Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Analityki Medycznej
KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII FIZYCZNEJ
ul. Borowska 211 A, 50-556 Wrocław
tel. 71 784 02 28, 71 784 02 29
faks: 71 784 02 30
NUF-61534-22/16.

UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Zakład Chemii Fizycznej
Kierownik: dr hab. Witold Musiał

Wrocław, dn. 30 listopada 2016 r.

Recenzja pracy doktorskiej

Wprowadzenie

W przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej pt. „Badania nad rozwiązaniem problemu ograniczonej stabilności fizykochemicznej tabletek zwykłych na bazie celulozy mikrokrystalicznej", p. mgr Przemysław Skoczeń, pod opieką promotorską wysokiej klasy specjalisty prof. dr hab. n. farm. Wiesława Sawickiego podjął się zadania ambitnego i niezwykle praktycznego z punktu widzenia nauk farmaceutycznych. Mianowicie celem jego pracy było opracowanie metody otrzymywania tabletek zwykłych na bazie celulozy mikrokrystalicznej o zwiększonej odporności mechanicznej w warunkach wysokiej, sięgającej do 75% wilgotności względnej powietrza i ocena tej metody. Istotnie, wraz ze wzrostem wilgotności względnej powietrza powyżej 50% maleje m.in. wartość ważnego parametru wybranej przez Autora substancji pomocniczej – a mianowicie jej zsypywalność, co wpływa na cały proces kompresji, szczególnie w przypadku tabletkowania bezpośredniego i na odporność mechaniczną otrzymanych tabletek. Pragnę podkreślić, że coraz częściej zdarza się, że doktoranci współpracujący z wydziałami farmaceutycznymi podejmują się tak praktycznych, a jednocześnie głębokich naukowo zagadnień, jak te zawarte w dysertacji

Wydział Farmaceutyczny z OML GUMed
DZIEKANAT
Wpłynęło dnia 22.12.2016 r.
Liczba dziennika 216/2016

ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław
Tel.: +48 71 784 02 31, Fax.: +48 71 784 02 30, e-mail: witold.musial@umed.wroc.pl, www.umed.wroc.pl

doktorskiej pana mgr Przemysława Skoczenia, a więc już sam wybór tematu zasługuje na pochwałę.

Sylwetka Kandydata

Chciałbym zaznaczyć, że wprawdzie nie znam osobiście Kandydata, ale z dużą satysfakcją przyjąłem możliwość przeprowadzenia recenzji pracy doktorskiej p. mgr Przemysława Skoczenia. Pan Magister, zgodnie z przekazanym mi życiorysem Kandydata farmaceuta z krwi i kości, zaangażował się w pracę badawczą i realizował w swoim miejscu pracy misję farmaceuty, jako unikalnego specjalisty ds. przygotowywania, przechowywania, kontroli i dystrybucji leku, prezentując wysoki poziom fachowości. Doktorant już na progu swojej kariery zawodowej interesował się zagadnieniami technologii postaci leku przygotowując pracę magisterską z zakresu technologii peletek flotacyjnych. W latach 2008 – 2016 współpracował z macierzystą Uczelnią i systematycznie publikował wyniki badań w czasopismach krajowych, oraz w jednym czasopiśmie zagranicznym, i brał aktywnie udział w konferencjach naukowych. Świadczy to bardzo dobrze o zaangażowaniu naukowym Pana Magistra, bowiem niełatwo jest godzić odpowiedzialną pracę zawodową farmaceuty z systematyczną aktywnością naukową.

Układ pracy

Prezentowany układ pracy doktorskiej jest typowy, z podziałem na: wstęp, cel pracy, część doświadczalną, omówienie wyników, wnioski i streszczenie, wraz z podsumowaniem i spisem bibliografii. We wstępie, odpowiadającym klasycznemu wprowadzeniu w publikowanych artykułach naukowych, na blisko dwudziestu stronach, Autor przedstawia w szczegółach zagadnienia stanowiące kontekst jego pracy badawczej: tabletkowanie bezpośrednie, klasyfikację substancji wypełniająco-wiążących, zsypywalność masy tabletkowej wraz metodami jej oceny, problematykę kształtu i wielkości ziaren masy tabletkowej oraz ich wpływu na zsypywalność i prasowalność masy tabletkowej. Wreszcie w ostatnim podrozdziale Autor dokładnie prezentuje stan wiedzy dotyczący głównej stosowanej przez niego, i badanej, substancji pomocniczej - celulozy mikrokrystalicznej. Cel pracy, sprecyzowany na dwóch stronach wydruku, w pełni oddaje zamierzenia Autora i jest zgodny z

ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław
Tel.: +48 71 784 02 31, Fax.: +48 71 784 02 30, e-mail: witold.musial@umed.wroc.pl, www.umed.wroc.pl

planem prac badawczych, oraz z zastosowanymi narzędziami - metodami badawczymi. W kolejnym rozdziale pt. „Materiały i metody" p. mgr Przemysław Szkodzień dokonał przeglądu wykorzystywanych w swojej pracy urządzeń badawczych wśród których większość należy do uznanych urządzeń do oceny właściwości stałych postaci leku, podczas gdy niektóre aparaty zostały zastosowane w niniejszym badaniu w sposób nowatorski, a uzyskane wyniki odwołują się do ogólnie rozumianych właściwości fizykochemicznych badanych preparatów. W ten sposób Autor wprowadza czytelnika w zakres i sposoby prowadzenia przez niego badań praktycznych. Kolejne podrozdziały części doświadczalnej, tj. od 2-ego do 7-ego zapoznają czytelnika z podstawowymi wynikami badań, nakreślonymi na tle szczegółowo zaprezentowanych metod badawczych. Są to badania: (1) wpływu wielkości ziaren celulozy mikrokrystalicznej na stabilność parametrów fizycznych tabletek niepowlekanych, (2) wpływu dodatku substancji wiążących na stabilność parametrów fizycznych tabletek niepowlekanych, (3) wpływu dodatku substancji adsorbujących wodę na stabilność właściwości fizycznych tabletek niepowlekanych placebo, (4) modyfikacja celulozy mikrokrystalicznej poprzez dodatek substancji hydrofobowych, (5) wpływu zastosowania wytypowanej, laboratoryjnie zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej na stabilność parametrów fizycznych tabletek z wodorobursztynianem doksylaminy, (6) przydatności zaproponowanej metody modyfikacji celulozy mikrokrystalicznej w warunkach przemysłowych. W ostatnich dwóch większych rozdziałach Autor zawarł wyczerpujące omówienie wyników oraz wnioski, po których następuje streszczenie w językach polskim i angielskim, oraz spis wykorzystywanej i cytowanej literatury naukowej. Objętość pracy jest odpowiednia, a proporcje części teoretycznej, eksperymentalnej i dyskusyjnej uzasadnione przedmiotem badań, oraz ilością prezentowanych danych. Moja uwaga dotyczy jedynie nazewnictwa poszczególnych rozdziałów – osobiście wolałbym prezentację bardziej klasyczną z podziałem na: wprowadzenie, materiały i metody, wyniki, dyskusję i wnioski, co nieco odbiega od często przedstawianego ostatnio w pracach doktorskich schematu. Nie umniejsza to w niczym dużej wartości tej pracy, a jest raczej uwagą recenzenta co do schematyzacji sposobu prezentacji doktorskich prac badawczych.

