

Sosnowiec, 21.07.2021 r.

Wydział Nauk
Farmaceutyczny
w Sosnowcu
Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego
w Katowicach

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej pt. „Zastosowanie techniki impregnacji na gorąco w otrzymywaniu tabletek z amorficznym ibuprofenem”, wykonanej przez Pana mgr Kamila Garbera, pod kierunkiem Pana Prof. dr hab. n. farm. Wiesława Sawickiego.

Katedra i Zakład Biofizyki

41-200, Sosnowiec,
ul. Jedności 8
www.sum.edu.pl
<http://biofizyka-wf.sum.edu.pl/>

dr hab. n. farm. Paweł Ramos,
prof. SUM
tel.: (+48 32) 364 11 64
pawelramos@sum.edu.pl

Większość substancji leczniczych dostępnych na rynku cechuje się nie zadowalającą rozpuszczalnością. Brak lub słaba rozpuszczalność substancji czynnych to niezwykle istotny problem z punktu widzenia wytwarzania leków. Polepszenie rozpuszczalności zwłaszcza w przypadku stałych doustnych postaci leku, które stanowią najwygodniejszą formę do aplikowania substancji czynnej pacjentowi stanowi bardzo duże wyzwanie. Zastosowanie nowoczesnych technologii wytwarzania form amorficznych leków może jednoznacznie przyczynić się do polepszenia parametrów rozpuszczalności substancji czynnej, a co za tym idzie polepszenia wchłaniania i biodostępności. Z tego względu badania zaprezentowane w niniejszej rozprawie doktorskiej mają niezwykle aspekt nowatorski i aplikacyjny.

Rozprawa doktorska Pana mgr Kamila Garbera ma typowy układ, obejmuje 117 stron, 73 ryciny, 29 tabel, 98 pozycji aktualnego piśmiennictwa, wykaz skrótów oraz streszczenia w języku polskim i angielskim. Praca podzielona jest na 6 głównych rozdziałów składających się z podrozdziałów.

Pierwsza część składająca się na wstęp i część teoretyczną omawianej pracy doktorskiej obejmuje 20 stron. Wstęp pracy jest napisany przejrzyście i stanowi, usystematyzowane źródło wiedzy związanej z realizowanym tematem. W tej części Doktorant korzystając z najnowszego piśmiennictwa



naukowego przedstawił dane związane z problemem poprawy rozpuszczalności leków, procesem ekstruzji na gorąco ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu procesu, wykorzystywanej aparatury oraz przeglądem preparatów leczniczych otrzymywanych tą metodą. Następnie skoncentrował się na opisanu techniki impregnacji na gorąco ze szczegółowym omówieniem wybranych nośników substancji leczniczych takich jak glikokrzemian magnezu, krzemian wapnia oraz żel krzemionkowy stosowanych w tej technice. Kolejne podrozdziały dotyczą teorii tabletkowania z uwzględnieniem przebiegu procesu, aparatury, doboru parametrów procesu oraz występujących defektów tabletek i wpływających na nie czynników. Ostatni podrozdział wstępu dotyczy metody statystycznego planowania doświadczeń (DoE) wykorzystywanej do uzyskania bardziej wiarygodnych wyników przy stosunkowo niewielkiej liczbie wykonanych eksperymentów.

Celem pracy doktorskiej było opracowanie i ocena metody otrzymywania tabletek z wykorzystaniem nowoczesnej techniki impregnacji na gorąco, jako alternatywy dla tradycyjnie wykorzystywanych technologii w przemyśle farmaceutycznym. W tym celu Doktorant zastosowała jako modelową substancję leczniczą ibuprofen. Ibuprofen jest substancją czynną sprawiającą trudności w procesie kompresji podczas tabletkowania. W związku z tym uzyskanie formy amorficznej ibuprofenu podczas procesu impregnacji na gorąco było by bardziej korzystne ze względu na proces technologii wytwarzania stałych postaci leku zawierających tą substancję. Doktorant wyodrębnił 4 szczegółowe założenia dotyczące podjętych badań:

- 1) wybór najbardziej odpowiedniego nośnika polimerowego do techniki impregnacji na gorąco;
- 2) zbadanie możliwości oraz efektywności otrzymania stabilnej amorficznej formy ibuprofenu;
- 3) optymalizację opracowanych procesów technologicznych tj. impregnacji na gorąco oraz kompresji mas tabletkowych pozyskanych na bazie impregnatu w trybie symulującym pracę tabletkarki przemysłowej;

4) ocenę otrzymanych formułacji tabletek (amorficzność, stabilność, szybkość uwalniania substancji czynnej) w porównaniu do wybranych preparatów handlowych zawierających ibuprofen.

