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, 10.08.2018 r.

OCENA

pracy doktorskiej mgr. farm. **Witolda Brniaka**

wykonanej w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

pt. *Wybrane aspekty wytwarzania i oceny jakości tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej*

pod kierunkiem prof. dr. hab. Renaty Jachowicz

Istnieje szereg grup pacjentów, u których występują problemy z dawkowaniem i aplikacją produktów leczniczych podawanych doustnie w postaci stałej. Należą do nich głównie chorzy geriatryczni oraz dzieci. U starszych pacjentów występują najczęściej problemy z połykaniem. W farmakoterapii dzieci, szczególnie małych, lekarze napotykają na problemy związane z brakiem dopuszczenia do obrotu w pediatrii produktu leczniczego, brakiem wskazań pediatrycznych oraz z brakiem odpowiednich postaci leku, dostosowanych do wieku dziecka. Postacią leku przyjazną dla takich pacjentów są postacie ODT, szybko rozpadające się w jamie ustnej i ułatwiające połknięcie należytej dawki leku.

Z tego względu podjęcie przez Doktoranta tematu badań dotyczącego wytwarzania tabletek ODT jest celowe, ma walory innowacyjne z istotnym aspektem praktycznym i naukowym. Z technologicznego punktu widzenia wytwarzanie tabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej jest znacznie trudniejsze w porównaniu do wytwarzania tabletek konwencjonalnych.

Mgr Witold Brniak przedstawił pracę doktorską w formie 231 stronicowej rozprawy, która składa się z następujących części: wstępu, celu i założeń pracy, metod, wyników, omówienia i dyskusji wyników, wniosków, piśmiennictwa, spisu rycin i tabel. Na końcu, w rozdziale 9 Autor przedstawił swój dorobek publikacyjny. Struktura pracy jest typowa dla dysertacji doktorskiej i nie budzi zastrzeżeń. Praca napisana jest zwięźle i przejrzyście.

Cel ocenianej pracy doktorskiej obejmuje kilka spójnych wątków. Podstawowym zadaniem, jakie wyznaczył sobie Doktorant było sprawdzenie przydatności czterech gotowych mieszanek substancji pomocniczych o nazwach handlowych *F-Melt C i M, Ludiflash oraz Pharmaburst* do sporządzania tabletek ODT z placebo i z modelowymi substancjami czynnymi: ibuprofenem, ketoprofenem i prednizolonem metodą bezpośredniej kompresji oraz ocena przydatności skonstruowanego w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji CM UJ aparatu do badania czasu rozpadu tabletek ODT.

Założenia badawcze przedstawione w rozdziale drugim są logiczne, trafne i wskazują na dobre przygotowanie teoretyczne Doktoranta do realizacji celów praktycznych o czym świadczy także teoretyczna część dysertacji.

Zastosowane metody badań właściwości fizykochemicznych wybranych substancji leczniczych i pomocniczych, metody otrzymywania postaci ODT oraz ich farmaceutyczna ocena mieszczą się w najwyższych standardach technologii farmaceutycznej. Metody sporządzania poszczególnych formulacji opisano i przedstawiono jasno, przejrzyście i wyczerpująco. W badaniach zastosowano aparaturę wysokiej klasy.

W rozdziale 3 „Metodyka badań", w tabelach 10, 11 i 12 podano skład mas tabletkowych z substancjami czynnymi. W tabeli 12 dla mieszanek F-Melt C i F-Melt M podano składy tylko w odniesieniu do prednizolonu. Dlaczego nie sporządzono tabletek ODT z ketoprofenem i substancjami pomocniczymi F-Melt?

Wyniki badań przedstawione w 38 tabelach oraz na 84 rycinach są odzwierciedleniem wielowątkowych założeń badawczych. Przedstawiono je strukturalnie i logicznie w zależności od analizowanych parametrów i omówiono. Najpierw przedstawiono wyniki analizy właściwości fizykochemicznych API oraz substancji pomocniczej *Ludiflash*. Następnie oceniano sporządzone tabletki ODT badając właściwości mechaniczne, czas rozpadu i zwilżalność. Proces wnikania wody do tabletek placebo i z ibuprofenem analizowano metodą obrazowania magnetyczno-rezonansowego.

Czas rozpadu tabletek ODT z placebo oraz API badano metodą farmakopealną i w aparacie skonstruowanym w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, co umożliwiło porównanie obu metod. Metodę badania czasu rozpadu tabletek ODT aparatem BJKSN-13 zwalidowano. Jednak walidacja powinna być przeprowadzona przed badaniami czasu rozpadu sporządzonych tabletek.

Istotnym zagadnieniem w wytwarzaniu tabletek ODT jest maskowanie nieprzyjemnego, najczęściej gorzkiego smaku API. Doktorant rozwiązał ten problem poprzez sporządzenie mikrocząstek prednizolonu i ketoprofenu z Eudragitem E100 oraz Eudragitem EPO metodą suszenia rozpyłowego. Mikrocząstki następnie tabletkowano i tabletki ODT poddawano ocenie właściwości fizycznych, analizowano czas rozpadu oraz określano profile uwalniania substancji czynnej. Mikrocząstki z Eudragitiem E100 charakteryzowały lepszymi parametrami morfologicznymi oraz uwalniania substancji czynnej w porównaniu do mikrocząstek z Eudragitem EPO. W dyskusji zbrakło mi próby wyjaśnienia przez Doktoranta możliwych przyczyn wystąpienia takich różnic.