Prezentacja kontekstu badań

Pan mgr Przemysław Skoczeń, w szerokim wstępie, w konsekwentny i logiczny sposób argumentuje, dlaczego zaproponowany przez niego cel badań jest ważny dla rozwoju badań naukowych w ścisłym obszarze nauk farmaceutycznych, rozumianych jako gałąź wiedzy o przygotowywaniu, przechowywaniu, kontroli i dystrybucji leku. Faktycznie, tabletkowanie bezpośrednie posiada szereg zalet, wśród których wymienia się nie tylko aspekty bezpośredniej produkcji, ale także sposoby kontroli procesu. Szereg narzędzi PAT (ang. Process Analytical Technology), poprzez bieżący i bezpośredni pomiar parametrów krytycznych, właściwości półproduktu i analizę wydajności poszczególnych operacji cząstkowych zapewniają wymaganą jakość produktu końcowego, a sterowanie procesem poprzez użycie narzędzi PAT jest ułatwione w przypadku mniejszej ilości operacji jednostkowych, jak ma to miejsce w przypadku tabletkowania bezpośredniego. Jak słusznie zauważa Autor, tabletkowanie bezpośrednie często wymaga mieszania wstępnego (ang. premixing), w trakcie którego, pomiędzy cząstkami substancji leczniczej i pomocniczej wytwarza się szereg oddziaływań, np. siły van der Waalsa, przyciąganie elektrostatyczne lub adsorpcja na powierzchni substancji pomocniczej, co pozwala przezwyciężyć oddziaływania grawitacyjne i zapobiega segregacji mieszaniny. Konsekwencją odpowiedniego przygotowania mieszaniny proszków jest uzyskanie dostatecznych wartości takich parametrów technologicznych jak ściśliwość (ang. compactability), zsypywalność (ang. flowability), zdolność mieszania (ang. dilution potential) zdefiniowana zgodnie z pracami Wells'a i Langridge'a, i wreszcie stabilność oraz powtarzalna jakość produktu. Należy tu się zgodzić z doktorantem, że przedstawiona przez niego lista nie wyczerpuje wymagań stawianych wzorcowej substancji wypełniająco-wiążącej, jednak osobiście uważam, że wybrane i dalej ocenianie przez Doktoranta parametry, w powiązaniu z niektórymi metodami fizykochemicznymi, w wystarczającym stopniu pozwalają zweryfikować tezę o możliwości wykorzystania celulozy mikrokrystalicznej w procesie tabletkowania bezpośredniego w założonych warunkach wilgotności, i przy zastosowaniu proponowanej substancji leczniczej – badane parametry są wystarczające. Autor wychodzi od problemu zsypywalności i w szerszym zakresie omawia zarówno parametry informatywne, opisujące zsypywalność, jak i czynniki właściwe dla substancji czynnej, wpływające na zsypywalność. Chciałbym tutaj jedynie zaznaczyć, że w mojej opinii współczynnik Hausnera, oraz indeks Carra są raczej sposobami przedstawienia związku pomiędzy dwoma tymi samymi wielkościami, tj. między tzw. gęstością ubijaną proszku i tzw. gęstością nasypową proszku i należałoby stwierdzić, że oba zależne są od wielkości ziaren proszku. Znacznie wyraźniej

ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław
Tel.: +48 71 784 02 31, Fax.: +48 71 784 02 30, e-mail: witold.musial@umed.wroc.pl, www.umed.wroc.pl

wyodrębnia się na tle współczynnika Hausnera i wskaźnika zagęszczalności parametr nazywany kątem usypu, i słusznie doktorant opisuje go szczegółowo, a następnie wykorzystuje w pracy badawczej. Wartościowe byłoby odniesienie się Autora w części teoretycznej do literatury badawczej, w której porównywano może współczynnik Hausnera lub wskaźnik zagęszczalności z kątem usypu, dla surowców w formie proszków, wykorzystywanych w niniejszych badaniach, co wzbogaciłoby tło badawcze i nadałoby dynamiki tej pracy, w kontekście rozważań fizykochemicznych. Autor nie pominął we wstępie ważnego, a często niedocenianego aspektu morfologicznego proszków stosowanych w preparatyce farmaceutycznej – mianowicie szczegółowo opisał zagadnienie wpływu kształtu proszków na przebieg procesu tabletkowania, w tym na zsypywalność i na wyniki kompresji, posiłkując się dostępną bibliografią, oraz prezentując ciekawe zdjęcia z mikroskopu elektronowego. Autor wybrał jako potencjalną i główną substancję pomocniczą celulozę mikrokrystaliczną i poświęcił jej opisowi spory fragment tekstu, uwzględniając szczegóły struktury na poziomie molekularnym. Doktorant posiłkował się tutaj bibliografią z pogranicza chemii fizycznej stosowanej w praktycznych rozwiązaniach farmaceutycznych – technologicznych. Pragnę podkreślić, że bibliografia jest dobrana tutaj w sposób niezwykle staranny i dobrze ilustruje rozwój problematyki zastosowań celulozy mikroskrystalicznej w technologii postaci leku. Autor dobrze i bardzo szczegółowo odniósł się do rozwiązywanych w poprzednich latach zagadnień oddziaływania wody: zarówno z molekułami celulozy mikrokrystalicznej, jak i z komprymatami uzyskanymi na jej podstawie. Oddziaływania mają tutaj istotnie kluczowe znaczenie dla otrzymania zadowalającej receptury tabletek, w warunkach założonej przez Autora podwyższonej wilgotności. W tej części pracy moją uwagę recenzenta przykuła tabela nr 5, z wybranymi, przykładowymi rodzajami celulozy mikroskrystalicznej jednego producenta. Z jednej strony zabrakło tutaj przykładowych produktów innych producentów. Z drugiej zaś strony Autor bardzo konsekwentnie i spójnie zaprezentował sparametryzowane właściwości wybranych typów tej celulozy w powiązaniu z ich właściwościami aplikacyjnymi, co według mnie jest bardzo poglądowe dla czytelnika i korzystne dla przejrzystości pracy.

