

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](mailto:jerzy.krysinski@cm.umk.pl)

\*\*\*\*\*

Bydgoszcz, 03.03.2021 r.

## OCENA

pracy doktorskiej mgr **Hanny Głodek**

wykonanej w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Wydziału Farmaceutycznego  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

pt. *Badanie wpływu czynników technologicznych na jakość minitabletek*

pod kierunkiem prof. dr. hab. Małgorzaty Sznitowskiej.

Istnieją dwie grupy pacjentów wymagających szczególnego podejścia w zakresie farmakoterapii. Są to pacjenci pediatryczni i geriatryczni. U małych dzieci mogą występować trudności w połykaniu stałych, doustnych postaci leku, szczególnie gdy są to duże tabletki lub kapsułki. Z kolei dzielenie tabletki w celu podania dziecku obliczonej dawki leku obarczone jest dużą niedokładnością dawkowania i nie zawsze jest możliwe. Aby uzyskać właściwy efekt leczenia i właściwe dawkowanie potrzebne są doustne postaci, które umożliwiają dokładne dozowanie leku i łatwe przyjmowanie. Postacią leku, która spełnia oba te warunki jest minitabletka. Minitabletki występują najczęściej w układach wielozbiornikowych ale mogą też być pojedynczą dawką substancji farmakologicznie czynnej. Ze względu na niewielkie rozmiary minitabletek (< 3mm) ich otrzymywanie w drodze kompresji napotyka na wiele trudności zarówno w skali laboratoryjnej jak i przemysłowej. Parametry procesowe prasowania minitabletek różnią się od parametrów prasowania klasycznych tabletek. Z tego powodu potrzebne są badania dotyczące optymalizacji procesu kompresji minitabletek oraz identyfikacji krytycznych parametrów procesowych.

W tym aspekcie podjęcie przez Doktorantkę badań dotyczących analizy procesu kompresji minitabletek i próby identyfikacji parametrów wytwarzania wpływających na ich jakość należy uznać za celowe, potrzebne i innowacyjne.

Mgr Hanna Głodek przedstawiła pracę doktorską w formie 128 stronicowej rozprawy, która składa się ze wstępu, celu pracy, metod, wyników, dyskusji wyników, wniosków, spisu

rycin, tabel, piśmiennictwa oraz streszczenia. Struktura pracy jest typowa dla dysertacji doktorskiej i nie budzi zastrzeżeń.

Podstawowym celem ocenianej dysertacji było:

- określenie parametrów technologicznych, które mają istotny wpływ na jakość minitabletek;
- określenie wpływu średnicy i geometrii minitabletek na ich jakość;
- określenie różnic technologicznych w procesie kompresji minitabletek i tabletek klasycznych.

Poza celem podstawowym Doktorantka wyznaczyła cele cząstkowe, do których należały m. in.: określenie parametrów fizycznych masy tabletkowej, ocena procesu tabletkowania w zależności od składu masy tabletkowej, porównanie wytwarzania w skali laboratoryjnej i półtechnicznej, porównawcza ocena jakościowa minitabletek i tabletek oraz ocena statystyczna wpływu parametrów tabletkowania oraz geometrii minitabletek na ich parametry jakościowe.

Do realizacji postawionego celu technologicznego Doktorantka wybrała kilka modelowych substancji farmakologicznie czynnych, m. in.: werapamilu chlorowodorek, metoprololu bursztynian, karbamazepinę i trzy pochodne benzodiazepin oraz w celach porównawczych placebo, z których sporządzała masy tabletkowe w postaci proszków i granulatów. Następnie badała właściwości zsypane, reologiczne, zawartość wody i kohezję otrzymanych mas tabletkowych. W tym miejscu nasuwają się dwa pytania:

1. jakie stosowano kryteria wyboru rodzaju masy tabletkowej dla poszczególnych API, ponieważ wszystkie pochodne benzodiazepin tabletkowano z mas proszkowych, a pozostałe API i diazepam z granulatów?
2. dlaczego badania właściwości mas proszkowych prowadzono z dodatkiem substancji smarujących a granulatów bez substancji smarujących?

Ponadto w tabelach 3 i 4 nie podano składu masy tabletkowej, z której otrzymywano tabletki 5mm. Czy badania właściwości fizycznych mas tabletkowych wykonano także dla tabletek 5 mm czy tylko dla minitabletek?

Do prasowania otrzymanych mas tabletkowych wykorzystano dwie tabletkarki rotacyjną RTP-D8 (Erweka) i jednostoplową *Gamlen Tablet Press*. Sporządzano minitabletki o średnicy 2, 2,5 i 3

mm oraz tabletki 5mm stosując różne siły kompresji i poddano je farmakopealnej ocenie jakościowej. Przeprowadzono także analizę ilościową API. Na str. 54 podano warunki analizy spektrofotometrycznej dla werapamilu, lorazepamu i karbamazepiny, z kolei warunki analizy HPLC podano tylko dla diazepamu. Czy na rycinach 14 i 15 podano krzywe kalibracji dla wybranych API? Czy oznaczano ilość wszystkich tabletkowanych API? Podobne pytanie nasuwa się do rozdz. 4, tabela 7, w których podano parametry wejściowe tylko dla werapamilu. Czy minitabletki z pozostałymi API nie były analizowane? Z kolei w tabeli 11 przedstawiono plan eksperymentu dla karbamazepiny.

