

## **Recenzja rozprawy doktorskiej p. mgr Magdaleny Turk pt. "Optymalizacja warunków powlekania minitabletek, tabletek i peletek w fazie fluidalnej"**

---

Przedstawiona do recenzji praca autorstwa mgr Magdaleny Turk została wykonana pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Małgorzaty Sznitowskiej w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Rozprawa doktorska mgr Magdaleny Turk stanowi opracowanie monograficzne w formie maszynopisu zgodnie z wymaganiami art. 13 ust. 2 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2003 Nr 650 poz. 595). Zgodnie z wymaganiami ustawy pracę poprzedzają streszczenia w języku polskim i angielskim. Układ pracy jest przemyślany i przyjazny dla czytelnika. Na początku Autorka zebrała wykaz symboli i liter greckich wraz z ich objaśnieniami. Następnie w sposób syntetyczny a zarazem kompetentny przedstawione zostały zagadnienia teoretyczne. Na 27 stronach omówiono proces technologiczny wraz z charakterystyką poszczególnych etapów, urządzeń i parametrów procesowych, omówiono stosowane polimery oraz metody optymalizacji procesu powlekania. Powlekanie jest procesem technologicznym prowadzącym do wytworzenia ciągłej warstwy pokrywającej rdzeń tabletki nazywanej otoczką. Należy podkreślić, że choć powlekanie należy do tradycyjnych metod stosowanych w technologii postaci leku, szereg aspektów tego procesu nie zostało do tej pory w pełni scharakteryzowanych naukowo. Jest to o tyle istotne, że powlekanie to jedna z kluczowych a równocześnie w pełni wykorzystywanych przemysłowo technik wytwórczych. Jej zastosowanie podczas sporządzania stałej postaci leku przynosi wiele korzyści. Jako warstwa powierzchniowa, otoczka chroni bowiem tabletkę przed wpływem warunków zewnętrznych (wilgoć, światło, tlen). Otoczki stosowane są również w celu maskowania nieprzyjemnego zapachu lub smaku substancji leczniczych, poprawy właściwości mechanicznych tabletek. Jednym z ważniejszych celów powlekania jest uzyskanie efektu opóźnionego lub kontrolowanego uwalniania substancji leczniczej z postaci leku. Barwione na różne kolory tabletki umożliwiają identyfikację preparatu przez pacjenta, co korzystnie wpływa na przestrzeganie zaleceń lekarskich (*compliance*). Doktorantka z dużym znanstwem wprowadza czytelnika w zagadnienia techniczne dotyczące różnych metod powlekania w warstwie fluidalnej, prezentuje różnice konstrukcyjne pomiędzy poszczególnymi urządzeniami powlekającymi. Wstęp pracy potwierdza w mojej opinii dobrą znajomość Kandydatki zagadnień z dziedziny technologii postaci leku w obrębie realizowanej tematyki badawczej, co stanowi warunek *sine qua non* uzyskania stopnia doktora.

Rozważania naukowe jak i dyskusja wyników zostały przeprowadzone w oparciu o trafnie dobrane piśmiennictwo naukowe. W sumie Autorka cytuje ponad 100 pozycji literatury specjalistycznej zawierających w przeważającej mierze dane z ostatniego dziesięciolecia.



W uzasadnieniu tematyki podjętych badań Autorka zwraca uwagę, że w ostatnich latach minitabletki zaczynają się cieszyć szczególnym zainteresowaniem jako postać leku, którą z powodzeniem można wykorzystywać m.in. w pediatrii. Powlekanie ma więc tu szczególne znaczenie jako metoda maskowania smaku i zapachu substancji leczniczych. Doktorantka bardzo słusznie zauważa, że różnice geometrii pomiędzy postaciami leku sprawiają, że procesy powlekania minitabletek w warstwie fluidalnej wymagają osobnego opracowania i optymalizacji, gdyż znacząco się różnią od procesów powlekania peletek i standardowych tabletek.

W części eksperymentalnej Autorka podjęła się trudnego zadania, jakim była analiza przebiegu procesu powlekania w warstwie fluidalnej minitabletek i jego porównanie z powlekaniami obiektów o odmiennych rozmiarach i geometrii - peletek i standardowych tabletek. Problematyka przedstawionej pracy łączy trzy oddzielne obszary tematyczne - formulację farmaceutyczną, analizę jakościową postaci leku oraz symulacje komputerowe procesu powlekania w warstwie fluidalnej.

Doktorantka realizowała badania możliwości powlekania minitabletek w czterech urządzeniach (4M8 Trix, Procept; Aircoater, Innojet Romaco; Microlab, Oystar Hüttlin; GPCG1, Glatt), które prezentują niemal pełny przegląd rozwiązań technicznych stosowanych w aparatach fluidalnych przeznaczonych do prac laboratoryjnych. Różnice techniczne i funkcjonalne pomiędzy poszczególnymi urządzeniami spowodowały konieczność opracowania osobnego cyklu eksperymentalnego dla każdego z aparatów, co w znaczący sposób podniosło ilość niezbędnych badań. Z tego punktu widzenia ograniczenie prac badawczych dotyczących wyboru grubości otoczki w oparciu o zasady *DoE (Design of Experiment)* było nie tylko krokiem racjonalnym ale świadczy także o przemyślanej i zaplanowanej strategii badań. Osobnym problemem, z którym musiała się zmierzyć Autorka pracy, było opracowanie zestawu metod analitycznych, które umożliwiłyby ocenę jakościową uzyskanych preparatów. Autorka rozwiązała ten problem w sposób nowatorski, adaptując metody dotychczas nie wykorzystywane do tego celu. Należy podkreślić, że zostały one dobrane w taki sposób, aby uchwycić zarówno jakościowe (np. średnia grubość otoczki za pomocą analizy spektrofotometrycznej) jak i ilościowe (mikroskopia Ramana, analiza mikroskopowa) efekty prowadzonych eksperymentów.

