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 maja 2022 r.

OCENA

**rozprawy doktorskiej mgr farm. Mgr Mateusza Kurka pt.
„Wpływ modyfikacji technologicznych na jakość tabletek z frakcją płynną"
wykonanej w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci leku i Biofarmacji Wydziału Farmaceutycznego CMUJ
pod kierunkiem naukowym promotora prof. dr hab. Renaty Jachowicz**

Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej rozprawie

Prace nad projektowaniem nowej formy tabletek z frakcją płynną jest obecnie uważane za jeden z kierunków opracowania skutecznych rozwiązań problemu niskiej biodostępności słabo rozpuszczalnych w wodzie substancji czynnych w stałej doustnej postaci dawkowania. Pomimo wskazywanych w piśmiennictwie problemów związanych płynnością, słabą ściśliwością uzyskanej masy tabletkowej z frakcją płynną i finalnie trudnością z zastosowaniem dużych dawek leków w akceptowalnej wielkości i wadze postaci do połykania, dzięki badaniom naukowym i preformulacyjnym analizowane są możliwości ich wytwarzania na większą skalę z wykorzystaniem adaptacji istniejących urządzeń czy stosowanych w zakładach produkcji farmaceutycznej technologii. Wykorzystanie technologii nanoszenia frakcji płynnej pozwala na wielostronne podejście do projektowania formulacji, zarówno od strony wyboru funkcjonalnych substancji pomocniczych, po opracowanie samej technologii powlekania masy proszkowej przy jednoczesnym wprowadzeniu substancji czynnej w postaci płynnej. Wszystkie te aspekty sprawiają, że jest to wyjątkowe i interesujące podejście do projektowania nowych form tabletek.

W tym kontekście mgr farm. Mateusz Kurek, w swojej rozprawie na stopień doktora nauk farmaceutycznych, zajął się projektowaniem technologii otrzymywania nowej formy tabletek z farmacją płynną zawierających furosemid, w toku prac obejmujących dobór i optymalizację składowych mieszanin proszkowych i ocenę przydatności procesu sporządzania mieszanin proszkowych z frakcją płynną w złożu fluidalnym i z wykorzystaniem granulacji szybkoobrotowej w urządzeniu o samodzielnie wprowadzonej na potrzeby technologii, istotnej

modyfikacji konstrukcji. Jest to niewątpliwie podejście innowacyjne do rozwiązania zagadnienia naukowego i przemysłowego, istotne w kontekście aktualnych dyskusji na temat możliwości dalszego rozwoju technologii otrzymywania stałych postaci leku z trudno rozpuszczalnymi substancjami czynnymi i w sytuacji braku przykładów wdrożenia technologii sporządzania tabletek z frakcją płynną na skalę przemysłową, wynikającej m.in. z konieczności potwierdzenia możliwości adaptacji dostępnych technologii i urządzeń produkcyjnych.

Metodyka badawcza (założenia, cel, metody)

Zakładając wpływ składu formulacji i stosowanych procesów technologicznych na właściwości formulacji, celem głównym recenzowanej pracy była ocena wpływu substancji pomocniczych oraz procesów technologicznych na jakość opracowanych postaci tabletek z frakcją płynną zawierających furosemid jako substancję modelową. Cel główny rozprawy uwzględniał realizację sześciu celi szczegółowych obejmujących:

- ocenę właściwości fizykochemicznych furosemidu i wybranych substancji pomocniczych w aspekcie ich przydatności do sporządzania postaci tabletek z frakcją płynną,
- opracowanie technologii sporządzania tabletek placebo w celu określenia możliwości kompresji opracowanych składów mas tabletkowych zawierających wybrany rozpuszczalnik,
- opracowanie optymalnego składu mas proszkowych w celu oceny przebiegu procesu kompresji i właściwości opracowanych tabletek z frakcją płynną zawierających furosemid,
- opracowanie technologii sporządzania mieszanin proszkowych z wykorzystaniem urządzeń technologicznych: granulatora fluidalnego lub szybkoobrotowego, celem oceny właściwości mieszanin i sporządzanych tabletek z furosemidem,
- optymalizację technologii sporządzania formulacji tabletek z frakcją czynną przy wykorzystaniu wybranej metody,
- ocenę stabilności uzyskanych finalnych postaci tabletek z frakcją płynną zawierających furosemid.

