



dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni

Katedra i Zakład Technologii Postaci leku
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211a; 50-556 Wrocław
tel. (71) 784 03 24, faks (71) 784 03 17
bozena.karolewicz@umed.wroc.pl

Wrocław, 15 lipca 2021 r.

OCENA

**rozprawy doktorskiej mgr inż. Kamila Garbery
pt. „Zastosowanie techniki impregnacji na gorąco w otrzymywaniu tabletek z
amorficznym ibuprofenem”**

**wykonanej pod kierunkiem naukowym promotora prof. dr hab. Wiesława Sawickiego –
Kierownika Zakładu Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**

Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej rozprawie

Liczba zgłoszeń patentowych wykorzystujących technologię HME do otrzymywania nośników leku stale wzrasta od lat 80-tych. Jednak pomimo rosnącego zainteresowania tą techniką zapewniającą ciągłość produkcji i wysoką homogeniczność produktu, ilość dostępnych skomercjalizowanych produktów jest wciąż niewielka. Wyzwaniem dla szerszego stosowania tej metody jest możliwa degradacja substancji leczniczej i zastosowanej matrycy wynikająca ze znacznego wzrostu temperatury procesu oraz działających sił ścinających. Pokonanie tych ograniczeń jest możliwe poprzez odpowiedni dobór sprzętu i techniki sporządzania, co może oprócz minimalizowania wpływu wymienionych sił, skrócić czas prowadzenia procesu. W technologii formulacji rezultatem poprawnie przeprowadzonej fazy rozwoju jest otrzymanie produktu o założonych cechach, którego produkcja odbywa się w sposób powtarzalny poprzez wyeliminowanie bądź zminimalizowanie wpływu źródeł niekontrolowanej zmienności.

W myśl koncepcji QbD na efektywne budowanie wiedzy o procesie i produkcji składają się m.in.: określenie krytycznych parametrów jakości produktu, opracowanie składu postaci leku i zaprojektowanie procesu wytwarzania w oparciu o zrozumienie wpływu krytycznych atrybutów jakości surowców oraz krytycznych parametrów procesowych tj. m.in.: przepływ, temperatura, szybkość operacyjna śruby, ciśnienie, lepkość, moment obrotowy. W tym kontekście mgr inż. Kamil Garbera, w swojej rozprawie na stopień doktora nauk farmaceutycznych, zajął się oceną przydatności techniki impregnacji na gorąco w projektowaniu stałych postaci leku z trudno rozpuszczalną modelową substancją ibuprofenem

w postaci amorficznej wraz z opracowaniem składu stałej postaci leku i zaprojektowaniem procesu wytwarzania oraz krytycznych parametrów procesowych. Jest to niewątpliwie aktualne zagadnienie naukowe w kontekście dyskusji na temat rozwoju nowych technologii otrzymywania formulacji amorficznych w procesie istotnym zarówno z perspektywy projektowania preformulacji w badaniach naukowych, jak i ich dalszego rozwoju w rozwiązaniach przemysłowych, wskazując na łatwość przeniesienia skali procesu z warunków laboratoryjnych poprzez serię pilotażową do przemysłowej.

Metodyka badawcza (założenia, cel, metody)

Celem głównym recenzowanej pracy było opracowanie i ocena metody otrzymywania tabletek z ekstrudatu z modelową substancją leczniczą w formie amorficznej otrzymanego z wykorzystaniem techniki impregnacji na gorąco, finalnie z oceną możliwości przeniesienia opracowanej technologii do warunków przemysłowych w skali ćwierć technicznej. Realizacja celu uwzględniała 4 założenia:

- dobór nieorganicznego nośnika porowatego do impregnacji na gorąco,
- ocenę możliwości otrzymania stabilnej formy amorficznej ibuprofenu,
- optymalizację procesów technologicznych: impregnacji na gorąco i kompresji mas tabletkowych z impregnatem docelowo w skali ćwierć technicznej,
- ocenę właściwości formulacji tabletek uwzględniając badania stabilności formy amorficznej oraz szybkości uwalniania w odniesieniu do wybranych produktów rynkowych.

