

Kraków, 31 grudnia 2020 roku



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Ocena

rozprawy doktorskiej mgr farm. Mai Szczepańskiej

pt. „**Optymalizacja procesu powlekania minitabletek**

i opracowanie metody badania uwalniania z minitabletek dojelitowych”

wykonanej w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Gdańskiego

Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem i opieką naukową prof. dr hab.

Małgorzaty Sznitowskiej.

Wydział

Farmaceutyczny

Katedra

Technologii

Postaci Leku

i Biofarmacji

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, zgodnie z wytycznymi przewidzianymi w art.187. ust.3. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce*, została przygotowana w formie spójnego tematycznie zbioru 3 artykułów opublikowanych, w czasopiśmie listy filadelfijskiej w latach 2019-2020, znajdujących się na liście A *Wykazu czasopism naukowych Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z 30 grudnia 2016 r.*

1. Maja Szczepańska, Nicol Scanu, Małgorzata Sznitowska. *The effect of size of enteric-coated minitablets and type of the dispersing gel on the in vitro release of diclofenac.*
Acta Poloniae Pharmaceutica. 2020; 77 (4): 61628.
Impact factor: 0,456; Punktacja MNiSzW: 40,000
2. Maja Szczepańska, Piotr Paduszyński, Hanna Kotłowska, Małgorzata Sznitowska.
Optimization of the coating proces of minitablets in two different lab-scale fluid bed systems. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2020; 46 (1): 31-41.
Impact factor: 2,365; Punktacja MNiSzW: 70,000
3. Maja Szczepańska, Małgorzata Sznitowska. *Comparison of the coating proces and in vitro dissolution of 3 mm gastro-resistant minitablets and 5 mm gastro-resistant tablets with pantoprazole.* Pharmazie. 2019; 74 (8): 467-470.
Impact factor: 1,198; Punktacja MNiSzW: 70,000

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48(12) 62 05 600

fax: +48(12) 62 05 619

tpl@farmacja.cm-uj.krakow.pl



Punktacja:

Łączny *Impact Factor* ww. prac: 4,019

Łączna Punktacja MNIŚzW: 180,000

Recenzowana rozprawa doktorska jest dokumentem zawierającym, oprócz kserokopii ww. publikacji, rozdziały charakteryzujące przeprowadzone badania naukowe z uwzględnieniem uzasadnienia podjętej tematyki badawczej, celu i założeń prac doświadczalnych, omówienia ich wyników, zestawienie piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis skrótów. W dokumentacji zawarto również oświadczenia współautorów opublikowanych prac, których pierwszym autorem jest Doktorantka, z uwzględnieniem udziału w opracowaniu koncepcji badań, w ich wykonaniu oraz przygotowaniu publikacji. Analiza powyższych danych wskazuje na wiodącą rolę Doktorantki w przeprowadzanych badaniach oraz w opracowaniu publikacji.

Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

Jak wspomniałam powyżej, Ustawa *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* dopuszcza przedstawienie spójnego tematycznie cyklu publikacji. Poprawność przeprowadzenia eksperymentów, uzyskanych wyników, ich interpretacji została już zweryfikowana przez niezależnych recenzentów przed dopuszczeniem artykułów do publikacji. Z tego względu moja ocena ograniczy się do analizy zawartości poszczególnych publikacji, w aspekcie ich spójności.

Magister Maja Szczepańska podjęła ważny problem opracowania i optymalizacji dojelitowych postaci leku w formie minitabletek zawierających jako substancje lecznicze pantoprazol sodowy oraz diklofenak sodowy. Pragnę podkreślić charakter technologiczny i formulacyjny bardzo dobrze przygotowanej rozprawy doktorskiej. Zwracam na to uwagę, gdyż niewiele prac doktorskich realizowanych w krajowych jednostkach uniwersyteckich może poszczycić się taką tematyką oraz konkretnymi propozycjami rozwiązań technologicznych.

Warto podkreślić, że projektowanie postaci leku skoncentrowane na pacjencie jest obecnie jednym z istotnych kierunków rozwoju nowoczesnej technologii farmaceutycznej, gdyż problemy farmakoterapii wynikają m.in. ze zróżnicowanej populacji chorych. Z tego względu w ostatnich latach odnotowuje się coraz większe zainteresowanie minitabletkami jako stałą formę leku odpowiednią dla najmłodszych pacjentów, aplikowaną pojedynczo lub w większej liczbie, zależnie od wielkości dawki. W 2007 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) rozpoczęła kampanię „*Make Medicines Child Size*”, zwracając uwagę na dostępność leków dedykowanych dzieciom w jak najszerszym zakresie. Zwraca się uwagę na brak form o modyfikowanym uwalnianiu substancji leczniczej.