Uzasadnienie celu pracy

Jak wspomniałem powyżej, doktoranci z wydziałów farmaceutycznych podejmują zbyt rzadko tematy rzeczywiście praktyczne, chociaż prawdopodobnie i tak są w czołówce krajowej, stąd

dysertacja doktorska pana mgr Przemysława Skoczenia, już z powodu wyboru tematu zasługuje na pochwałę. Celem pracy było opracowanie metody otrzymywania tabletek zwykłych na bazie celulozy mikrokrystalicznej, tabletek ponadto o zwiększonej odporności mechanicznej w warunkach wysokiej, sięgającej nawet 75% wilgotności względnej powietrza oraz ocena tej metody. Jak wiadomo, tabletki wytwarzane przy użyciu celulozy mikrokrystalicznej mają tendencję do utraty właściwości mechanicznych i „mięknięcia" w otoczeniu o podwyższonej wilgotności. Wynika to z osłabienia wiązań wodorowych pomiędzy makromolekułami celulozy mikrokrystalicznej. Badania mają aktualne znaczenie praktyczne i na pewno posłużą do opracowania nowych typów tabletek otzrymywanych metodami tabletkowania bezpośredniego.

Prace eksperymentalne

W części eksperymentalnej opisano wykorzystywane materiały, aparaturę, oraz wyniki badań wraz ze szczegółami procedur badawczych.

a) Urządzenia produkcyjne

Na szczególne podkreślenie zasługuje wykorzystanie przez doktoranta wysokiej klasy urządzeń wytwórczych – produkcyjnych o złożonych funkcjach. Pozwalają one wytwarzać granulaty, a z nich tabletki o ustalonych właściwościach i założonych parametrach procesowych. Są to: specjalistycze mieszalniki procesowe do proszków (Zanchetta, Kates), suszarnia fluidalna typu (Freund-Vector), granulator oscylacyjny, prasa hydrauliczna, tabletkarki rotacyjne i tabletkarka uderzeniowa typu (Korsch). Autor w procesie powlekania wykorzystał urządzenie wyspecjalizowanego producenta (Glatt). Warunki eksperymentu w otoczeniu przemysłowym umożliwiły także zastosowanie półautomatycznej linii pakującej typu Clinipack+, co pozwoliło na zbliżenie procesu badawczego do warunków rzeczywistych.

b) Urządzenia analityczne

Poza urządzeniami do produkcji granulatów i tabletek wymienić tu należy szereg aparatów analitycznych wysokiej klasy, dostępnych w warunkach przemysłowych tj.: aparat do badania

czasu rozpadu tabletek, aparat do badania dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej z tabletek, ciekawy i zautomatyzowany aparat do badania masy, grubości, średnicy oraz twardości tabletek, friabilator – aparat do badania ścieralności tabletek ciekawie połączony z funkcją wagi analitycznej, oraz nowoczesna wagosuszarka halogenowa. Ponadto zwraca uwagę, jak to zaznaczyłem poprzednio, umiejętne wykorzystanie urządzeń do badania ogólnych właściwości fizykochemicznych, a w szczególności wykorzystanie złożonego technologicznie aparatu do badania właściwości sorpcyjnych, oraz użycie nowoczesnego systemu analizy kształtu kropli. Wśród pozostałych urządzeń należy wymienić wysokiej klasy chromatograf gazowy z detektorem płomieniowo-jonizacyjnym wyposażonym w dozownik typu on-column i spektrofotometr UV/VIS. Badania trwałościowe prowadzono z wykorzystaniem profesjonalnych komór stabilnościowych.

