

Kraków, 10.3.2021



UNIwersYTET  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

## RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

**mgr farm. Hanny Głodek**

**pt.: *Badanie wpływu czynników technologicznych na jakość minitabletek***

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska została wykonana w Katedrze i Zakładzie Farmacji Stosowanej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Małgorzaty Sznitowskiej.

Rozprawa ma układ monografii złożonej z sześciu części, tj. wstępu, celu i założeń pracy, metodyki, wyników, dyskusji oraz wniosków, opisanych w sumie na 116 stronach. Zasadniczą jej część uzupełniają spisy: 41 rycin i 28 tabel, streszczenie w języku polskim i angielskim, jak również wykaz piśmiennictwa, obejmujący 118 pozycji, umiejętnie cytowanych w pracy. W większości są to publikacje z ostatniej dekady.

Na podkreślenie zasługuje staranne i estetyczne opracowanie samej monografii. Wyniki są przedstawione w formie czytelnych wykresów oraz dopracowanych, przejrzystych tabel, w których najważniejsze informacje zostały wyszczególnione. Co istotne, obszerny zbiór wyników został przez Doktorantkę opisany w przystępny dla czytelnika sposób.

Tematyka rozprawy ma charakter badań stosowanych i dotyczy optymalizacji procesu prasowania pod kątem wytwarzania minitabletek, jako nowoczesnej pediatrycznej postaci leku, przy zastosowaniu urządzeń przeznaczonych do sporządzania tabletek o większych rozmiarach. Jest to tematyka aktualna, która wpisuje się w nurt badań intensywnie rozwijanych przez wiodące ośrodki naukowe w kraju i zagranicą na przestrzeni ostatnich lat. Potwierdza to publikacyjny charakter wyników, które w latach 2015-2020 były przedmiotem sześciu artykułów oryginalnych wydanych

Wydział

Farmaceutyczny

Katedra

Technologii

Postaci Leku

i Biofarmacji

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

w dobrych czasopismach międzynarodowych z dyscypliny nauk farmaceutycznych o sumarycznym IF = 13,434.

Badania były realizowane w ramach grantu finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz dwóch dotacji Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

W pierwszej części 25-stronnicowego wstępu, Doktorantka przedstawiła obecny stan wiedzy, dotyczący zalet związanych z zastosowaniem minitabletek w pediatrii oraz technologią ich wytwarzania. Pani mgr Hanna Głodek zwróciła uwagę na trudności towarzyszące produkcji minitabletek, które z jednej strony są związane z dużym ryzykiem uszkodzenia narzędzi, a z drugiej z zapewnieniem jakości finalnej postaci leku. Szczegółowo scharakteryzowała nowe rozwiązania w zakresie projektowania stempli i matryc, które miały na celu przystosowanie typowych tabletek rotacyjnych do sporządzania minitabletek. Omówiła wpływ płynięcia masy tabletkowej, rodzaju narzędzi oraz parametrów procesu tabletkowania na wytrzymałość mechaniczną i jednolitość masy minitabletek w porównaniu do tabletek. Porównanie 15 patentów, udzielonych 13 firmom farmaceutycznym na przestrzeni ostatnich 10 lat, które Doktorantka przedstawiła w tab. 1, dobrze ilustruje zainteresowanie przemysłu farmaceutycznego minitabletkami.

Druga część wstępu jest poświęcona zapewnieniu jakości produktów leczniczych na etapie projektowania postaci leku, zgodnie z założeniami QbD (*ang. Quality by Design*). W oparciu o przegląd piśmiennictwa, Doktorantka przedstawiła przykłady parametrów procesu oraz właściwości surowców i półproduktów, które mogą mieć wpływ na krytyczne atrybuty jakościowe finalnej postaci leku, wytwarzanej wg technologii złożonej z procesów jednostkowych, takich jak mieszanie i tabletkowanie. W dalszej części wstępu, Pani mgr Hanna Głodek opisała metody statystyczne stosowane w celu takiego zaprojektowania procesu wytwarzania (*ang. DOE, Design of Experiment*), aby ostatecznie wyznaczyć przestrzeń projektową, w obrębie której zmiany wartości krytycznych atrybutów wejściowych nie będą miały istotnego wpływu na jakość wytworzonego produktu leczniczego. Jako uzupełnienie statystycznego planowania doświadczeń w oparciu o plany czynnikowe, Doktorantka zaproponowała analizę zdolności procesu, opartą o statystyczne metody zarządzania jakością wg koncepcji *Six Sigma*.