W tym kontekście podjęta w recenzowanej rozprawie doktorskiej tematyka dotycząca optymalizacji procesu powlekania minitabletek w złożu fluidalnym z uwzględnieniem oceny ich jakości jako dojelitowych preparatów wpisuje się w aktualne kierunki rozwoju form leków w dawce dostosowanej m.in. dla pacjentów pediatrycznych. Stanowi kontynuację wcześniejszych badań

realizowanych w Katedrze. Ciekawie sformułowany cel badań jak i założone cele cząstkowe świadczą o dobrze przemyślanych i dobrze zaplanowanych etapach badań, spójnych merytorycznie, których wyniki miały posłużyć rozwojowi wiedzy w zakresie technologii powlekania. W założeniach badań dotyczących opracowania minitabletek dojelitowych z dwoma substancjami leczniczymi tj. z pantoprazolem i diklofenakiem uwzględniono zakres prac doświadczalnych obejmujący:

- procesy technologiczne, tj. granulację na mokro, tabletkowanie, powlekanie w złożu fluidalnym,
- optymalizację ww. procesów w oparciu o zaawansowane narzędzia statystyczne,
- ocenę jakości postaci leku, z uwzględnieniem opracowania metodyki badań uwalniania substancji leczniczej z minitabletek.

Oprócz minitabletek o średnicy 2 i 3 mm sporządzono w celach porównawczych również tabletki o większej średnicy, tj. 5 mm, by ocenić prawidłowość przebiegu procesów tabletkowania i powlekania w złożu fluidalnym obu rodzajów formulacji wytworzonych w zbliżonych warunkach. W tym celu użyto dwa rodzaje aparatów do powlekania oraz dwa rodzaje mieszanin powlekających.

Tematyka pierwszej publikacji z cyklu prac oryginalnych „*Comparison of the coating proces and in vitro dissolution of 3 mm gastro-resistant minitablets and 5 mm gastro-resistant tablets with pantoprazole*” dotyczy sporządzania minitabletek dojelitowych z pantoprazolem o średnicy 3 mm powlekanych w złożu fluidalnym przy użyciu dwóch aparatów: 4M8-Trix i Airwater 025 o różnej konstrukcji. Założono również możliwość użycia do sporządzania minitabletek masy proszkowej, której skład jakościowy i ilościowy stosowany jest do wytwarzania tabletek tradycyjnych. Rdzenie minitabletek uzyskane w wyniku tabletkowania po uprzedniej granulacji masy proszkowej, powlekano otoczką z HPMC jako ochronną, a następnie jedną z dwóch rodzajów otoczek polimerowych w formie gotowych preparatów: Acryl Elze II (Colorcon) i Eudragil L 30D55 (Evonik). W ten sposób sporządzono serie minitabletek o grubości otoczek 50 i 80 μm , a także rdzenie tabletek o średnicy 5 mm z ww. granulatu, powlekane tymi samymi substancjami błonotwórczymi.

Ocenie poddano:

- wpływ procesu powlekania i rodzaju użytego aparatu na możliwość wykonania obu rodzajów stałych form leku,
- wpływ średnicy rdzeni oraz grubości otoczki na profil uwalniania pantoprazolu,
- możliwość stosowania wymagań farmakopealnych dla tabletek do oceny jakości minitabletek.

W oparciu o wyniki badań wskazano problemy związane z powlekaniami w zależności od rodzaju urządzenia i parametrów procesu. Właściwości ochronne otoczek przed oddziaływaniem kwaśnego środowiska zależały od średnicy tabletek, zaś ich grubość miała wpływ na szybkość uwalniania pantoprazolu. W przypadku tabletek o średnicy 5 mm efektywność powlekania w aparacie 4M8-Trix była ograniczona. Natomiast zastosowanie aparatu Aircoater 025 umożliwiło uzyskanie prawidłowo

powleczonych rdzeni, niezależnie od średnicy. Oba rodzaje otoczek charakteryzowały się barierowością w fazie kwasu, natomiast w fazie buforu profil uwalniania zależał od średnicy rdzeni i grubości otoczki. Najszybciej substancja lecznicza była uwalniana z minitabletek o średnicy 3 mm i mniejszej grubości otoczki tj. 50 μm . Na przykładzie tabletek o większej średnicy tj 5 mm, Doktorantka na podstawie analizy mikroskopowej wykazała, że nawet niewielka różnica w grubości otoczek (3 μm) może świadczyć o niewystarczającej barierowości w środowisku kwasu. Cieńsze otoczki z Eudragitu L pękały, tym samym nie spełniały funkcji ochronnej.