c) Opis przeprowadzonych badań, wraz z bezpośrednio uzyskanymi wynikami

Opis przeprowadzonych badań układa się w logiczną, spójną całość, w ramach której Doktorant starał się rozwinąć recepturę preparatu doksylaminy na bazie celulozy mikrokrystalicznej, trwałą w warunkach podwyższonej wilgotności – w szczególności w zakresie odporności mechanicznej. Mnogość przedstawionych danych w pierwszym momencie sprawia wrażenie badań prowadzonych w zbyt szerokim froncie, jednak po przeanalizowaniu poszczególnych etapów prac wyraźnie widać konsekwentny sposób postepowania z nastawieniem na uzyskanie formulacji o optymalnym składzie. W pierwszym etapie badań Autor zaproponował szereg formulacji nie zawierających substancji czynnej – tzw. preparatów placebo, o zróżnicowanych stosunkach celulozy mikroskrystalicznej o różnych wymiarach cząstek, z niewielkim, pół procentowym dodatkiem stearynianu magnezu: PLA1-PLA7. Opracowane składy recepturowe, w początkowej liczbie siedmiu, poddawał następnie kompresji z wykorzystaniem dwóch sił nacisku – 5 kN i 12,5 kN i otrzymane komprymaty – czternaście ich typów - badał zgodnie z podstawowymi zasadami opracowywania stałych postaci leku – tabletek. Zestaw badań, prowadzonych konsekwentnie dla wszystkich otrzymanych w toku Jego poszukiwań preparatów obejmował: badania masy tabletek, badania grubości tabletek, badania twardości, badania ścieralności, oraz badania czasu rozpadu otrzymanych komprymatów. Celem badań było otrzymanie formulacji odpornych na warunki podwyższonej wilgotności, dlatego wszystkie badania dotyczące tabletek były prowadzone nie

tylko w warunkach standardowej wilgotności i temperatury, ale także w bardziej drastycznych warunkach odpowiadających temperaturze 50 °C i wilgotności względnej ok. 75%. W efekcie, w wyniku przeprowadzonej pierwszej fazy badań, zasadniczo pilotażowych, Autor uzyskał tablicę pięciu podstawowych parametrów opisujących tabletki dla 28 różnych przypadków – co daje 140 zróżnicowanych typów danych. Uzyskane dane z jednej strony stanowią podstawę do wnioskowania o wpływie celulozy mikrokrystalicznej na właściwości komprymatów, z drugiej zaś strony pozwoliły stwierdzić Doktorantowi, że celuloza mikrokrystaliczna w zaproponowanych proporcjach mogłaby być wykorzystana do otrzymania tabletek z substancją czynną. Na podstawie tych składów Autor opracował analogiczne receptury zawierające substancję czynną – wodorobursztynian doksylaminy, co doprowadziło Go do uzyskania kolejnych 28 różnych przypadkow i kolejnych 140 zróżnicowanych wyników. Prezentacja tych liczb pozwala na wypracowanie u słuchaczy poglądu na skalę badań przeprowadzonych przez Kandydata. Ostatecznie w biegu prac eksperymentalnych Autor wybrał najbardziej obiecującą formulację, zawierającą w znaczącej przewadze celulozę mikrokrystaliczną o średnicy cząstek ok. 90 mcm (PLA1).

W kolejnych etapach prac Autor starał się, z dobrym skutkiem, ocenić wpływ dwóch grup substancji pomocniczych na możliwość wytworzenia trwałej, zadowalającej formulacji. Badał on mianowicie wybrane substancje wiążące, w tym: hydroksypropylometylocelulozę, hydroksypropylocelulozę i kopowidon (PLA8-PLA9), oraz wybrane substancje adsorbujące wodę, tj.: krzemionkę koloidalną, krospowiodon i glinokrzemian magnezu (PLA11-PLA13).

