UNIWERSYTET MEDYCZNY WE WROCŁAWIU
KATEDRA I ZAKŁAD TECHNOLOGII POSTACI LEKU
ul. Borowska 211 A, 50-556 WROCŁAW

Prof. dr hab. **Janusz Pluta**
tel.(71) 784-0315 [sekr.]
fax (71)-784-0317
E-mail: janusz.pluta@umed.wroc.pl

RECENZJA

pracy doktorskiej " Wybrane aspekty wytwarzania i oceny jakości tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej." wykonanej w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego przez mgr. farm. Witolda Brniaka pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Renaty Jachowicz.

Charakterystyczną cechą zaznaczającą się wyraźnie w ostatnich latach w rozwoju medycyny, w tym również w farmacji i szeroko rozumianych naukach farmaceutycznych, jest wyraźne ukierunkowanie działań na pełniejsze zaspakajanie potrzeb zdrowotnych pacjenta i podnoszenie jego komfortu życia. Najlepszym dowodem na istnienie tej tendencji jest rola jaką odgrywa obecnie opieka farmaceutyczna nie tylko w polskiej farmacji. To ukierunkowanie działań, skoncentrowanych na pacjencie, zauważalne jest również w pracach badawczych w technologii leków, w których twórcy starają się dostosowywać cechy produktu leczniczego do potrzeb, często wąskich, grup pacjentów. Przykładem takich pacjentów o szczególnych potrzebach zdrowotnych są pacjenci pediatryczni i geriatryczni, którzy ze względu na fizjologię organizmu i występujące u nich schorzenia wymagają odpowiednio dla nich zaprojektowanych form leków.
Prace badawczo-rozwojowe z tego zakresu są prowadzone w wielu laboratoriach, a wyniki ich publikowane w licznych krajowych i zagranicznych czasopismach. Często są również podstawą do wdrożenia i późniejszej produkcji nowych form leków.

Biorąc powyższe pod uwagę uważam, **że podjęta przez mgr Witolda Brniaka, w jego pracy doktorskiej, tematyka badań jest aktualna i w pełni uzasadniona**.

Przedstawiona do oceny praca jest obszernym maszynopisem obejmującym 231 stron tekstu, zaopatrzonym w 46 tabel, 86 rycin i spis czasopiśmiennictwa. Zamieszczony na początku pracy spis skrótów oraz na końcu pracy wykaz tabel i rycin ułatwiają jej czytanie. Praca posiada tradycyjny układ, w którym wyróżnić można główne jego części tj. wstęp, cel i założenia pracy, metodykę badań, otrzymane wyniki, omówienie i dyskusję wyników oraz wyciągnięte przez Autora wnioski. Całość dysertacji jest dobrze udokumentowana cytowanymi pozycjami literaturowymi. Spis załączonego czasopiśmiennictwa obejmuje 233 pozycje, w tym zdecydowana większość opublikowana została w ostatnich latach. **Dobór i wykorzystanie cytowanego piśmiennictwa nie budzi zastrzeżeń i bardzo dobrze świadczy o teoretycznym przygotowaniu Doktoranta.**

We wstępie, pełniącym rolę części teoretycznej, Autor opierając się na dostępnej literaturze, uzasadnia potrzebę prowadzenia prac badawczo-rozwojowych nad udoskonaleniem tabletek rozpadających się w jamie ustnej. Przedstawia ich znaczenie szczególnie dla dwu grup pacjentów, mających trudności w połykaniu tabletek i kapsułek, tj. dzieci i osób starszych. Podaje ich charakterystykę, metody wytwarzania i badania, stosowane substancje pomocnicze oraz wymogi jakościowe. Ponieważ przy stosowaniu form doustnych postaci leku szczególną rolę odgrywa możliwość maskowania smaku, zwykle gorzkiej substancji czynnej, opisuje różne metody umożliwiające uzyskanie takiego efektu.

Oceniając tą część dysertacji należy stwierdzić, ze jest ona napisana przejrzyście, dobrze udokumentowana cytowanymi pozycjami literaturowymi, a wiadomości w niej zawarte są dobrym wprowadzeniem do dalszej części pracy. Stanowi ona jednocześnie dobre uzasadnienie wyboru tematyki przeprowadzonych badań, tym bardziej biorąc pod uwagę, że oparta jest na solidnie przeprowadzonym przeglądzie literaturowym.