W metodyce prac doświadczalnych Doktorant wyodrębnił 3 etapy prac doświadczalnych, w tym etap preformulacyjny, technologiczny i analityczny, co odzwierciedla kompleksowe podejście do opracowania składu, technologii sporządzania i analizy opracowanej postaci leku. W części preformulacyjnej do oceny właściwości

fizykochemicznych API, substancji pomocniczych i zaprojektowanych mas proszkowych z frakcją płynną wykorzystano techniki analityczne w tym: dyfrakcję laserową, mikroskopię polaryzacyjną, skaningową mikroskopię elektronową, analizę zawartości wilgotności metodą termograwimetryczną, rentgenowską dyfraktometrię proszkową, różnicową kalorymetrię skaningową, spektroskopię w podczerwieni z transformacją Fouriera, wiskozymetrię, dodatkowo do oceny mas proszkowych zastosowano aparat konstrukcji własnej w badaniu kąta zsuwania, oraz zgodne z monografią FP XII urządzenia do oceny gęstości nasypowej i gęstości po ubiciu. Etap technologiczny obejmował sporządzanie frakcji płynnej i mieszanin proszkowych otrzymanych z jej wykorzystaniem 3 metodami: konwencjonalną, w złożu fluidalnym oraz z użyciem granulatora szybkoobrotowego, przy czym w przypadku 2 ostatnich metod obejmował dobór parametrów procesu i po analizie pracy systemu natryskiwania, autorską modyfikację urządzenia do granulacji szybkoobrotowej wyposażoną w nagrzewnicę sprężonego powietrza usprawniającą proces nanoszenia frakcji, co potwierdzono obrazowaniem zmian temperatur z wykorzystaniem kamery termowizyjnej z oprogramowaniem do analizy rozkładu temperatur. Ostatni etap obejmował optymalizację procesu tabletkowania wybranych mas proszkowych i ich analizę obejmującą ocenę: jednolitości masy pojedynczych tabletek, odporności na zgniatanie, grubości, średnicy, ścieralności, czasu rozpadu, badanie dostępności farmaceutycznej furosemidu, odpowiednio również dla wybranych składów po zapakowaniu w blistry ocenę stabilności po 12-miesięcznym okresie przechowywania w warunkach 25°C/60% RH oraz 40°C/75% RH w testach stabilności.

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

Struktura rozprawy

Praca obejmuje ogółem 136 stron włączając rozdział X, stanowiący podsumowanie dorobku publikacyjnego i aktywności naukowej Doktoranta. Rozprawa zawiera spis treści, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów i symboli, oraz IX rozdziałów, w tym I rozdział obejmujący 25-stronicowe teoretyczne wprowadzenie do zagadnień przedstawionych w części badawczej (około 20% całości). Kolejno rozdziały II-X opisują: cel i założenia pracy, metodykę (w sumie 26 stron, ponad 20% całości), wyniki badań i dyskusję wyników (46 stron, ponad 33% całości), wnioski, piśmiennictwo, spis rycin i tabel oraz wspomniany dorobek publikacyjny Doktoranta. Zaprezentowany materiał został zilustrowany 36 rycinami oraz 22 tabelami.

Wykorzystane piśmiennictwo

Autor przytoczył ogółem 110 pozycji piśmiennictwa, które obejmują publikacje naukowe (ponad 90% cytowanego w pracy piśmiennictwa), pozycje zwarte (5 pozycji), patenty udzielone (2 pozycje), karty charakterystyk produktu leczniczego (2 pozycje), materiały producenta (1 pozycja), odzwierciedlające uzasadnienie cytowania i stan wiedzy z zakresu poruszanego w dysertacji zagadnienia. W części teoretycznej Doktorant przeprowadził gruntowną analizę źródeł, przytaczając 75 pozycji piśmiennictwa. Publikacje dotyczące podejmowanej tematyki wydane po roku 2012 stanowią ponad 50% całości piśmiennictwa, co przy dynamice regulacji i obiegu wiedzy z obszaru technologii postaci leku jest w pełni zadowalającym wskaźnikiem.

Szczegółowa ocena merytoryczna poszczególnych części rozprawy

Rozdział I. stanowiący wstęp do recenzowanej dysertacji doktorskiej zawiera wszystkie istotne dla rozprawy elementy, co wprowadza czytającego w zagadnienie i pozwala zapoznać z motywami pracy i genezą podjętego w rozprawie tematu. Kolejno, podrozdziały teoretyczne 1, 2, rozwijają i opisują: pierwszy – charakteryzuje tabletki jako postać leku, wskazując na ich zalety i klasyfikację metod wytwarzania, co wprowadza w zagadnienia wyboru technologii sporządzania podczas rozwoju formulacji leku i optymalizacji procesu, celem kompleksowego podejścia do projektowania etapów cyklu produkcyjnego, drugi z kolei podrozdział – omawia metody sporządzania tabletek z frakcją płynną, charakteryzuje i opisuje substancje pomocnicze tj. nośniki, substancje powlekające, stosowane do sporządzania tabletek z wykorzystaniem tej technologii, oraz zawiera przegląd piśmiennictwa odnośnie możliwości jej zastosowania do otrzymywania różnych rodzajów postaci tj. form ODT, postaci o przedłużonych uwalnianiu, peletek oraz różnych profili uwalniania substancji czynnych z postaci w stosunku do form konwencjonalnych czy referencyjnych. Na koniec Autor wskazuje na potrzebę identyfikacji kryteriów decydujących o zastosowaniu tej technologii jako metody z wyboru do sporządzania na skalę przemysłową tabletek z substancjami przede wszystkim z II lub IV klasy BCS, zwłaszcza w sytuacji braku opisanych przykładów wdrożenia tej technologii, przy jednocześnie wskazywanej możliwości adaptacji wykorzystywanych rutynowo w przemyśle urządzeń.