Bardzo wartościowym aspektem pracy jest podjęcie przez Doktoranta próby przeniesienia opracowanej technologii do warunków przemysłowych w skali ćwierć technicznej.

Część doświadczalna pracy obejmuje 50 stron. Ta część rozprawy doktorskiej została dokładnie zaplanowana, szczegółowo opisana oraz zilustrowana na 43 rycinach i 24 tabelach. W części eksperymentalnej Autor w sposób szczegółowy wymienił wszystkie odczynniki oraz aparaturę zastosowaną do pomiarów.

Część doświadczalna pracy jest podzielona na kilka logicznych etapów. W pierwszym etapie Doktorant dokonał analizy wpływu temperatury na proces impregnacji na gorąco ibuprofenu. W tym celu poddał badaną substancję czynną analizie termogravimetrycznej oraz badaniu lepkości. Z przeprowadzonych badań wynika, że na dekompozycję ibuprofenu ma wpływ szybkości przyrostu temperatury podczas pomiaru. Im szybszy przyrost temperatury na minutę tym początek dekompozycji testowanej próbki przesuwa się w kierunku temperatury wyższej. Dodatkowo oceniono również czas przebywania impregnatu w ekstruderze oraz wpływ prędkości obrotu śruby na powstały impregnat. Następnie próbki analizowano za pomocą techniki DSC. Z przeprowadzonej analizy wynika, że pełnej amorfizacji ulega próbka dla której zastosowano mniejszą prędkość obrotu śruby.

Kolejny etap eksperymentu dotyczył wpływu zastosowanego nośnika polimerowego na proces impregnacji na gorąco. W tym celu Doktorant sporządził trzy formułacje mieszanin w stosunku 1:1 zawierające ibuprofen w postaci krystalicznej oraz wybrany nośnik tj. glikokrzemian sodowy (Neusilin US2), żel krzemionkowy (Syloid XDP 3150) i krzemian wapnia (Florite PS-200). Dla wszystkich testowanych formułacji zastosowano jednakowe warunki procesowe. W celu oceny właściwości fizykochemicznych

otrzymanych impregnatów Autor zastosował zaawansowane techniki pomiarowe takie jak: skaningowa mikroskopia elektronowa (SEM), proszkowa dyfraktometria rentgenowska (XRPD) czy wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC). Dodatkowo Doktorant przeprowadził analizy gęstości nasypowej i ubijanej oraz czasu zsypywania masy tabletkowej uzyskanych impregnatów wg. monografii zamieszczonej w Farmakopei Polskiej XI. Z przeprowadzonych badań Doktorant uzyskał informacje mówiące o pełnej amorfizacji ibuprofenu jedynie w przypadku impregnatu uzyskanego z zastosowaniem jako nośnika glikokrzemianu sodu (formulacja IBU04E). Również formulacja IBU04E cechowała się najlepszymi właściwościami zsypywalności oraz kompresowalności, które to właściwości bezpośrednio przekładają się na efekt tabletkowania. Przeprowadzone przez Doktoranta analizy HPLC udowodniły, że wszystkie formulacje impregnatu zawierały blisko 50% ibuprofenu, co świadczy o braku degradacji termicznej substancji czynnej w trakcie procesu technologicznego.