Wyniki badań przedstawiono w 16 tabelach oraz na 26 rycinach i omówiono. W szerokiej dyskusji Doktorantka ustosunkowała się do otrzymanych wyników. Osiem wniosków świadczy o zrealizowaniu założeń i celu pracy. Na końcu dysertacji Autorka przytacza 118 pozycji prawidłowo cytowanej w tekście literatury fachowej. Większość przytoczonych publikacji pochodzi z ostatnich 10 lat.

Magister Hanna Głodek wykonała rzetelną i pracowitą pracę doktorską. Badania zaplanowała starannie, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy z technologii farmaceutycznej. Założony cel pracy realizowany był systematycznie. Wprowadzenie w tematykę zaplanowanych badań przedstawione we wstępie, świadczy o dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktorantki do realizacji założeń pracy i postawionego celu. Efektem tego są uzyskane wyniki.

Badania właściwości zsypanych granulatów i proszków wraz z wyznaczeniem wskaźnika kohezji umożliwiły Doktorantce wybór optymalnych mas tabletowych do otrzymywania minitabletek z odpowiednią jednolitością API. Cenną wskazówką w procesie kompresji minitabletek, wynikającą z wyników przeprowadzonych badań jest możliwość wykorzystania granulatów o wielkości cząstek  $< 850 \mu\text{m}$  do otrzymywania minitabletek o średnicy 2,5 i 3 mm. Aby otrzymać minitabletki o mniejszej średnicy 2 mm potrzebne są dalsze badania laboratoryjne. W pracy potwierdzono eksperymentalnie możliwość wykorzystania tabletkarki rotacyjnej z 12 stemplami do wytwarzania minitabletek i otrzymania minitabletek z akceptowalną jednolitością API przy utrzymanej stabilności siły nacisku stempli.

Niewątpliwym osiągnięciem Doktorantki jest propozycja modyfikacji badań minitabletek, z powodu ich małych rozmiarów, z wykorzystaniem analizatora tekstury do oznaczania twardości i czasu rozpadu, przy braku możliwości zastosowania metod farmakopealnych. Otrzymane przez mgr Głodek minitabletki charakteryzowały się wytrzymałością mechaniczną podobną do

konwencjonalnych tabletek 5 mm a ich czas rozpadu spełniał kryteria farmakopealne dla doustnych postaci leku o niemodyfikowanym uwalnianiu.

Przedstawione w ocenianej pracy rozwiązania technologiczne i wyniki badań oparte głównie na skali laboratoryjnej z udaną próbą przeniesienia na skalę półtechniczną dają istotne wskazówki, które mogą przyczynić się do rozwoju technologii minitabletek oraz wdrożenia tak potrzebnych stałych, doustnych, pediatrycznych postaci leku.

Zadaniem oceniającego jest również zwrócenie uwagi na aspekt edytorski recenzowanej pracy doktorskiej. Dysertacja mgr Hanny Głodek jest bardzo dobrze zredagowana, chociaż nie ustrzegła się drobnych błędów, np. str. 18 drugi wiersz od góry, str. 21 drugi akapit, str. 58 tytuł tabeli 10, str. 65 drugie zdanie niestylistyczne, str. 110 drugie zdania od góry.

Powyższe uwagi nie mają wpływu na wartość merytoryczną, poznawczą i praktyczną ocenianej pracy doktorskiej mgr Hanny Głodek. 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 i tabletek mieści się w najwyższych standardach technologii farmaceutycznej. Efektem tego są publikacje w dobrych, recenzowanych czasopismach z listy filadelfijskiej, w których Doktorantka jest współautorem, 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 dotyczącej czynników wpływających na jakość minitabletek.

W podsumowaniu oceny stwierdzam, że praca doktorska mgr Hanny Głodek pt. *Badanie wpływu czynników technologicznych na jakość minitabletek* spełnia ustawowe wymogi stawiane pracom doktorskim i wnioskuje do Wysokiej Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o kontynuowanie dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK  
Katedry Technologii Postaci Leku  
  
prof. dr hab. Jerzy Krysiński

Pieczętka jednostki organizacyjnej recenzenta  
Jerzy Krysiński

.....  
*Imię i nazwisko recenzenta*

Prof. dr hab. farm.

.....  
*Tytuł/stopień naukowy/stanowisko recenzenta*

Imię i nazwisko doktoranta: mgr Hanna Głodek .....

Tytuł pracy doktorskiej: *Badanie wpływu czynników technologicznych na jakość minitabletek*  
.....  
.....

### WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Niniejszy zwracam się z wnioskiem do Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie przedmiotowej rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie:

Mgr Hanna Głodek spełnia wszystkie cztery warunki określone w wymaganiach stawianych wyróżnianym pracom doktorskim na Wydziale Farmaceutycznym GUMed.

Przedstawione w ocenianej pracy doktorskiej rozwiązania technologiczne i wyniki badań oparte głównie na skali laboratoryjnej z udaną próbą przeniesienia na skalę półtechniczną dają istotne wskazówki, które mogą przyczynić się do rozwoju technologii minitabletek oraz wdrożenia tak potrzebnych stałych, doustnych, pediatrycznych postaci leku.

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 dotyczącej czynników wpływających na jakość minitabletek.

KIEROWNIK  
Katedry Technologii Postaci Leku  
  
prof. dr hab. Jerzy Krysiński