W metodyce prac doświadczalnych Doktorant zaprojektował w sposób kompleksowy etapy prac doświadczalnych, od analizy wpływu temperatury i nośnika na proces impregnacji na gorąco ibuprofenu poprzez optymalizację procesu impregnacji i składu przetwarzanych formulacji oraz proces tabletkowania z wykorzystaniem statystycznego planowania doświadczeń, po weryfikację odtwarzalności formulacji w sali laboratoryjnej i ocenę stabilności tabletek w warunkach przyspieszonych w dwóch typach opakowań. Finalnie ocenie poddano przydatność wytypowanej formulacji w warunkach przemysłowych w skali ćwierć technicznej. W pracy do wytworzenia serii formulacji impregnatu wykorzystano ekstruder dwuślimakowy o geometrii L/D 20:1 z dozowaniem grawimetrycznym, kolejno do kompresji serii formulacji masy tabletkowej, odpowiednio tabletkarki uderzeniowej i dwóch typów tabletek rotacyjnych z kontrolą parametrów kompresji wstępnej i głównej. Ocenę właściwości fizykochemicznych formulacji prowadzono w użyciu nowoczesnych technik analitycznych, w tym: skaningowej mikroskopii elektronowej, różnicowej kalorymetrii

skaningowej, rentgenowskiej dyfraktometrii proszkowej, wysokosprawnej chromatografii cieczowej, a właściwości masy tabletkowej i parametry farmaceutyczne opracowanych tabletek badano metodami farmakopealnymi, również w testach stabilności prowadzonych w warunkach przyspieszonych po 1, 3 i 6 miesiącach.

Zastosowane metody zostały starannie dobrane, zapewniając poprawną realizację i ocenę zakładanych celów.

Struktura rozprawy

Praca obejmuje ogółem 117 stron włączając materiał graficzny. Rozprawa zawiera spis treści, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów i oznaczeń serii formulacji, oraz 6 rozdziałów, w tym 1. rozdział obejmujący 20-stronicowe teoretyczne wprowadzenie do zagadnień przedstawionych w części badawczej (17,0% całości). Kolejne rozdziały 2-6 opisują: cel pracy, część doświadczalną, omówienie i dyskusję wyników badań (75 stron, 64,0% całości), wnioski i piśmiennictwo. Zaprezentowany materiał został zilustrowany 74 rycinami oraz 28 tabelami.

Wykorzystane piśmiennictwo

Autor przytoczył ogółem 98 pozycji piśmiennictwa, które obejmują: publikacje naukowe (ponad 95% cytowanego w pracy piśmiennictwa), książki (4 pozycje), wytyczne (3 pozycje), patent (1 pozycja), charakterystyki produktów i broszury informacyjne (4 pozycje) odzwierciedlające w pełni obecny stan wiedzy z zakresu poruszanego w przedstawionej do oceny dysertacji. W części teoretycznej Doktorant przeprowadził szczegółową analizę źródeł, przytaczając 80 pozycji piśmiennictwa obejmującego czasopisma naukowe o uznanej renomie i szczególnym wpływie na rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych tj.: *J. Control. Rel., Expert Opin. Drug Deliv., AAPS PharmSciTech, Int. J. Pharm, J. Pharm. Sci., Eur. J. Pharm. Biopharm., Adv. Drug Deliv. Rev., Drug Dev. Ind. Pharm., Powder Tech., Pharm. Res., Talanta*. Publikacje dotyczące podejmowanej tematyki wydane po roku 2010 stanowią ponad 50% (55 pozycji) całości piśmiennictwa, co przy dynamice regulacji i obiegu wiedzy w nauce z obszaru technologii postaci leku jest w pełni zadowalającym wskaźnikiem.

Szczegółowa ocena merytoryczna poszczególnych części rozprawy

Obszerny rozdział 1. stanowiący część teoretyczną recenzowanej dysertacji doktorskiej w części 1.2. omawia zagadnienie rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania substancji leczniczych wraz ze sposobami zwiększania rozpuszczalności obejmującymi w szczególności

otrzymywanie postaci amorficznej substancji w procesach technologicznych. W podrozdziale 1.3. Doktorant charakteryzuje technikę ekstruzji topliwej (*Hot Melt Extrusion*, HME), implementowaną w przemyśle farmaceutycznym do opracowywania nowoczesnych postaci leku, podając przykłady z piśmiennictwa możliwości procesowych technologii, jak i przykłady produktów leczniczych otrzymywanych z jej wykorzystaniem. Kolejny podrozdział 1.4. opisuje metody impregnacji/inkorporowania substancji leczniczych do porowatych struktur mezoporowatych krzemionek i krzemianów. W rozdziale Doktorant wskazuje na atuty wykorzystania ekstruzji topliwej do impregnacji substancji leczniczej w nośniku porowatym oraz charakteryzuje strukturę i właściwości fizykochemiczne wybranych substancji pomocniczych, które dalej wykorzystuje w części badawczej pracy. W podrozdziale 1.5. mgr Kamil Gabera omawia teorie tabletkowania, przebieg oraz parametry procesu kompresji, wskazując na możliwe przyczyny pojawiających się defektów tabletek. Ostatni podrozdział 1.6. części teoretycznej podkreśla istotność wykorzystania narzędzi planowania doświadczeń (*Design of Experiments*, DoE) do projektowania zarówno składu formulacji postaci leku, jak i procesu technologicznego, w tym weryfikacji krytyczności oddziaływania zmiennych, optymalizacji parametrów krytycznych oraz definiowania przestrzeni projektowej.