Wielowątkowy charakter recenzowanej pracy wymagał od Autorki nie tylko wysokich kompetencji merytorycznych ale również wysokiej sprawności organizacyjnej. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że prezentowane wyniki stanowią efekt współpracy z jednostkami naukowymi i przemysłowymi w kraju i za granicą. Doktorantka realizowała swoje badania we współpracy z zespołem prof. Petera Kleinebudde z Heinrich Heine University w Düsseldorfie, z zespołem prof. Stanko Srđiča z Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu w Ljubljanie, z prof. Bożenną Kawalec-Pietrenko z Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej oraz z pracownikami działu preformulacji Zakładów Farmaceutycznych Polpharma w Starogardzie Gdańskim.

Pracę oceniam wysoko zarówno pod względem poznawczym jak i aplikacyjnym. Przedstawione zagadnienia dotyczące optymalizacji warunków powlekania minitabletek, tabletek i peletek w fazie fluidalnej ukazują umiejętności Doktorantki w zakresie planowania eksperymentu, organizacji prac zespołu oraz realizacji przyjętych założeń badawczych. Mgr Magdalena Turk świadomie prowadzi prace eksperymentalne, które w perspektywie mają umożliwić uzyskanie postaci leku o konkretnym przeznaczeniu, a więc spełniającej określone wymagania. Takie podejście wymaga nie tylko odpowiedniego aparatu naukowego, ale także umiejętności organizacyjnych i wiedzy z zakresu obowiązujących regulacji prawnych. Z tego zadania Doktorantka wywiązuje się w sposób znakomity.

Praca napisana jest w sposób syntetyczny bardzo dobrym językiem, co sprawia, że czyta się ją z przyjemnością. W pracy nie znalazłem błędów stylistycznych i literowych. Wykaz danych z piśmiennictwa jest przedstawiony w sposób spójny i konsekwentny.

Lektura pracy doktorskiej pozostawia jednak pewien niedosyt oraz nasuwa uwagi, które mogą zostać wykorzystane w dalszych pracach badawczych. Wielowątkowość prezentowanych wyników sprawia, że czytelnik odnosi wrażenie, że niektóre zagadnienia mogłyby zostać potraktowane szerzej lub zostać pogłębione. Szczególnie można wymienić następujące kwestie:

1. Jak już wspomniano we wstępnej części recenzji Autorka przeprowadziła ocenę możliwości powlekania postaci leku w warstwie fluidalnej w większości urządzeń stosowanych w skali laboratoryjnej. Jednak praktyczna możliwość wykorzystania uzyskanych wyników wiąże się w nieunikniony sposób z koniecznością zwiększenia skali prowadzonego procesu. Dlaczego więc Doktorantka nie podejmuje tego wątku choćby w formie dyskusji? Każda prezentacja wyników prac eksperymentalnych stanowi z konieczności jedynie zamknięcie pewnego etapu i nie wyczerpuje do końca problematyki. Z tego względu podsumowanie wskazujące dalsze potencjalne kierunki prac stanowiłoby wartościowy element pracy.
2. Autorka wykorzystała możliwości symulacji komputerowej ruchu peletek i minitabletek w komorze fluidalnej. Brak jednak informacji czy tego typu symulacja metodą CFD umożliwiłaby ustalenie wstępnych parametrów procesu prowadzonego w powiększonej skali.
3. W pracy do oceny jakości otoczek zastosowano nowoczesne metody analityczne, między innymi mikroskopię Ramanowską. Jednak w dyskusji wątek ten został potraktowany marginalnie. Brakuje kontekstu, w którym można by osadzić przeprowadzone analizy obrazowe. Szkoda, że Doktorantka nie sięgnęła do publikacji opisujących wykorzystanie do oceny otoczek innych nowoczesnych technik analitycznych, takich jak mikroskopia terahercowa, mikrotomografia rentgenowska, tomografia magnetyczno-rezonansowa itp.



4. Projektowanie eksperymentu metodą Taguchiego stanowiło ważny element optymalizacji procesowej. Opis doboru metodyki jest jednak dosyć skąpy. Autorka nie precyzuje na przykład jakimi miarami wydajności posługiwała się podczas opracowywania projektu.

5. Autorka do przygotowania rdzeni do powlekania wykorzystywała mieszaninę substancji pomocniczych o charakterze placebo – jest to praktyka w pełni uzasadniona. W dyskusji jednak zabrakło refleksji nad efektami związanymi z zastosowaniem rdzeni zawierających substancje lecznicze. Jest oczywiste, że obecność substancji aktywnych może ograniczyć swobodę doboru parametrów procesowych. Z drugiej zaś strony interakcje substancji aktywnych, które najczęściej mają charakter słabych kwasów lub zasad ze składnikami otoczki powinno być ze wszech miar uwzględnione w rozważaniach nad optymalizacją procesu powlekania w warstwie fluidalnej.

6. Z drobniejszych uwag, należy wymienić brak pomiaru kąta usypu przy ocenie właściwości mieszanin substancji pomocniczych przeznaczonych do wytwarzania minitabletek.

Pragnę podkreślić, że przedstawione powyżej uwagi nie umniejszają w żaden sposób wartości pracy. W świetle wszystkich argumentów uważam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr Magdaleny Turk spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim (Ustawy z dnia 14 marca 2003 r., Dz. Ust. Nr 56, poz. 595) i wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków 18 stycznia 2018

Dr hab. Przemysław Dorożyński

Zastępca Dyrektora  
ds. Naukowych

*dr hab. Przemysław Dorożyński*