W kolejnej części rozprawy Pani mgr Hanna Głodek precyzyjnie zdefiniowała cel i założenia badawcze pracy doktorskiej, które były ukierunkowane na identyfikację krytycznych czynników technologicznych, warunkujących jakość minitabletek w zależności

od ich średnicy i geometrii, a także wykazanie podobieństw i różnic podczas wytwarzania tabletek oraz minitabletek metodą prasowania. Badania były prowadzone dla aż sześciu modelowych substancji leczniczych, wymienionych przez WHO na liście podstawowych leków pediatrycznych.

Pani mgr Hanna Głodek zaplanowała i zrealizowała eksperyment według planu wieloczynnikowego, sprawnie posługując się przy tym oprogramowaniem *Statistica 13*. Doktorantka badała wpływ dwóch czynników wejściowych związanych ze składem formulacji oraz sześciu czynników typowych dla procesu technologicznego. Każdy z wymienionych czynników był analizowany na dwóch poziomach. Minitabletki były wytwarzane przez tabletkowanie bezpośrednie lub tabletkowanie po uprzedniej granulacji na mokro. Kontrola jakości mas tabletkowych polegała na ocenie ich płynięcia, gęstości, wielkości cząstek, kohezji, tendencji do zbrylania oraz zawartości wilgoci. Następnie, przy zastosowaniu 8-stanowiskowej tabletkarki rotacyjnej wyposażonej w stemple pojedyncze, wielokrotne, płaskie lub sferyczne, jak również stołowej tabletkarki laboratoryjnej, wyposażonej zestaw płaskich stempli pojedynczych, Doktorantka przygotowała w sumie 105 serii minitabletek o zróżnicowanej grubości i masie, których średnica wynosiła od 2 mm do 3 mm. Dla porównania, sporządziła 20 serii tabletek o średnicy 5 mm, stałej masie i zróżnicowanej grubości.

Jakość przygotowanych minitabletek i tabletek, Doktorantka oceniała na podstawie analizy jednolitości masy i grubości, wytrzymałości mechanicznej, czasu rozpadu, jednolitości zawartości substancji leczniczej oraz uwalniania. W tym celu posługiwała się metodami farmakopealnymi oraz niefarmakopealnymi. Analiza ilościowa została wykonana metodą spektrofotometryczną lub wysokosprawnej chromatografii cieczowej.

Uzyskane wyniki, Pani mgr Hanna Głodek opisała na 40 stronach. Doktorantka wykazała, że tabletkowanie po uprzedniej granulacji ułatwia uzyskanie powtarzalnych sił kompresji, które warunkują odpowiednią jakość minitabletek. Z granulatów o największym udziale procentowym frakcji dużych cząstek, możliwe było uzyskanie minitabletek o średnicy od 2,5 mm do 3 mm. W porównaniu do stempli pojedynczych, zastosowanie narzędzi wielokrotnych wymagało przyłożenia większej siły nacisku głównego, ale jednocześnie takie postępowanie zapewniało większą powtarzalność procesu prasowania. Pani mgr Hanna Głodek wykazała korelację między siłą nacisku i masą minitabletek. Duży rozrzut rejestrowanych sił, przekładał się na duże odchylenia masy poszczególnych minitabletek od wartości średniej, co niekorzystnie wpływało na jednolitość zawartości substancji leczniczej. Tym samym międzyoperacyjna kontrola masy, której automatyzacja w przypadku

minitabletek jest utrudniona lub wręcz niemożliwa z uwagi na niewielkie rozmiary kształtek, może być zastąpiona obserwacją wartości nacisku głównego.