W następnym etapie Autor przystąpił do modyfikacji fizycznej celulozy mikrokrystalicznej, za pomocą dodatków kwasu stearynowego, alkoholu cetylowego, i uwodornionego oleju rycynowego – w zróżnicowanych wzrastających stężeniach w zakresie od 5% do 20%, stosując dwie ciekawe metody. Jedną z nich Kandydat oparł na mieszaniu mechanicznym i procesie tzw. brykietowania i nastepującej kalibracji. W drugiej Autor wykorzystał pomysłowo rozpuszczanie substancji hydrofobizujących w odpowiednich rozpuszczalniakch i następujące po tym wytrącenie tych substancji na powierzchni celulozy mikrokrystalicznej za pomocą prostego antyrozpuszczalnika, jakim jest woda.

Zmodyfikowaną celulozę mikrokrystaliczną Kandydat przebadał metodą statycznego kąta zwilżania, dokumentując w swoim doktoracie szczegóły kształtu kropli wody oddziałującej z powierzchnią modyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej. Autor dokonał także oceny sorpcji i desorpcji wody, jako kluczowego parametru do dalszych rozważań.

Ukoronowaniem żmudnych i czasochłonnych pomiarów było opracowanie receptur tabletek: WD8-WD10, zawierających celulozę mikrokrystaliczną zmodyfikowaną za pomocą uwodornionego oleju rycynowego w ilości 20%, z zastosowaniem rozpuszczalników organicznych. Spośród tych receptur najbardziej interesująca okazała się receptura WD10 z 10% zawartością wodorobursztynianu doksylaminy, dla której Autor przeprowadził szerokie badania potwierdzające jej przydatność do celów farmaceutycznych. Przebadane zostały zawartości rozpuszczalników organicznych, przepracowano skalę półtechniczną, modyfikując odpowiednio skład przy zróżnicowanych siłach kompresji i szybkościach tabletkowania. Przeprowadzono prawidłowo badania dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej, badania trwałości, a także przeprowadzono powlekanie najlepszych formulacji.

Recenzent pozwolił sobie na wymienienie i krótkie skomentowanie cząstkowych procesów badawczych, bowiem w jego opinii Autor, postępując starannie i systematycznie, uczynił zadość wymogom dobrej pracy badawczej i jednocześnie uzyskał ciekawy wynik praktyczny, pozwalający na wykorzystanie znakomitej substancji pomocniczej w warunkach podwyższonej wilgotności, co znacznie zwiększa zakres jej możliwych zastosowań. Praca zaplanowano pomysłowo, poparta licznymi i systematycznymi badaniami z ogromnym potencjałem praktycznego zastosowania w technologii stałych postaci leku. Dużym atutem pracy jest dokładna dokumentacja fotograficzna – pomiar zwilżalności, powlekanie.

Dyskusja wyników

W omówieniu wyników, które z punktu widzenia recenzenta chętniej widziałbym jako „dyskusję wyników" - zgodnie z tradycyjnym sposobem prezentacji prac badawczych, Autor w sposób bardzo praktyczny i rzeczowy tłumaczy potrzebę podjętych badań. Mają one kontekst zarówno ściśle poznawczy – np. ocena oddziaływania powierzchni celulozy mikrokrystalicznej z kroplą wody, w zależności od sposobu modyfikacji celulozy mikrokrystalicznej, jak i kontekst praktyczny, tj. doprowadzenie do uzyskania tabletek o akceptowalnej twardości i nadających się do wprowadzenia do obrotu, po zatwierdzeniu przez odpowiednie organy państwowe. Pewnym, niewielkim mankamentem pracy jest nadużywanie słownictwa w mojej opinii nieco żargonowego, co zapewne powiązane jest z faktem, że Autor realizuje swój rozwój naukowy w warunkach żywego przemysłu farmaceutycznego. Dlatego niektóre sformułowania nieco bym zmodyfikował, jednak nie wpływają one na wysoką wartość