Dalsze etapy eksperymentu związane były z doбором optymalnych warunków tabletkowania otrzymanych impregnatów. Doktorant w tej części analizował parametry takie jak: nacisk wstępny, nacisk główny oraz szybkość procesu tabletkowania. Analizie poddano również wpływ zastosowanych parametrów technologicznych na twardość otrzymanych tabletek. W tym celu Autor zastosował zaawansowane dopasowanie analizowanego modelu wykorzystując współczynnik równania regresji. Przeprowadzone analizy udowodniły, że możliwe jest uzyskanie tabletek jedynie z impregnatu zawierającego amorficzny ibuprofen oraz nośnik w postaci glikokrzemianu sodu (IBU04G) i krzemian wapnia (IBU06G). Dodatkowo przeprowadzone analizy statystyczne wykazały, że w przypadku formulacji IBU04G tylko siła głównego nacisku podczas tabletkowania miała istotny statystycznie wpływ na twardość tabletek. Jest to bardzo ważne z punktu widzenia procesu technologicznego wykonywanego na dużą skalę.

W kolejnym etapie swojej pracy Doktorant wykonał bardzo istotne analizy dostępności farmaceutycznej otrzymanych formulacji. Pomiar szybkości uwalniania ibuprofenu ze sporządzonych tabletek na bazie glikokrzemianu

magnezu (IBU04T-200) i krzemianu wapnia (IBU06T-200) został porównany z dwoma dostępnymi komercyjnie na rynku polskim preparatami zawierającymi ibuprofen. Jako płyn akceptor Autor zastosował 0,1 molowy r-r kwasu solnego. Z przeprowadzonych analiz wynika jednoznacznie, że formuacja zawierająca amorficzny ibuprofen na bazie glikokrzemianu magnezu (IBU04T-200) cechuje się szybszym i większym uwalnianiem substancji czynnej w porównaniu do pozostałych testowanych formuacji w tym gotowych dopuszczonych do obrotu leków zawierających ibuprofen.

Na podstawie uzyskanych najlepszych właściwości fizykochemicznych z pośród testowanych formuacji do dalszych etapów badań Doktorat wybrał impregnat na bazie glikokrzemianu magnezu. W tej części badań Autor przy wykorzystaniu statystycznego planowania doświadczeń poddał optymalizacji proces impregnacji oraz skład ilościowy impregnatu. Następnie opracowany impregnat posłużył do wykonania badań w zwiększonej skali laboratoryjnej. W tym celu Doktorant zwiększył skalę procesu z 500g do 4000g. Uzyskane wyniki potwierdziły prawidłowość doboru przez Autora parametrów procesu technologicznego oraz składu impregantu. Zostały uzyskane tabletki zawierające amorficzny ibuprofen o parametrach zbliżonych do serii wykonanych na mniejszą skalę.

W toku eksperymentu Doktorant przeprowadził również bardzo ważne badania z punktu widzenia przechowywania gotowych formuacji oraz ich stabilności mianowicie test starzeniowy. Test ten był prowadzony w warunkach przyspieszonych zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA, ICH Topic Q1A). W eksperymencie Autor poddał testowi dwa rodzaje opakowania blistry aluminiowe (OPA/Al/PVC//Al) oraz blistry z PVC (PVC//Al). Z badań jednoznacznie wynika, że bardziej barierowe opakowanie (OPA/Al/PVC//Al) lepiej zabezpieczało uzyskane tabletki. Dla tak zabezpieczonej postaci leku po 6 miesięcznym okresie przechowywania w warunkach przyspieszonego starzenia formuacja nadal cechowała się zbliżonymi parametrami do wyjściowych. Jedynie w przypadku ilości ibuprofenu obserwowano nieznaczny spadek jego dawki w formuacji z 99,9% do 94,8%. Zgodnie z Farmakopeą Europejską, aby lek mógł być dopuszczony

zawartość ta musi utrzymywać się powyżej 95%. Jednakże Doktorant trafnie zaznaczył, że wiele produktów nie spełnia warunków testu przyspieszonego starzenia i w związku z tym należało by wykonać testy długoterminowe, które ostatecznie rozwiązały by tą kwestię.

Doktorant wykazał się bardzo dobrą wiedzą, co wykorzystał omawiając wyniki badań. Przeprowadzona dojrzała dyskusja naukowa w oparciu o dostępne dane literaturowe zasługuje na podkreślenie starannego przygotowania Doktoranta w zakresie problematyki ocenianej rozprawy doktorskiej. Pracę kończy siedem logicznych wniosków wynikających z przeprowadzonego eksperymentu.