Ostatnim etapem badań była ocena wpływu przechowywania wybranych serii tabletek ODT z placebo i z prednizolonem na ich trwałość. W zależności od użytej substancji pomocniczej, warunków przechowywania i rodzaju zastosowanego opakowania stwierdzono istotne różnice w trwałości wytworzonych tabletek. Lepszą trwałość stwierdzono w przypadku tabletek z substancją pomocniczą *Pharmaburst*. Opakowania szklane podobnie jak blistry PVC/ALU nie tworzyły wystarczającej ochrony przed czynnikami zewnętrznymi sporządzonych tabletek ODT.

W kilkunastostronicowej, ciekawej dyskusji Doktorant omówił i przedyskutował otrzymane wyniki kończąc ją krótkim, zwięzłym podsumowaniem z matrycą priorytetyzacji parametrów jakościowych wpływających na ocenę przydatności mieszanek substancji pomocniczych do wytwarzania tabletek ODT. W tym miejscu nasuwa się pytanie: z czego wynika tak duże zróżnicowanie wag dla kategorii „wartość czasu rozpadu tabletek" w poszczególnych formulacjach (tab. 45)? Na jakiej podstawie przydzielano wagi dla poszczególnych parametrów?

Sześć prawidłowo wyciągniętych wniosków świadczy o zrealizowaniu założeń i celu pracy. Na końcu dysertacji Autor przytacza 233 pozycje prawidłowo cytowanej w tekście literatury fachowej.

Magister Witold Brniak wykonał solidną, rzetelną, pracochłonną i bardzo dobrą pracę doktorską. Badania zaplanował starannie, zgodnie z aktualnym stanem wiedzy z technologii farmaceutycznej. Założony cel pracy realizowany był systematycznie i rzetelnie. Wprowadzenie w tematykę zaplanowanych badań przedstawione we wstępie, świadczy, o czym już wspomniałem na początku recenzji, o dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktoranta do realizacji postawionego celu. Efektem tego są uzyskane wyniki.

Zastosowanie mikroskopu skaningowego i polaryzacyjnego, dyfrakcji laserowej oraz badania rentgenograficzne umożliwiły dokładną ocenę właściwości fizykochemicznych wybranych API oraz zastosowanych mieszanek substancji pomocniczych do bezpośredniego tabletkowania. Doktorant udowodnił przydatność nowatorskiego aparatu własnej konstrukcji (BJKSN-13) do badania czasu rozpadu tabletek ODT. Przedstawione wyniki badań dla farmaceuty, technologa dają istotne wskazówki, które mogą przyczynić się do rozwoju technologii tabletek rozpadających się w jamie ustnej.

Zadaniem oceniającego jest również zwrócenie uwagi na aspekt edytorski recenzowanej pracy doktorskiej mgr. Witolda Brniaka. Błędów edytorskich znalazłem w pracy niewiele. Na str. 10 użyto niewłaściwego skrótu: zamiast PCV powinno być PVC lub PCW. „Pruv" jest nazwą handlową firmy JRS Pharma a nie Fuji Chemical (str. 64). W spisie aparatury nie wymieniono aparatu do badania wielkości cząstek – Malvern Master Sizer 3000, opisanego na str. 67. Na str. 97 powinno być „odporność tabletek na zgniatanie" a nie „na złamanie". Podpis ryciny 74, str. 171 dotyczy przechowywania w 40^0C, natomiast w legendzie napisano 25^0C. Niepełne dane przedstawiono w niektórych pozycjach piśmiennictwa: 41,46,54,58, 89,132,153,209.

Powyższe uwagi nie mają wpływu na wartość merytoryczną, poznawczą, naukową i praktyczną ocenianej pracy doktorskiej mgr. Witolda Brniaka. Doktorant wykonał żmudną i solidną pracę z technologii farmaceutycznej. Wykazał się szeroką wiedzą nie tylko z technologii farmaceutycznej lecz także umiejętnościami analitycznymi i technicznymi. Planowanie i zakres badań, realizacja postawionych celów i założeń jest wzorowe. Podejście do sporządzania i badania tabletek ODT mieści się w najwyższych standardach technologii farmaceutycznej. Efektem tego są publikacje w dobrych czasopismach z listy filadelfijskiej, m. in. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *Pharmaceutical Development and Technology*. *Saudi Pharmaceutical Journal*. Świadczy to o dobrej jakości wykonanych badań i uzyskanych wyników. Doktorant jest także współautorem innych publikacji i licznych doniesień na krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych oraz wykonawcą w pięciu projektach badawczych.

Oceniana praca doktorska wnosi do technologii farmaceutycznej tabletek ODT sporo nowych, interesujących i ciekawych informacji z poznawczego, praktycznego i naukowego punktu widzenia. Dla farmaceuty zajmującego się technologią farmaceutyczną otrzymane wyniki badań, opublikowane w renomowanych czasopismach, stanowią cenne źródło informacji i wiedzy z zakresu wytwarzania i badania tabletek rozpadających się w jamie ustnej.

Na koniec mam jeszcze pytanie: czy Doktorant organoleptycznie próbował ocenić maskowanie smaku sporządzonych tabletek ODT z mikrocząstkami?

W podsumowaniu oceny stwierdzam, że praca doktorska mgr. Witolda Brnika pt. *Wybrane aspekty wytwarzania i oceny jakości tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej* spełnia ustawowe wymogi stawiane pracom doktorskim i wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o kontynuowanie dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuję także o wyróżnienie ocenianej pracy. Osobny wniosek w załączeniu.

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