Głównym celem prowadzonych badań było opracowanie metody otrzymywania tabletek, o oczekiwanych właściwościach, ulegających rozpadowi w jamie ustnej, zawierających, jako substancje czynne ketoprofen, prednizolon i ibuprofen. Należy podkreślić, że wybór do badań modelowych substancji czynnych nie był przypadkowy, ale był przez Doktoranta w pełni przemyślany i uważam go za całkowicie uzasadniony. O wyborze zdecydowało kilka czynników m.in. brak w Polsce zarejestrowanego preparatu ODT z wybranymi substancjami, umieszczenie ich na liście WHO, jako niezbędnych do leczenia w pediatrii, jak również zalecenia

Europejskiej Agencji ds. Leków dotyczące braku na rynku aptecznym form pediatrycznych z tymi substancjami i w związku z tym o konieczności ich opracowania. **Zgadzam się z Doktorantem, że, w świetle powyższego, podjęcie badań w tym kierunku ma innowacyjny charakter i jest również uzasadnione z naukowego punktu widzenia.**

Surowcami wyjściowymi przy sporządzaniu badanych formulacji były gotowe mieszanki surowców pomocniczych stosowanych w produkcji tabletek ODT spośród, których, opierając się na doniesieniach literaturowych, Doktorant wybrał do badań F-Melt®, Ludiflash® i Pharamburst®. Mieszaniny te różniły się właściwościami fizycznymi, co wynikało z ich metod produkcji. Dwie pierwsze otrzymywane są na drodze liofilizacji, a trzecia metodą granulacji na mokro. Jak wynika z cytowanych pozycji literaturowych, najlepszymi właściwościami do sporządzania tabletek ODT charakteryzowała się mieszanina Pharmabust®, natomiast mieszanina Ludiflash® nie nadawała się do tego celu. Nie jest dla mnie jasne dlaczego Doktorant postanowił jednak zastosować ją w swoich badaniach, które zresztą potwierdziły jej nieprzydatność.

W toku prowadzonych badań Pan mgr Brniak sporządził, stosując metodę bezpośredniego tabletkowania, 97 serii tabletek różniących się składem ilościowym i jakościowym, właściwościami mechanicznymi oraz właściwościami farmaceutycznymi,. Użyte do produkcji substancje pomocnicze oraz związki czynne przebadał pod kątem ich właściwości fizykochemicznych stosując metodę badań rentgenograficznych, różnicowej kolorymetrii skaningowej (DSC), pomiaru wielkości i kształtu cząstek metodą dyfrakcji laserowej oraz badań przy użyciu mikroskopu elektronowego i polaryzacyjnego. **Mnogość i nowoczesność stosowanych w badaniach metod analitycznych dobrze świadczy o opanowaniu warsztatu badawczego Doktoranta.**

Sporządzone różne wersje tabletek ODT oceniano badając ich właściwości mechaniczne tj. ścieralność, odporność na złamanie, grubość i jednolitość masy oraz właściwości farmaceutyczne tj. badanie czasu rozpadu, badanie czasu zwilżania i zwilżalności, badanie szybkości uwalniania substancji czynnych oraz trwałości tabletek przechowywanych w blistrach i opakowaniach szklanych.

Oceniając zastosowane przez Doktoranta metody technologiczne i analityczne, zarówno w odniesieniu do surowców wyjściowych, jak i finalnych postaci leku, należy uznać za nie budzące zastrzeżeń i podkreślić ich

różnorodność i nowoczesność oraz prawidłową interpretację uzyskanych wyników.

Za szczególne osiągnięcie Doktoranta zarówno o charakterze naukowym, jak i aplikacyjnym należy uznać skonstruowanie i zastosowanie w badaniach aparatu do badania czasu rozpadu tabletek ODT. Z opisu aparatu zamieszczonego w ocenianej pracy doktorskiej wynika, że Pan mgr Brniak jest jego współtwórcą, chociaż określa go również, jako „aparat własnej konstrukcji", co oznacza, że jest jednym z głównych jego twórców. Opierając się na pewnych założeniach przedstawionych w cytowanym w pracy czasopiśmiennictwie skonstruowano aparat umożliwiający zastosowanie w badaniu rozpadu tabletek ODT warunków zbliżonych do panujących w jamie ustnej. Małe ilości użytego płynu, zbliżone do objętości śliny w jamie ustnej, jak również możliwość użycia siły trzpienia imitującej nacisk i tarcie języka w dużo większym stopniu przybliża warunki badania rozpadu do warunków *in vivo* niż ma to miejsce w aparatach innej konstrukcji, w tym w aparacie farmakopealnym. Przydatność skonstruowanego we własnym zakresie aparatu do badania czasu rozpadu tabletek ODT wykazał Doktorant, porównując wyniki czasu rozpadu uzyskane przy pomocy aparatu farmakopealnego oraz w aparacie własnej konstrukcji i udowadniając blisko 4-krotnie większą precyzję wyników uzyskanych w tym ostatnim.

Dodatkową zaletą użycia proponowanego aparatu do badania czasu rozpadu tabletek ODT jest nie tylko możliwość precyzyjnego oznaczenie czasu rozpadu, ale również możliwość obserwacji i zapisu profilu rozpadu mierzoną zmianami ich grubości w czasie. Badania Doktoranta wykazały znaczące różnice w profilach rozpadu tabletek np. w zależności od użytej substancji pomocniczej, czy zastosowanej siły zgniotu.