Z obowiązku Recenzenta przedstawiam poniżej pojedyncze uwagi, które nie wpływają na obniżenie bardzo wysokiego poziomu naukowego rozprawy doktorskiej. Mogą one jednak być uwzględnione przy opracowywaniu pracy do druku jako publikacji.

- Strona 8; „wykaz skrótów”. W pracy jest: „XRPD-proszkowa rentgenowska dyfraktometria rentgenowska.” Powinno być: „rentgenowska dyfraktometria proszkowa”.
- Strona 34; pomiar szybkości przyrostu temperatury jest podany w jednostkach °C/min. a powinien być w K/min. (zgodnie z termogramami na rycinie 17). Dobrze było by też podać w atmosferze jakiego gazu był prowadzony pomiar. Czy był to gaz obojętny – azot? Czy może zastosowano pomiar w środowisku tlenowym?
- Strona 39; w nagłówku jest: „Mikroskopia elektronowa (SEM)”. Powinno być: „Skaningowa mikroskopia elektronowa (SEM)”.
- Strona 41; w legendzie ryciny 25 można wypisać nazwy poszczególnych linii dyfraktogramów pochodzących od badanych próbek w kolejności prezentowania ich, tak jak to ma miejsce na rycinach 24 i 26.

- Strona 56; w składzie formułacji IBU07_60M Autor podaje, że zawiera ona „40% IBU i 60% NEU”. Powinno być na odwrót czyli 60% IBU i 40% NEU.
- Strona 84; przyrost temperatur zastosowany w TGA powinien być podany w K/min. czyli 10 i 50 K/min. zamiast 10 i 50 °C/min.
- Strona 85; wyniki termogramów impregnatów IBU01, które zostały wytworzone za pomocą różnych prędkości śrub procesowych zostały zaprezentowane na rycinie 20, a nie jak podaje Autor na rycinie 19.
- W przyszłych badaniach formułacji dobrze byłoby poszerzyć analizy dostępności farmaceutycznej o inne płyny akceptorowe np. sztuczny sok jelitowy.

Podsumowanie

Przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska zatytułowana „Zastosowanie techniki impregnacji na gorąco w otrzymywaniu tabletek z amorficznym ibuprofenem”, spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (t.j. Dz. U. z 2017 r., poz. 1789). W związku z tym mam ogromną przyjemność przedłożyć Wysokiej Radzie Nauk Farmaceutycznych, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Pana mgr Kamila Garbera do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę nowatorski aspekt podjętej tematyki badawczej oraz wysoki merytoryczny poziom dysertacji i jej aplikacyjny charakter, wnoszę o jej wyróżnienie.

PROFESOR SUM
Katedry i Zakładu Biofizyki
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

dr hab. n. farm. Paweł Ramos, prof. SUM

Pieczętka jednostki organizacyjnej recenzenta

PAWEL RAMOS

Imię i nazwisko recenzenta

dr hab. n. farm., Prof. SUM

Tytuł/stapien naukowy/stanowisko recenzenta

Imię i nazwisko

doktoranta:

KAMIL GARBERA

Tytuł pracy doktorskiej:

Zastosowanie techniki impregnacji na gorąco
w otrzymywaniu tabletek z emulfiernym ibuprofenem.

WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ

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

Uzasadnienie:

Przedłożone mi do oceny rozprawę doktorską Pana mgr Kamila Garbera podejmuje bardzo istotny problem badawczy jakim jest otrzymywanie postaci leków o zwiększonej rozpuszczalności. Wyniki uzyskane w trakcie realizacji założonych celów badawczych w niniejszej dysertacji mogą być wykorzystane przez przemysł farmaceutyczny do otrzymywania emulfiernych postaci leków.

W mojej ocenie rozprawę doktorską Pana mgr Kamila Garbera cechuje się nowatorskim aspektem podstępnej tematyki badawczej oraz wysokim poziomem merytorycznym i posiada wszystkie drugorzędne aplikacyjny.

PROFESOR SUM
Katedry i Zakładu Biofizyki
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

[Signature]