Tematyka kolejnej publikacji „*The effect of size of enteric-coated minitablets and type of the dispersing gel on the in vitro release of diclofenac*” poświęcona jest również zagadnieniom oceny wpływu średnicy rdzeni minitabletek (2 lub 3 mm) oraz grubości otoczki dojelitowej 40 i 60 μm , wykonanej przy użyciu wodnej dyspersji Eudragitu L30D55 z dodatkiem TEC i talku, na jakość sporządzanych preparatów zawierających diklofenak sodu. Rdzenie sporządzone przy użyciu tabletkarki rotacyjnej (RTP-D8, Erweka) charakteryzowały się odpowiednimi właściwościami mechanicznymi. W wyniku optymalizacji procesu powlekania prowadzonego w dwóch aparatach uzyskano otoczki jednorodne o zakładanej grubości, o czym świadczą wyniki badań przeprowadzone metodą mikroskopii elektronowej i stereoskopowej (mikroskop Olympus SZX12). Widoczna na zdjęciach z obu mikroskopów wyraźna granica pomiędzy rdzeniem i otoczką wskazuje na brak dyfuzji składników otoczki do rdzenia tabletki, co świadczy o dobrej jakości sporządzonego preparatu. Wyniki badań uwalniania diklofenaku przeprowadzone metodą łopatkową lub koszyczkową wskazują na barierowość otoczek w 0,1 mol/L roztworze kwasu solnego, niezależnie od średnicy rdzeni. Natomiast w buforze o pH 6,8 wykazano szybsze uwalnianie substancji leczniczej, jeżeli użyto aparatu łopatkowego, zwłaszcza w przypadku tabletek o cieńszej otoczce. Po 10 min. uzyskano całkowite rozpuszczenie substancji leczniczej, podczas gdy w aparacie koszyczkowym po tym samym czasie uwolniło się 80% diklofenaku. Wykazano ponadto różnice w profilach uwalniania w zależności od średnicy minitabletek, zwłaszcza w seriach o mniejszej grubości otoczek tj. o grubości 40 μm . Z minitabletek o średnicy 3 mm odnotowano spowolnione uwalnianie diklofenaku nie tylko w porównaniu z minitabletkami o mniejszych rozmiarach, ale także z minitabletkami o tej samej średnicy, powlekanych grubszą otoczką. Efekt ten przypisano interakcji pęczniającej matrycy rdzeni w środowisku uwalniania z otoczką lub zmiany soli sodowej w postać kwasową diklofenaku w wyniku przenikania kwasu z płynu akceptorowego do wnętrza matrycy. W porównaniu z preparatem Majamil, ilość uwolnionego diklofenaku ze wszystkich sporządzonych minitabletek była większa w przedziale czasu do 140 min. Po tym czasie wyniki były zbliżone. Po zamknięciu minitabletek w kapsułce stwierdzono brak wpływu osłonki kapsułki na profil uwalniania z minitabletek, co dało podstawę do proponowania kapsułek z minitabletkami jako pediatrycznej postaci leku o zróżnicowanej dawek.

W celu zbadania wpływu konstrukcji aparatów do powlekania na jakość sporządzanych minitabletek z pantoprazolem posłużono się analizą opartą na planowaniu eksperymentów. Wyniki tych badań przedstawiono w publikacji „*Optimization of the coating proces of minitablets in two different lab-scale fluid bed systems*”. *Design of Experiments* – DoE, jest to metodyka statystycznego projektowania eksperymentów, która umożliwia m.in. ocenę efektów interakcji między różnymi parametrami, co służy zmniejszeniu ryzyka wytworzenia produktu o niewłaściwej jakości, a także, co niezwykle cenne, pozwala na dogłębne zrozumienie procesu. W pracy zastosowano plan dwuczynnikowy, wyznaczając 3 zmienne zależne tj. grubość, jednorodność otoczki i ilość uwolnionego pantoprazolu po 130 min. uwalniania. Wskazano wpływ krytycznych parametrów procesu prowadzonych w obu aparatach na zmienne zależne, co ułatwiło wyjaśnienie problemów obserwowanych w trakcie wykonywania eksperymentów. Krytyczne parametry wskazane dla poszczególnych aparatów tj. prędkość przepływu mieszaniny powlekającej (X3) w przypadku aparatu Aircoater 025 oraz prędkość przepływu powietrza wlotowego (X1) dla aparatu 4M8-Trix świadczą o różnym mechanizmie tworzenia otoczki. Analiza uzyskanych danych dała podstawę do określenia optymalnych wartości parametrów powlekania dla poszczególnych aparatów.

