano: „poza dobrą rozpuszczalnością w wodzie, hypromeloza charakteryzuje się rozpuszczalnością w rozpuszczalnikach organicznych, co sprawia, że powszechnie jest wykorzystywana do maskowania smaku i zapachu oraz nadawana estetycznego wyglądu”. Jaki związek ma rozpuszczalność hypromelozy z korektą smaku i zapachu? Czy polimer może wytrzymać stres (str. 16)? Ryciny 5, 7, 10, 12, 32 i tabela 1 nie mają podanego źródła pochodzenia. *EMA* to Europejska Agencja ds. Leków a nie Medycyny (str. 36). W Rozdz. II. Cel i założenia, zamieszczono fragmenty z wynikami badań, a to nie jest cel pracy. Na str. 40 Autorka pisze o zastosowaniu w badaniach trzech aparatów do powlekania a zastosowano cztery (rozd. III, p. 9, str. 55-60). Czy wilgotność powietrza/przestrzeni w trakcie sporządzania i przechowywania mieszanin mogła wpływać na zmienność zawartości wody w materiale (p. 3.2.1.

str. 44)? Zdanie na str. 54: „przygotowano wodne dyspersje: Eudragit E PO (15% ciał stałych) oraz hypromelozy (10% ciał stałych)” sugeruje, że były to 15% i 10% zawiesiny. Czy nie powinno być 15% i 10% suchej masy? Niska wydają się być 30% wilgotność powietrza wylotowego w komorze (str. 64, 2 wiersz od dołu). Czy była to wilgotność względna (30% RH)? W pozycjach piśmiennictwa 30 i 32 nie podano daty wejścia na stronę internetową.

Powyższe uwagi nie mają wpływu na wartość merytoryczną, poznawczą i praktyczną ocenianej pracy doktorskiej mgr Magdaleny Turk. Doktorantka wykonała żmudną i solidną pracę z technologii farmaceutycznej. Wykazała się szeroką wiedzą nie tylko z technologii farmaceutycznej lecz także umiejętnościami z zakresu projektowania eksperymentu. Planowanie i zakres badań, realizacja postawionych celów i założeń jest wzorowe. Podejście do sporządzania i badania minitabletek, tabletek i peletek mieści się w najwyższych standardach technologii farmaceutycznej. Efektem tego są publikacje w dobrych czasopismach z listy filadelfijskiej, m. in. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *International Journal of Pharmacy*. Świadczy to o dobrej jakości wykonanych badań i uzyskanych wyników.

Oceniana praca doktorska wnosi do technologii farmaceutycznej minitabletek sporo nowych, interesujących i ciekawych informacji z poznawczego, praktycznego i naukowego punktu widzenia. Dla farmaceuty zajmującego się przemysłową technologią farmaceutyczną otrzymane wyniki badań, opublikowane w renomowanych czasopismach, stanowią cenne źródło informacji i wiedzy z zakresu powlekania stałych postaci leku.

Na koniec krótka uwaga: zgodnie z dostarczoną dokumentacją i spisem literatury w pracy doktorskiej, mgr Magdalena Turk nie ma publikacji. Od Promotora, Pani prof. Małgorzaty Sznitowskiej dowiedziałem się o panińskim nazwisku Pani Turk i współautorstwie w publikacjach.

W podsumowaniu oceny stwierdzam, że praca doktorska mgr Magdaleny Turk pt. *Optymalizacja warunków powlekania minitabletek, tabletek i peletek w fazie fluidalnej* spełnia ustawowe wymogi stawiane pracom doktorskim i wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o kontynuowanie dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuję także o wyróżnienie ocenianej pracy.