W rozdziale 2. Doktorant na podstawie założeń prac doświadczalnych uzasadnił wybór celu badawczego.

W rozdziale 3.1., zostały scharakteryzowane odpowiednio odczynniki, materiały, aparatura oraz wykorzystywane w projektowaniu badań oprogramowanie. Kolejno w rozdziale 3.2. wpływ temperatury na proces degradacji substancji, lepkość i ocenę przetwarzania w procesie ekstruzji przy 2 wybranych prędkościach obrotowych mieszaniny ibuprofenu z glikokrzemianem. W obszernym podrozdziale 3.3. analizowano wpływ 3 wybranych nieorganicznych nośników porowatych na proces impregnacji przy wybranej optymalnej prędkości obrotowej, oceniając ich właściwości fizykochemiczne, mechaniczne, zawartość ibuprofenu, i dalej z wykorzystaniem tabletkarki uderzeniowej prowadzono proces tabletkowania mas tabletkowych otrzymywanych z impregnatami oraz oceniano dostępność farmaceutyczną amorficznej substancji z formulacji tabletek. W tej części na podkreślenie zasługuje wykorzystanie narzędzi analizy kombinacji testowanych parametrów i przedstawienie wykresów konturowych prawdopodobieństwa i oszacowania przestrzeni projektowej, które w podrozdziale 3.4. i 3.5 posłużyły do optymalizacji procesu impregnacji i doboru składu impregnatu oraz kolejno procesu tabletkowania. Finalnie w podrozdziale 3.6. Doktorant poddał weryfikacji odtwarzalność zoptymalizowanej formulacji wytwarzając impregnat i poddając kompresji z wykorzystaniem laboratoryjnej tabletkarki rotacyjnej. O

kompleksowym podejściu Doktoranta do projektowania formulacji świadczy opisana w podrozdziale 3.7. ocena stabilności i dostępności farmaceutycznej substancji tabletek z amorficznym ibuprofenem w 2 typach opakowań w warunkach przyspieszonych po 6 miesiącach prowadzenia testu. Finalnie w podrozdziale 3.8. Doktorant podsumował przydatność optymalizowanego rozwiązania amorfizacji ibuprofenu z wykorzystaniem impregnacji na gorąco w warunkach przemysłowych, oceniając zaprojektowaną formulację przygotowaną w skali ćwierć technicznej.

Rozdział 4 „Omówienie i dyskusja wyników” zawiera autorskie podsumowanie badań wraz z odniesieniami do bieżącego piśmiennictwa światowego. Doktorant w tej części podjął dyskusję naukową wraz ze wskazaniem korzyści wynikających z zastosowania metodycznego podejścia do wiedzy procesowej wykorzystywanej w optymalizacji proponowanej technologii impregnacji na gorąco w rozwoju stałych doustnych postaci leku z substancją czynną w postaci amorficznej. Korzyści rozwiązania wynikające z kompleksowego podejścia Autora do tematu opracowania stałej formulacji z amorficzną substancją wraz z oceną ewentualnych zmian jej w właściwości w testach stabilności i finalnie oceną możliwości przeniesienia technologii do warunków przemysłowych, skutkują w efekcie rozwiązaniem problemu badawczego.

Rozdział 5 zawiera 7 wniosków wyprowadzonych z zebranego i przeanalizowanego materiału badawczego, z czego 4 stanowią podsumowanie optymalizacji procesu impregnacji na gorąco oraz tabletkowania serii formulacji, a 3 odnoszą się odpowiednio: 1. do oceny dostępności farmaceutycznej ibuprofenu z tabletek z amorficzną formą substancji w porównaniu do rynkowych niemodyfikowanych tabletek powlekanych, 2. do stabilności formy amorficznej substancji w formulacji tabletek w warunkach przyspieszonego starzenia oraz 3. do uniwersalności opracowanego rozwiązania, możliwego do przeniesienia do warunków przemysłowych.

Po lekturze rozprawy, w mojej ocenie cel główny został osiągnięty, a słuszność założeń rozprawy potwierdzona przez Doktoranta.

Język i formalna strona rozprawy

Od strony językowej i formalnej wysoko oceniam przedłożoną dysertację doktorską. Staranność redakcyjna i poprawność stosowania zasad dla odsyłaczy bibliograficznych nie budzi moich zastrzeżeń.