Warta podkreślenia jest również próba oceny wpływu nośników polimerowych ułatwiających połykanie leku w formie: 0,5% żelu karbomerowego i 2% żelu karboksymetylocelulozy na profil uwalniania diklofenaku. Wydłużenie efektu przedłużonego uwalniania uzyskano w przypadku żelu karmelozowego, natomiast żel karbomerowy powodował spowolnienie uwalniania w znacznie mniejszym stopniu. Jednakże duże odchylenia wyników badań wskazują konieczność kontynuacji tego ciekawego kierunku badań. Wyniki powyższych badań porównano z wynikami minitabletek badanych luzem i po umieszczeniu w kapsułkach żelatynowych twardych.

Podsumowując zawartość naukowo-badawczą ww. publikacji, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że Doktorantka potwierdziła znajomość zagadnień technologicznych i umiejętność interpretacji wyników badań uzyskanych w wyniku przeprowadzonych prac doświadczalnych.

Przedstawiony w publikacjach szeroki zakres badań zawdzięcza Doktorantka nie tylko swojej pracowitości, ale przede wszystkim dobremu wyposażeniu Katedry w aparaturę oraz możliwości wykonania części badań na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu w Ljubljanie, Uniwersytetu w Sassari oraz w Dziale Formulacji Zakładów Farmaceutycznych Polpharma (Starogard Gdański). Badania finansowane były z 3 źródeł: NCBiR, Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego oraz Central European Exchange Program for University Studies. Pragnę dodatkowo podkreślić fakt wielokierunkowego ujęcia badań wiążącego się z koniecznością pogłębienia wiedzy, a przede wszystkim umiejętności w zakresie metod wytwarzania tj. granulacji, tabletkowania, powlekania, a także w obszarze technik analitycznych, mikroskopowych, oceny jakości postaci leku oraz wykorzystania zaawansowanych narzędzi statystycznych.

Bardzo wysoko oceniam problematykę rozprawy doktorskiej i warsztat badawczy mgr Mai Szczepańskiej. Uważam, że Doktorantka w pełni zrealizowała zaplanowane etapy badań, a wyniki zawierają elementy nowości naukowej w zakresie optymalizacji procesów technologicznych oraz metod

badania powlekanych minitabletek, a także uwalniania z nich substancji leczniczych. Uzyskane przez Nią wyniki są bardzo obiecujące, gdyż poza charakterem poznawczym mogą mieć znaczenie aplikacyjne, ze względu m.in. na użyciu dostępnych mieszanin powlekających oraz aparatów stosowanych w skali laboratoryjnej. Autorka udowodniła ponadto, że narzędzia statystyczne stwarzają szerokie możliwości pozyskiwania danych do właściwego projektowania postaci leku, ograniczania popełnienia błędów poprzez dokładne zrozumienie procesów.

Do najważniejszych walorów recenzowanej rozprawy doktorskiej zaliczam:

- aktualność i istotność problematyki badawczej,
- uzyskanie wyników kompleksowych badań nad rozwojem dojelitowych minitabletek,
- propozycję technologii sporządzania dojelitowych minitabletek na przykładzie dwóch substancji leczniczych tj. pantoprazolu i diklofenaku,
- ocenę przydatności zaawansowanych narzędzi statystycznych do optymalizacji procesu powlekania minitabletek w złożu fluidalnym.

Po zapoznaniu się z całością dokumentacji nasuwają mi się pytania wynikające z braku orientacji, w których jednostkach prowadzone były poszczególne prace eksperymentalne oraz drobne uwagi.