merytoryczną pracy. Słusznie Kandydat przyjął założenie, że zastosowanie w masach tabletkowych drobniejszej frakcji celulozy mikrokrystalicznej może pozwolić zwiększyć twardość uzyskiwanych tabletek, co miało swoje konsekwencje w kolejnych etapach badawczych. Wydaje mi się, że część informacji zamieszczona w dziale „Metody" powinna być przeniesiona do działu „Omówienie wyników", zaś informacje przedstawione w dziale „Omówienie wyników" powinny być nieco skrócone i zamieszczone w dziale „Dyskusja". W związku z tym za słabszy punkt pracy należy uznać przeprowadzenie dyskusji wyników w odniesieniu zaledwie do kilku źródeł bibliograficznych. Obszar dyskusji w przyrodniczej pracy badawczej jest miejscem, w którym Autor ma prawo i obowiązek odnieść się do rozważań innych badaczy, prowadzących badania w tej i zbliżonych dziedzinach. Krytyczna dyskusja z wynikami innych autorów, oraz argumentowanie swoich poglądów za pomocą otrzymanych wyników stanowi warunek trwania i rozwoju życia naukowego, oraz daje wytyczne dla kolejnych badaczy, którzy będą z kolei krytykować, w sposób konstruktywny, poczynania Autora niniejszej pracy doktorskiej. Szczególnie w dziedzinie substancji pomocniczych, w technologii tabletek, istnieje szereg starszych i aktualnych źródeł dotyczących substancji pomocniczych i modyfikacji celulozy mikrokrystalicznej. Są to m.in.: 1) F. Podczeck, P.E. Knight, J.M. Newton, The evaluation of modified microcrystalline cellulose for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization, International Journal of Pharmaceutics, Volume 350, Issues 1–2, 28 February 2008, Pages 145-154, 2) Jun Araki, Masahisa Wada, Shigenori Kuga, Takeshi Okano, Flow properties of microcrystalline cellulose suspension prepared by acid treatment of native cellulose, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, Volume 142, Issue 1, 30 November 1998, Pages 75-82, 3) Stephen Edge, D.Fraser Steele, Ansong Chen, Michael J Tobyn, John N Staniforth, The mechanical properties of compacts of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose, International Journal of Pharmaceutics, Volume 200, Issue 1, 25 April 2000, Pages 67-72, 4) Modified Drug Release From Beads Prepared with Combinations of Two Grades of Microcrystalline Cellulose Evone S. Ghali, George H. Klinger, and Joseph B. Schwartz, Drug Development and Industrial Pharmacy Vol. 15 , Iss. 9, 1989. Ponadto istnieje parę nowszych kierunków badań celulozy mikroskrystalicznej, o których wypadałoby wspomnieć i odnieść się do nich przystępując do publikacji badań nad tym polimerem, w tym: 1) da Silva, José Regilmar Teixeira, et al. "Development and characterization of composites based on polyaniline and modified microcrystalline cellulose with anhydride maleic as

platforms for electrochemical trials." Colloid and Polymer Science 293.4 (2015): 1049-1058, 2) Motokawa, Toshiyuki, et al. "Novel method of the surface modification of the microcrystalline cellulose powder with poly (isobutyl vinyl ether) using mechanochemical polymerization." Advanced Powder Technology 26.5 (2015): 1383-1390, 3).

Wnioski

Doktorant prawidłowo formułuje wnioski, istotnie, wykazał że zastosowanie wodorobursztynianu doksylaminy nasila zjawisko utraty twardości i spoistości tabletek, szczególnie w trakcie ekspozycji w warunkach podwyższonej temperatury i wysokiej wilgotności względnej powietrza, a wprowadzenie do składu masy tabletkowej substancji pomocniczych o właściwościach wiążących lub adsorbujących wodę przyczynia się do znacznego zwiększenia twardości tabletek, jednak dodatek tych substancji nie wpływa na zwiększenie odporności mechanicznej tabletek z celulozą mikrokrystaliczną w warunkach wysokiej wilgotności względnej powietrza. Zgodnie z wynikami badań Autor stwierdza logicznie, że najlepszą metodą modyfikacji celulozy mikrokrystalicznej jest technika strącenia na jej powierzchni 20% uwodornionego oleju rycynowego za pomocą antyrozpuszczalnika, a zastosowanie zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej wpływa na zwiększenie hydrofobowości powierzchni tabletek i ogranicza penetrację wody do ich wnętrza, wydłużając czas ich rozpadu.