Bardzo dobrym pomysłem mgr Brniaka było zastosowanie obrazowania magnetyczno-rezonansowego (MRI) do analizy procesu wnikania wody do wnętrza tabletki w trakcie jej zwilżania. Pozwoliło ono na wyodrębnienie kilku charakterystycznych obszarów (rdzenia tabletki, obszaru tabletki zwilżonej, hydrożelu i obszaru roztworu wodnego i rozpuszczalnika), których wielkość zmieniała się w czasie procesu zwilżania różnych wersji badanych tabletek. Zastosowanie odpowiedniego oprogramowania pozwoliło na graficzne przedstawienie zachodzących zmian w trakcie zwilżania, jak również, korzystając z analizy zapisów histogramów intensywności sygnału dla obrazów MRI na śledzenie przemian zachodzących w strukturze zwilżonej tabletki w czasie.

Ważnym technologicznym osiągnięciem Doktoranta, nadającym duże walory aplikacyjne opracowanym przez niego wersjom tabletek ODT, były zakończone pozytywnie próby maskowania smaku badanych substancji czynnych (ketoprofenu i prednizolonu). Efekt ten uzyskał tworząc bariery polimerowe z Eudragitu® E100 lub Eudragitu® EPO na mikrocząstkach substancji czynnych otrzymanych na drodze suszenia rozpyłowego. Następnie poprzez zmieszanie otrzymanych mikrocząstek z mieszaninami badanych substancji pomocniczych otrzymywał na drodze bezpośredniego tabletkowania tabletki ODT.

Skuteczność zastosowanej metody maskowania smaku substancji aktywnych, zarówno samych mikrocząstek, jak również sporządzonych z nich tabletek, oceniał na drodze uwalniania z nich substancji leczniczych. Potwierdziły one słuszność zastosowanej metodyki, a sporządzone w badaniach wersje zarówno mikrocząstek substancji aktywnych, jak i tabletek ODT spełniały w tym zakresie przyjęte normy.

W podsumowaniu swojej pracy doktorskiej mgr Brniak opracował matrycę priorytetów parametrów jakościowych ułatwiających kompleksową ocenę przydatności, w oparciu o otrzymane wyniki badań, analizowanych substancji pomocniczych do wytwarzania tabletek ODT dobrej jakości, co było jednym z podstawowych celów jego dysertacji.

Odnosząc się do strony redakcyjnej przedstawionego do oceny opracowania należy podkreślić staranną korektę tekstu i dbałość o stronę graficzną. Jedynym niedociągnięciem, nie mającymi żadnego znaczenia merytorycznego, jakie udało mi się zauważyć, jest nie zawsze zachowana kolejność cytowania pozycji literaturowych.

Biorąc pod uwagę cele, jakie postawił sobie Doktorant w prowadzonych badaniach, należy uznać, że zostały one w całości zrealizowane. Na podstawie przeprowadzonych badań sformułował 6 wniosków, które są odpowiedzią na postawione w założeniach pracy pytania. Stwierdzam, że przedstawione wnioski mają swoje uzasadnienie w otrzymanych wynikach badań, są dobrze udokumentowane i wnoszą nowe wartości w rozwój technologii postaci leku. Warty podkreślenia jest nie tylko naukowy, ale i aplikacyjny charakter prac mgr Brniaka. Mogą one zaowocować wprowadzeniem do obrotu aptecznego nowych leków, ale również udoskonalić metody oceny postaci leku takich jak, np. tabletki ODT.

Pragnę na zakończenie podkreślić bardzo bogaty dorobek publikacyjny mgr Brniaka, Jego aktywność w prezentacji swojego dorobku naukowego na wielu

krajowych i zagranicznych konferencjach orz udział w realizacji projektów badawczych, w których kilkakrotnie pełnił rolę kierownika.

Reasumując stwierdzam, że praca Pana mgr Witolda Brniaka, nosząca tytuł „Wybrane aspekty wytwarzania i oceny jakości tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej" w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim. Ma charakter poznawczy oraz dużą wartość aplikacyjną. Przeprowadzone badania świadczą o rzetelnej wiedzy Doktoranta, Jego pracowitości, znajomości nowoczesnych metod technologicznych i analitycznych stosowanych w technologii postaci leku.

Z pełnym przekonaniem przedkładam Panu Dziekanowi i Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego CMUJ wniosek o dopuszczenie Pana mgr farm. Witolda Brniaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę duże znaczenie praktyczne dysertacji, kompleksowość i nowoczesność przeprowadzonych badań oraz bardzo duży wkład pracy Doktoranta w przygotowanie opracowania, pozwalam sobie załączyć do niniejszej recenzji wniosek o jej wyróżnienie.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
TECHNOLOGII POSTACI LEKU
Profesor zwyczajny
Prof. dr hab. Janusz Pluta

Wrocław, dnia 31 sierpnia 2018 roku.