W rozdziale II Doktorant na podstawie założeń opisuje uzasadnienie wyboru problemu badawczego, wskazując na główny cel badawczy, osiągany poprzez realizację 6 celów szczegółowych.

W następnym rozdziale III, zostały zebrane substancje, materiały, stosowane urządzenia

analityczne i technologiczne, scharakteryzowane odpowiednio procesy technologiczne i metody badań. Rozdział IV w sposób czytelny omawia zebrane dane badawcze w formie tabel i rycin. W tej części Doktorant bada i charakteryzuje właściwości fizyko-chemiczne furosemidu, w tym jego rozpuszczalność w wybranych nielotnych rozpuszczalnikach oraz właściwości substancji pomocniczych, celem doboru składowych i w efekcie sporządzenia formulacji tabletek placebo z frakcją płynną. Kolejno dla już wyselekcjonowanych składów formulacji sporządza i ocenia właściwości fizyko-chemiczne i farmaceutyczne tabletek z frakcją płynną zawierających furosemid, po czym dla wybranych po ocenie formulacji mieszanin prowadzi proces technologiczny z wykorzystaniem granulatora szybkoobrotowego i fluidalnego i kolejno ich tabletkowanie. Finalnie wybrany jako optymalny proces granulacji szybkoobrotowej pozwolił na otrzymanie mieszaniny proszkowej z frakcją płynną, którą po dodaniu substancji wiążących tabletkowano i poddano badaniom stabilności.

Rozdział V „Dyskusja wyników" zawiera autorskie podsumowanie wyników badań wraz z odniesieniami do bieżącego piśmiennictwa światowego. W tej części Doktorant podjął dyskusję naukową odpowiadając na 5 wskazanych w planie badań pytań, wskazując na: 1/ korzystne rozwiązania odnośnie wyboru i ilości nielotnego rozpuszczalnika, 2/ właściwości substancji pomocniczych istotnych dla zawieranej w projektowanej postaci dawki substancji czynnej, 3/ korzystnie możliwości włączenia technologii granulacji szybkoobrotowej w procesie nanoszenia frakcji płynnej do mieszanin proszkowych, 4/ sposoby modyfikacji procesu sporządzania, mając na uwadze właściwości aplikacyjne projektowanych form (wielkość, masa). Na podkreślenie zasługuje kompleksowe podejście do opracowania przez Doktoranta postaci tabletek z frakcją płynną zawierających furosemid od wyboru składu, adaptacji urządzeń technologicznych i optymalizacji procesu łączenia frakcji płynnej z mieszaniną substancji, po tabletkowanie i ocenę formulacji w testach stabilności, co wskazuje na dojrzałość naukową Autora i kompleksowe podejście do tematu, skutkujące w efekcie rozwiązaniem problemu badawczego.

Rozdział VI zawiera 7 wniosków wyprowadzonych z zebranego i przeanalizowanego materiału badawczego, z czego 4 stanowią podsumowanie wpływu właściwości substancji pomocniczych tj. nośników oraz substancji powlekających na właściwości mieszanin z frakcją płynną oraz na właściwości finalnej postaci tabletek z frakcją płynną, a 2 wnioski odnoszą się do podsumowania oceny wpływu użytych procesów technologicznych i wyboru parametrów procesowych na przebieg procesu nanoszenia frakcji płynnej i kolejno możliwość kompresji uzyskanej masy tabletkowej. Wniosek podsumowujący wskazuje na wpływ zastosowanej technologii na poprawę uwalniania furosemidu z projektowanej postaci leku w stosunku do

preparatu referencyjnego, potwierdzając zasadność przyjętych w pracy założeń i wyczerpując realizację celu.

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, wskazując na uważną i wielokrotną korektę autorską.

Inne osiągnięcia Doktoranta:

- całkowita liczba publikacji w czasopismach z Listy Filadelfijskiej ze współczynnikiem wpływu na dzień przedłożenia rozprawy: 22 (w tym 1 związana z tematyką rozprawy) – IF = 89,164; punktacja MNiSW = 1806, index Hirsha = 11,
- publikacje bez współczynnika oddziaływania: 3 (w tym 1 związana z tematyką rozprawy),
- prezentacje konferencyjne 17 (w tym 6 związanych z tematyką rozprawy),
- udział w projektach badawczych w latach 2012-2021 10 (w tym w 7 kierownik projektu, w tym 3 związane bezpośrednio z tematem rozprawy).

