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

****

Bydgoszcz, 16.05.2022 r.

OCENA

pracy doktorskiej mgr. Mateusza Kurka

wykonanej w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji

pt. *Wpływ modyfikacji technologicznych na jakość tabletek z frakcją płynną*

pod kierunkiem prof. dr. hab. Renaty Jachowicz

Badania dotyczące modyfikacji technologicznych, opracowywania i wdrażania nowych metod otrzymywania stałych, doustnych postaci leku z trudno rozpuszczalnymi w wodzie substancjami farmakologicznie czynnymi przyczyniają się do poprawy bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii. Przyczyniają się także do postępu w technologii farmaceutycznej dając wskazówki i rozwiązania w przemysłowym wytwarzaniu leków. Wybór sposobu wytwarzania doustnych postaci leku zależy głownie od właściwości fizykochemicznych API, do których należą: rozpuszczalność w wodzie, współczynnik podziału log P, struktura krystaliczna, trwałość chemiczna i fizyczna. Największe problemy napotyka się podczas sporządzania tabletek z substancjami czynnymi z klasy 2 i 4 Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (BCS), czyli z API trudno rozpuszczalnymi w wodzie. Istnieje wiele sposobów poprawy rozpuszczalności substancji czynnych oraz poprawy ich dostępności farmaceutycznej i biodostępności. Jedną z tych metod jest sporządzanie tabletek z frakcją płynną. Zaletą tej metody jest możliwość wykorzystania linii wytwarzania konwencjonalnych tabletek oraz stosunkowo niskie koszty produkcji. Właśnie sporządzanie tabletek z frakcją płynną z trudno rozpuszczalną i słabo przenikającą przez błony biologiczne API jest tematem ocenianej dysertacji. W tym aspekcie podjęcie takich badań należy uznać za potrzebne, celowe i innowacyjne tak z naukowego jak i praktycznego punktu widzenia.

Mgr Mateusz Kurek przedstawił rozprawę doktorską w formie 136 stronicowej rozprawy z podziałem na wstęp, cel i założenia pracy, zastosowaną metodykę i materiały, wyniki badań, dyskusję wyników, podsumowanie, wnioski, piśmiennictwo oraz spis rycin i tabel. Na końcu

pracy Doktorant przedstawił swój naukowy dorobek publikacyjny. Struktura dysertacji jest więc typowa dla prac doktorskich i nie budzi zastrzeżeń.

Podstawowym celem pracy doktorskiej mgra Mateusza Kurka było zbadanie wpływu substancji pomocniczych oraz zastosowanych procesów technologicznych na dostępność farmaceutyczną tabletek z furosemidem z frakcji płynnej oraz ocena jakości otrzymanych tabletek. Realizacji głównego celu badań podporządkowano cele szczegółowe: preformulacyjne badania właściwości API i substancji pomocniczych, zastosowanie różnych procesów technologicznych do sporządzania mas tabletkowych z frakcją płynną, badania uwalniania furosemidu z tabletek oraz badania ich trwałości.

Mgr Kurek podjął się trudnego zadania technologicznego – opracowania optymalnego składu i optymalnych parametrów technologicznych w celu poprawy dostępności farmaceutycznej furosemidu z zastosowaniem frakcji płynnej API. Należy przy tym zaznaczyć, że furosemid jest substancją czynną z IV klasy BCS (trudno rozpuszczalny i trudno przenikający przez błony biologiczne). Postawione założenia i cel zostały jednak w drodze pracochłonnych badań eksperymentalnych z powodzeniem zrealizowane.

Część teoretyczna pracy wprowadza czytającego w zagadnienia realizowane praktycznie i świadczy o dobrym przygotowaniu Doktoranta do wykonywania postawionych założeń eksperymentalnych. Badania zaplanowano starannie, logicznie i umiejętnie, zgodnie z najlepszymi standardami technologii farmaceutycznej w celu opracowania optymalnego składu i najlepszego sposobu kompresji masy tabletkowej z substancją czynną - furosemidem. Najpierw zbadano właściwości fizykochemiczne API, substancji pomocniczych oraz mas proszkowych w celu określenia ich przydatności do sporządzania tabletek z frakcją płynną. Oceniano wielkość i kształt cząstek, zwartość wilgoci, kąt usypu i kąt zsuwania. Wykonano także badania właściwości termodynamicznych i badania rentgenograficzne. Masy tabletkowe placebo i z frakcją płynną sporządzano ręcznie w moździerzu, w granulatorze szybkoobrotowym i w aparacie do powlekania w warstwie fluidalnej a do kompresji użyto tabletkarki uderzeniowej jednostęplowej i rotacyjnej dobierając eksperymentalnie optymalną siłę kompresji. Wytrzymałość fizyczną otrzymanych tabletek z frakcją płynną furosemidu sprawdzano metodami farmakopealnymi oznaczając jednolitość masy, wytrzymałość mechaniczną oraz czas rozpadu. Dostępność farmaceutyczną furosemidu ze sporządzonych tabletek oceniono sprawdzając spektrofotometrycznie zawartość API, jej rozpuszczalność oraz badając uwalnianie substancji czynnej ze sporządzonych tabletek w 8-miejscowym aparacie łopatkowym porównując z

referencyjnym produktem dopuszczonym do obrotu *Furosemidum Polfarmex.* Trwałość tabletek o najlepszej dostępności farmaceutycznej sprawdzono w komorach klimatycznych w opakowaniach bezpośrednich (blistrach PVC/Alu).