Na podstawie analizy wariancji przy założeniu 95 % przedziału ufności, Pani mgr Hanna Głodek zidentyfikowała trzy krytyczne parametry procesu tabletkowania, które warunkowały jakość minitabletek w zależności od rodzaju stosowanych narzędzi. Były to wartość siły nacisku głównego, głębokość krzywki napełniającej oraz prędkość tabletkowania, następnie Doktorantka wyznaczyła tzw. przestrzeń projektową, gwarantującą jakość minitabletek lub tabletek wytwarzanych przez prasowanie.

Ważnym osiągnięciem Doktorantki w aspekcie zastosowania minitabletek jako postaci leku, która umożliwiła dostosowanie dawki do indywidualnych potrzeb pacjenta było wykazanie, że odmierzenie kilku, zamiast jednej minitabletki na dawkę zapewnia lepszą kontrolę dawkowania (jednolitość zawartości).

Bardzo ciekawym aspektem ocenianej rozprawy jest poszukiwanie metod kontroli jakości mas tabletkowych (np. test kohezji), które pozwoliłyby wnioskować o ich przydatności do wytwarzania minitabletek przy użyciu typowych tabletkarek, jak również nowych metod kontroli jakości minitabletek.

Z uwagi na małe rozmiary, minitabletki wykazują cechy podobne do granulatów, dlatego zastosowanie, zwłaszcza zautomatyzowanej aparatury pomiarowej dedykowanej kontroli jakości tabletek o większych rozmiarach jest ograniczone przez niewystarczającą czułość i dokładność tych urządzeń. Może to stanowić znaczne utrudnienie m.in. podczas opracowania dokumentacji rejestracyjnej dla nowego produktu leczniczego. W tym zakresie pionierskim rozwiązaniem zaproponowanym przez Doktorantkę było wykazanie przydatności analizatora tekstury do automatycznej detekcji krótkiego czasu rozpadu minitabletek oraz do oceny twardości minitabletek.

Interesującym z aplikacyjnego punktu widzenia zagadnieniem, opisanym w rozprawie było porównanie wyników badań ścieralności minitabletek, wykonanych zgodnie z zaleceniami farmakopealnymi odpowiednio dla tabletek i granulatów. Określenie przez Doktorantkę jakie warunki analizy w aparacie oscylacyjnym dają wyniki dobrze skorelowane z tymi uzyskanymi przy użyciu friabilatora, podobnie jak wykazanie braku istotnych różnic w przebiegu profili uwalniania diazepamu z minitabletek, analizowanych w aparacie łopatkowym i koszyczkowym, są ważnymi wskazówkami praktycznymi na etapie prac badawczo-rozwojowych nowych produktów leczniczych.

Podsumowując, chciałabym podkreślić, że Pani mgr Hanna Głodek bardzo dobrze poradziła sobie z analizą i interpretacją obszernego zbioru danych. Dużym atutem opiniowanej rozprawy jest fakt, że prace badawcze były prowadzone zarówno w skali laboratoryjnej jak i półtechnicznej. Wyniki takich prac mogą w bezpośredni sposób ułatwić rozwiązywanie problemów technologicznych towarzyszących wdrażaniu nowej technologii.

Na wyróżnienie zasługuje bardzo ładnie napisana 14-stronnicowa dyskusja wyników, która potwierdza wysoki poziom zrealizowanych prac badawczych oraz bardzo dobre przygotowanie teoretyczne Doktorantki. Rozprawę kończy osiem poprawnie sformułowanych wniosków.

Po zapoznaniu się z treścią rozprawy, chciałbym prosić Doktorantkę o dyskusję następujących zagadnień:

1. Jakie właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej mogą mieć wpływ na płynięcie masy tabletkowej? Czym różniły się modelowe substancje lecznicze?
2. Czym był podyktowany wybór stearylofumaranu sodu jako substancji smarującej?
3. Czy na podstawie tego zbioru danych można podjąć próbę sformułowania ogólnych zaleceń jaki procent w matrycy minitabletki powinna stanowić substancja lecznicza (w zależności od jej średnicy i geometrii), aby na etapie procesu wytwarzania uniknąć problemów z zapewnieniem jednolitości masy?