Doceniając szeroki zakres przeprowadzonych badań, w mojej opinii korzystne byłoby dodatkowe zamieszczenie w dysertacji schematu poglądowego przedstawiającego kolejno etapy realizowanych prac. Biorąc pod uwagę wysoką jakość merytoryczną i edytorską pracy chciałabym przedstawić do dyskusji w toku obrony następujące zagadnienia:

- czy Doktorant w toku analiz widziałby możliwość zastosowania proponowanego rozwiązania konstrukcyjnego zastosowanego w granulatorze szybkoobrotowym na większą skalę w urządzeniach dostępnych w technologii przemysłowej?
- Czy można powiedzieć o dużym potencjale technologii w produkcji przemysłowej?

Wymienione do dyskusji zagadnienia wynikają z opisanego po raz pierwszy osiągnięcia skutecznego wykorzystania w technologii tabletek z frakcją płynną granulatora szybkoobrotowego, urządzenia jednozbiornikowego łączącego cechy mieszalnika, granulatora i suszarki, co wskazuje na potencjał wykorzystania rozwiązania w procesie wytwarzania tej nowej formy na większą skalę, docelowo również przy adaptacji istniejących urządzeń.

Wnioski i konkluzja końcowa

Do najważniejszych walorów recenzowanej rozprawy zaliczam:

- istotność i aktualność wybranej problematyki z zakresu technologii postaci leku, w tym wypełnienie luki poznawczej w podjętym zagadnieniu wykorzystania nowo opracowanych technologii wytwarzania tabletek z frakcją płynną w projektowaniu stałych postaci leku w szczególności z trudno rozpuszczalnymi substancjami czynnymi,
- zaproponowanie składu formulacji mieszanin z frakcją płynną, w tym selekcję nośników, substancji powlekających, rozpuszczalników,
- ocenę możliwości sporządzania mieszanin proszkowych z frakcją płynną z wykorzystaniem technologii nanoszenia frakcji płynnej w złożu fluidalnym i granulacji szybkoobrotowej, ze wskazaniem parametrów procesowych i finalnie zaproponowaniem modyfikacji systemu atomizacji cieczy w granulatorze szybkoobrotowym celem prawidłowego przebiegu procesu nanoszenia roztworu substancji,
- potwierdzenie możliwości wytwarzania tabletek z frakcją płynną przy wykorzystaniu technologicznych urządzeń do kompresji po uprzednim zastosowaniu po raz pierwszy granulacji szybkoobrotowej w celu nanoszenia frakcji płynnej,
- korzystną poprawę profilu uwalniania substancji z tabletek z frakcją płynną zawierających furosemid otrzymanych w procesie kompresji mieszanin proszkowych sporządzanych w granulatorze szybkoobrotowym, w porównaniu do produktu referencyjnego czy tabletek uzyskiwanych z mieszaniną fizyczną substancji z makrogolem 400,
- otrzymanie stabilnej formulacji tabletek z frakcją płynną zawierających furosemid, co stanowi dowód potwierdzający prawidłowość zaplanowania oraz przebiegu prac preformulacyjnych i technologicznych, i jest podstawą do dalszego rozwoju nowej formy tabletek otrzymywanych z wykorzystaniem opracowanej technologii.

Reasumując oceniana rozprawa doktorska mgr farm. Mateusza Kurka stanowi oryginalne opracowanie naukowe, poruszające zagadnienia optymalizacji składu i adaptacji technologii granulacji szybkoobrotowej do nanoszenia frakcji płynnej w procesie otrzymywania nowej formy tabletek z trudno rozpuszczalnymi substancjami czynnymi o korzystniejszym profilu uwalniania substancji i wymaganej stabilności. 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 z frakcją płynną o korzystniejszych właściwościach farmaceutycznych i dla

rozwiązywania problemów technologicznych otrzymywania formulacji z substancjami z II i IV klasy wg BCS, jako składowej stałych doustnych postaci leku. W mojej opinii praca wychodzi naprzeciw stawianym oczekiwaniom, iż uzyskiwane w pracach badawczych i preformulacyjnych modyfikacje technologiczne form stałych będą stanowić podstawę opracowania i komercjalizacji nowych rozwiązań dla trudno rozpuszczalnych w wodzie substancji czynnych.

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 Nauki farmaceutyczne Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie mgr Mateusza Kurka do dalszych etapów postępowania w celu nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

Jednocześnie korzystając z przysługującemu recenzentowi prawa wnioskuję do Rady Wydziału Farmaceutycznego CMUJ o wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
TECHNOLOGII POSTACI LEKU
Bożena Karolewicz, prof. uczelni