- Czy pomiar grubości otoczek, zwłaszcza w początkowej fazie badań był wykonywany każdorazowo bezpośrednio po procesie powlekania, czy też Doktorantka kierowała się najpierw wielkością przyrostu masy. Czy istniała w przypadku użycia każdego aparatu możliwość pomiaru grubości otoczki metodą mikroskopową.
- We wniosku 6. Doktorantka użyła sformułowania „... kapsułki żelatynowe można uznać a uniwersalny nośnik minitabletek dojelitowych,...”. Jakkolwiek rozumiem takie założenie, to jednak minitabletki jako postać leku pediatrycznego umieszczone w kapsułkach mogą być produkowane na skalę przemysłową i pełniąc funkcję osłonki stanowić będą postać leku.
- Na str. 53 wskazano, że „Typ aparatu fluidalnego.....nie miał wpływu na jakość otrzymanych rdzeni”, a powinno być na jakość minitabletek.

Na zakończenie pragnę dodać, że dorobek naukowy mgr Mai Szczepańskiej nie ogranicza się do ocenianych 3 publikacji. Oprócz nich Doktorantka jest współautorem 4 publikacji i 12 streszczeń zjazdowych. Łączny współczynnik oddziaływania *IF* wynosi 9,062, punktacja MNiSW - 280,00.

Podsumowanie

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr Mai Szczepańskiej pt. **„Optymalizacja procesu powlekania minitabletek i opracowanie metody badania uwalniania z minitabletek dojelitowych”** stanowi oryginalne, bardzo wartościowe opracowanie naukowe dotyczące problematyki o charakterze technologicznym w aspekcie procesów jednostkowych i formulacyjnym. Doktorantka dzięki znacznemu poszerzeniu wiedzy teoretycznej zrealizowała cały proces badawczy. Przeprowadziła wiele praco- i czasochłonnych badań oraz analiz, których nowatorskim osiągnięciem jest opracowanie dojelitowych minitabletek, które mogą być proponowane jako pediatryczna postać leku umieszczana w kapsułkach.

Ustawowe wymogi *Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (tekst jedn. Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.) stawiane rozprawom doktorskim zostały osiągnięte. Na tej podstawie zwracam się do Rady Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku z wnioskiem o przyjęcie rozprawy doktorskiej „Optymalizacja procesu powlekania minitabletek i opracowanie metody badania uwalniania z minitabletek dojelitowych”, przygotowaną przez Panią mgr Maję Szczepańską do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej, w załączeniu składam wniosek o jej wyróżnienie.

Kierownik
Katedry i Zakładu Technologii
Postaci Leku i Dofarmacji CM U.
Stanisław Jachowicz
Prof. dr hab. Stanisław Jachowicz

Pieczętka jednostki organizacyjnej recenzenta

Renata Jachowicz

Imię i nazwisko recenzenta

Prof. dr hab. n. farm.

Tytuł/stopień naukowy/stanowisko recenzenta

Imię i nazwisko doktoranta: **Maja Szczepańska**

Tytuł pracy doktorskiej: „*Optymalizacja procesu powlekania minitabletek i opracowanie metody badania uwalniania z minitabletek dojelitowych*”

WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Niniejszy zwracam się z wnioskiem do Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie przedmiotowej rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie:

Głównym argumentem przemawiającym za wysoką oceną rozprawy doktorskiej i wnioskiem o jej wyróżnienie jest oryginalne osiągnięcie naukowe dotyczące opracowania innowacyjnej postaci leku w formie minitabletek dojelitowych, co wpisuje się w problematykę aktualnych kierunków nowoczesnej technologii farmaceutycznej. Uzyskane wyniki są bardzo obiecujące w aspekcie dalszego rozwijania badań o dużym potencjale aplikacyjnym, nie tylko ze względu na wartość merytoryczną, ale także możliwość proponowania jako wielokompartimentową postać leku pediatrycznego

Godnym wyróżnienia jest opublikowanie w ciągu zaledwie dwóch lat 3 publikacji oryginalnych, w czasopiśmie *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *Pharmazie*, *Acta Poloniae Pharmaceutica* (łączny współczynnik oddziaływania IF=13,194 pkt. MNSiW=120), w których doktorant jest pierwszym autorem.

Podkreślenia wymaga również całkowity dorobek Doktoranta obejmujący ponadto 4 publikacje, o współczynniku oddziaływania IF=26,098, punktacji MNiSW=303 oraz 12 streszczeń zjazdowych,

Renata Jachowicz

Prof. dr hab. Renata Jachowicz

Kraków 31.12.2020 r.