Wyniki badań przedstawiono w 22 tabelach oraz na 36 rycinach i omówiono. W szerokiej dyskusji Doktorant ustosunkował się do otrzymanych wyników. Siedem wniosków świadczy o zrealizowaniu założeń i celu pracy. Na końcu dysertacji Autor przytacza 110 pozycji prawidłowo cytowanej w tekście literatury fachowej. Większość przytoczonych publikacji pochodzi z ostatnich 10 lat.

Magister Mateusz Kurek wykonał dobrą, rzetelną i czasochłonną pracę doktorską. Badania zaplanował starannie, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy z technologii farmaceutycznej. Założony cel pracy realizował systematycznie. Wprowadzenie w tematykę zaplanowanych badań przedstawione we wstępie, zastosowana metodyka badań i wykonane eksperymenty świadczą o dużej wiedzy technologicznej, doświadczeniu i dobrym przygotowaniu Doktoranta do realizacji założeń pracy i postawionego celu. Efektem tego są uzyskane wyniki.

Starannie zaplanowane przez Doktoranta badania począwszy od poszukiwania optymalnego rozpuszczalnika dla furosemidu, znalezienie najlepszego nośnika i substancji powlekającej, sprawdzanie przydatności różnego składu mas proszkowych poprzez wybór odpowiedniej metody granulacji a skończywszy na otrzymaniu tabletek placebo i zbadaniu 26 serii tabletek z frakcją płynną, umożliwiło wybór najlepszego składu mieszaniny proszkowej i optymalnej metody tabletkowania. Wykonane badania stanowią cenną wskazówkę dla farmaceutów, technologów w dalszych, półprzemysłowych i przemysłowych próbach wdrożenia wytwarzania tabletek z furosemidem z frakcją płynną. Uzyskane wyniki badań w ocenianej Dysertacji są niewątpliwym, dużym osiągnięciem Magistra Kurka.

Przedstawione w pracy doktorskiej rozwiązania mieszczą się w najwyższych standardach technologii farmaceutycznej a wyniki badań oparte na skali laboratoryjnej dają istotne wskazówki, które mogą przyczynić się do rozwoju technologii tabletek z frakcją płynną.

Zadaniem oceniającego jest również zwrócenie uwagi na aspekt edytorski recenzowanej pracy doktorskiej. Dysertacja mgr. Mateusza Kurka jest bardzo dobrze zredagowana. Edytorskich błędów praktycznie nie dostrzegłem. Jedynie na str. 23 prawidłowym określeniem jest „syntezowany" a nie 'syntetyzowany", na str. 49 niefortunne jest określenie „...najwyższe

wartości ilości .... Niezrozumiałe jest także wyjaśnienie *liquisolid tablets* (...frakcją płynną jest roztwór, zawiesina, emulsja z API lub API w formie płynnej).

Ponadto chciałbym aby Doktorant zaspokoił moją ciekawość w następujących kwestiach: czy podany we wzorze 8 na str. 61 wskaźnik zagęszczalności (CI – *compressibility index)* jest synonimem Indeksu Carra (tabela 15, str. 77)? Z czego może wynikać dłuższy czas rozpadu tabletek o najmniejszej twardości (TLS9) w porównaniu z najtwardszymi (TLS21) str. 80? Dlaczego tabletki sporządzane przy większej prędkości tabletkowania mają mniejszą masę i zawartość furosemidu (str. 94)?

Powyższe uwagi nie mają wpływu na wartość merytoryczną, poznawczą i praktyczną ocenianej pracy doktorskiej mgr. Mateusza Kurka. Doktorant wykonał żmudną i solidną pracę z technologii farmaceutycznej, co podkreśliłem wcześniej. Wykazał się szeroką wiedzą nie tylko z technologii farmaceutycznej lecz także umiejętnościami z zakresu projektowania eksperymentu. Planowanie, systematyczność i zakres badań, realizacja postawionych celów i założeń jest wzorowe. Podejście do sporządzania i badania tabletek z frakcją płyną mieści się w najwyższych standardach technologii farmaceutycznej. Efektem tego jest publikacja w dobrym, recenzowanym czasopiśmie z listy filadelfijskiej, w której Doktorant jest pierwszym autorem. Świadczy to o dobrej jakości wykonanych badań i uzyskanych wyników. Na podkreślenie zasługuje także spory dorobek publikacyjny Doktoranta załączony na końcu Dysertacji.

Oceniana praca doktorska wnosi do technologii farmaceutycznej tabletek z frakcją płynną 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 tabletek z frakcją płynną.

W podsumowaniu oceny stwierdzam, że praca doktorska mgr. Mateusza Kurka spełnia ustawowe wymogi stawiane pracom doktorskim i wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego o kontynuowanie dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuję także o wyróżnienie ocenianej Dysertacji. Uzasadnienie Wyróżnienia załączam oddzielnie.

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