Wysoko oceniam warsztat naukowo-badawczy oraz tematykę rozprawy wpisującą się w aktualne wyzwania technologii stałych postaci leku. Biorąc pod uwagę wysoką jakość merytoryczną i kompleksowe podejście do planowania eksperymentu chciałabym z ciekawości

badacza zapytać Doktoranta o kwestię:

- czy zaproponowana przez Doktoranta w toku badań formułacja tabletek z amorficznym ibuprofenem była wstępnie oceniana pod kątem możliwego maskowania smaku zawartej substancji? W piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o zastosowaniu m.in. glinokrzemianu magnezowego jako substancji pomocniczej, której dodatek do formułacji może wpływać na odczucie gorzkiego smaku substancji.

Wnioski i konkluzja końcowa

Podsumowując, do najważniejszych walorów recenzowanej rozprawy zaliczam:

- istotność i innowacyjność wykorzystania technologii ekstruzji topliwej jako techniki impregnacji na gorąco,
- zaproponowanie składu i optymalizację parametrów procesowych umożliwiających otrzymanie impregnatów z amorficznym ibuprofenem z wykorzystaniem rzeczywistej redukcji zmienności parametrów poprzez zastosowanie metody planowania eksperymentu (DoE),
- dobór optymalnych parametrów procesu kompresji i opracowanie przestrzeni projektowej dla wyznaczenia przewidywanych parametrów jakościowych dla kombinacji zmiennych,
- kompleksową analizę oceny wpływu wilgotności na molekularną mobilność i szybkość rekrytalizacji ibuprofenu w formułacji w testach stabilności,
- uniwersalność rozwiązania technologicznego możliwego do przeniesienia do skali ćwierć technicznej.

Na uwagę zasługuje również aktywność publikacyjna Doktoranta dotycząca problematyki naukowej poruszanej w rozprawie doktorskiej, obejmująca pracę opublikowaną w 2020 r. w czasopiśmie ze współczynnikiem IF, której pierwszym autorem był mgr inż. Kamil Gabera (Kamil Garbera, Krzesimir Ciura, Wiesław Sawicki, *A Novel Approach to Optimize Hot Melt Impregnation in Terms of Amorphization Efficiency*, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 4032; doi:10.3390/ijms21114032, IF=5.923, MNiSW=140 pkt.).

Reasumując oceniana rozprawa doktorska mgr farm. Kamila Garbery stanowi oryginalne opracowanie naukowe, a analizowane w dysertacji problemy badawcze są istotne i aktualne. Na podkreślenie zasługuje znaczenie uzyskanych wyników badań dla rozwoju prac badawczych ukierunkowanych na rozwój stałych postaci leku o korzystniejszych właściwościach farmaceutycznych i dla rozwiązywania problemów technologicznych

otrzymywania stabilnych amorficznych formulacji. W mojej opinii praca wychodzi naprzeciw stawianym oczekiwaniom, iż technologie impregnacji z wykorzystaniem ekstruzji na gorąco będą stanowić podstawę opracowania i komercjalizacji nowych rozwiązań dla trudno rozpuszczalnych w wodzie substancji czynnych w postaci opracowanych form stałych.

Przedstawiona rozprawa spełnia wymagania określone w *art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)* stawiane rozprawom doktorskim. W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr. inż. Kamila Garbery do dalszych etapów postępowania w celu nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

Jednocześnie korzystając z przysługującego recenzentowi prawa wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
TECHNOLOGII I METACI LEKU
Kierownik
dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni

Pieczątka jednostki organizacyjnej recenzenta

Bożena Karolewicz

Imię i nazwisko recenzenta

dr hab. prof. n. med.

Tytuł/stopień naukowy/stanowisko recenzenta

Imię i nazwisko
doktoranta:

Kamil Gabara

Tytuł pracy doktorskiej:

"Zastosowanie techniki impregnacji na
gorąco w otrzymywaniu tabletek z amorficznym
nibuprofenem"

WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ

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

Uzasadnienie:

Oceniwszy rozprawę doktorską mgr inż. Kamila Gabary stanowiącą oryginalne opracowanie naukowe, a analizowane w dysertacji problemy badawcze są istotne i aktualne. Na podstawie zasługującego na uwagę znaczenia uzyskanych wyników badań oraz nowego braku badawczych skierunkowanych na rozwój stężeń postaci leku o korzystniejszej sferze właściwości farmaceutycznych i efektywniejszym problemom technologicznym otrzymywanie stabilnych amorficznych formułacji. W mojej ocenie prace wydoszły znacząco standardem oceniłem ich technologiczne impregnacji z wykorzystaniem elastyczności na gorąco będącej podstawą opracowania i komercjalizacji nowych rozwiązań oraz znalazła rozpracowanie w dziedzinie substancji czynnych w postaci opracowanych form stężeń.

Dostatkowo wyniki prezentowane w pracy doktorskiej zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym z listy Filadelfijskiej ze współautorstwem i wpływ IF = 5,823, MNISH = 140 pkt. W której Doktorant jest pierwszym autorem