Wniosek 5 ma raczej charakter zgodności z normą, jest oczywiście uprawniony i cenny w sensie praktycznym – pozostałość rozpuszczalników organicznych w różnych surowcach lub produktach bywa zmorą technologów i analityków - jednak nie wydaje mi się by wniosek ten był istotny z punktu widzenia dyskusji naukowej. Brak lub zgodność z normą pozostałości rozpuszczalników organicznych jest wymogiem technicznym, podobnie jak ważne stwierdzenie zgodności wytypowanej, zmodyfikowanej celulozy mikrokrystalicznej z wymaganiami wytycznej ICH Q3C w zakresie pozostałości rozpuszczalników organicznych w substancjach leczniczych, pomocniczych oraz w produktach leczniczych. Punkt mówiący o braku wymuszenia wprowadzenia badania pozostałości rozpuszczalników do specyfikacji gotowego produktu leczniczego ma charakter niezwykle ważny z punktu widzenia praktyki farmaceutycznej, jednak ma ograniczony sens w rozumieniu stwierdzenia nowej ciekawej zależności w przyrodzie. Ponadto należy pamiętać, że dezyderaty dotyczące bezpieczeństwa

produktu leczniczego powinny być jednak, w mojej opinii, potwierdzone osobnymi badaniami na seriach produkcyjnych. Dlatego wniosek ten, o ile w ogóle postawiony, powinien raczej znajdować się dalej w precedencji.

Niezwykle ciekawe wnioski 6-8 znajdują potwierdzenie w wynikach prac badawczych i mogą znaleźć bezpośrednie zastosowanie w praktyce farmaceutycznej, za co Autorowi pracy należy się jak najwyższe uznanie.

Podsumowanie

Pragnę podkreślić, że drobne błędy edytorskie, oraz niedociągnięcia w zakresie słownictwa fachowego nie wpływają na moją bardzo wysoką ocenę tej pracy. Kwestie sporne wysunięte przeze mnie jako recenzenta mają charakter raczej dyskusyjny i w zamierzeniu mają pobudzić Kandydata do dalszych studiów, być może praktycznych, które mogłyby w przyszłości prowadzić do samodzielności naukowej Autora.

Podsumowując, pracę doktorską oceniam bardzo wysoko. Dysertacja ma dużą wartość poznawczą, stanowi oryginalne rozwiązanie problemów naukowych postawionych przez Doktoranta i dlatego przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku wniosek o dopuszczenie mgr. Przemysława Skoczenia do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. Witold Musiał

ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław
Tel.: +48 71 784 02 31, Fax.: +48 71 784 02 30, e-mail: witold.musial@umed.wroc.pl, www.umed.wroc.pl

Załącznik – dostrzeżone pomyłki językowe:

1. „na bezie" – na bazie
2. „o właściwościach adsorbujących wilgoć" – adsorbujące wodę
3. „wpływ wielkości ziaren na efektywność czas rozpadu tabletek" - ?
4. „nierówne napełnianie matrycy podczas tabletkowania" - ?
5. „charakteryzowały się zerową ścieralnością" - ?
6. "wyraźne różnice w czasach rozpadu" – czas jest rzeczownikiem niepoliczalnym, i lepiej pisać „w czasie rozpadu"
7. „może powodować w procesie powlekania problemy z adhezją otoczki" – może wpływać na zmniejszenie/zwiększenie/zróżnicowanie siły adhezji otoczki do powierzchni…
8. w nawiasach zazwyczaj podaje się informacje uzupełniające, niekonieczne, przypominające – zmniejszyłbym ilość nawiasów w tekście.

Powyższe uwagi, oraz drobne błędy literowe nie umniejszają wartości merytorycznej pracy.

Z poważaniem

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD FARMACEUTYCZNEJ FIZYKOCHEMII
Kierownik
dr hab. Witold Musiał