Do obowiązków recenzenta należy ocena strony edytorskiej pracy. Chciałabym tutaj pochwalić Doktorantkę za staranne dopracowanie tekstu rozprawy, w której specjalistyczne słownictwo używane jest poprawnie, a literówki są nieliczne. Drobną nieścisłością jest podanie przez Doktorantkę w tekście na str. 89 innych wartości prędkości obrotowej łopatek i koszyczków niż jest to przedstawione na ryc. 31, która dotyczy niniejszego tekstu. Nie ma to wpływu na poprawność wniosków sformułowanych na podstawie tych wyników i w żaden sposób nie umniejsza wysokiej wartości ocenianej rozprawy. Przykłady błędów edytorskich są wymienione poniżej:

- przeżelowaną skrobię (str. 19) – wg FP XII skrobię żelowaną
- równanie regresji prostoliniowej (str. 54-55) – równanie regresji liniowej
- [sek] – wg układu SI [s]

Z całym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani mgr Hanna Głodek stanowi oryginalne rozwiązanie technologiczne w zakresie optymalizacji procesu wytwarzania minitabletek na bazie składników i aparatury stosowanej powszechnie do sporządzania większych tabletek.

Pod kierunkiem promotora, wybitnego specjalisty w zakresie technologii postaci leku - Pani prof. dr hab. Małgorzaty Sznitowskiej, Doktorantka nabyła wiedzę i umiejętności niezbędne do prowadzenia pracy naukowej, której wyniki są odpowiedzią na aktualne potrzeby przemysłu farmaceutycznego.

W mojej opinii rozprawa doktorska Pani mgr farm. Hanny Głodek spełnia wszystkie wymogi merytoryczne i formalne stawiane dysertacjom doktorskim określone w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (tekst jednolity Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 z późn. zm.) z uwzględnieniem art. 179 ust. 2 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669).

Wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani mgr Hanny Głodek do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, doceniając wysoki poziom merytoryczny oraz wysoce aplikacyjny charakter pracy, do recenzji załączam wnioski o jej wyróżnienie.

Katedra Technologii Postaci Leku  
i Informacji UJCM  
  
dr hab. Anna Krupa  
Adiunkt

dr hab. Anna Krupa

Anna Krupa

dr hab./Adiunkt

Imię i nazwisko doktorantki: mgr farm. Hanna Głodek

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

## WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ

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

### Uzasadnienie

Opiniowana rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie technologiczne w zakresie optymalizacji procesu wytwarzania minitabletek. Wyniki mają charakter publikacyjny. W latach 2015-2020 były przedmiotem sześciu artykułów oryginalnych, wydanych w dobrych czasopismach międzynarodowych z dyscypliny nauk farmaceutycznych o sumarycznym  $IF=13,434$ . Doktorantka jest pierwszym autorem w dwóch pracach.

Badania opisane w rozprawie doktorskiej były prowadzone w skali laboratoryjnej oraz półtechnicznej dla sześciu modelowych substancji leczniczych. Doktorantka zdefiniowała przestrzeń projektową, gwarantującą produkcję minitabletek odpowiedniej jakości oraz zaproponowała m.in. kilka nowych metod na podstawie, których można wnioskować o przydatności masy tabletkowej do sporządzania minitabletek, jak również ocenić ich właściwości.

Podsumowując, wyniki opisane w pracy doktorskiej Pani mgr farm. Hanny Głodek stanowią obszerną bazę wiedzy, niezbędną do optymalizacji technologii wytwarzania minitabletek metodą prasowania, kontroli ich jakości, jak również opracowania dokumentacji rejestracyjnej dla nowych produktów leczniczych.

Katedra Technologii Postaci Leku  
i Biopreparacji UJCM  
  
dr hab. Anna Krupa  
Adiunkt