



Kierownik - prof. dr hab. n. farm. Wiesław Sawicki

Gdańsk, 23 października 2014 r.

Ocena rozprawy doktorskiej mgr. farm. Bartłomieja Kubiaka - doktoranta w Katedrze Technologii Postaci Leku Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu na temat „Optymalizacja procesów technologicznych wybranych postaci leków z wykorzystaniem teorii zbiorów przybliżonych”.

W technologii farmaceutycznej formy leku zwłaszcza stałej, zarówno w badaniach preformulacyjnych jak i w zaawansowanych pracach nad metodami otrzymywania właściwej, optymalnej postaci leku uzyskiwana jest bardzo duża liczba danych fizykochemicznych. Stąd też podjętą przez Doktoranta tematykę celu badań, aby w oparciu o metody obliczeniowe analizować i korelować parametry otrzymywania postaci leku z danymi jakościowymi poszczególnych formułacji uważam za zasadne, ciekawe i dobrze wpisujące się w nowoczesne, innowacyjne podejście technologii postaci leku określane, jako jakość przez planowanie *Quality by Design*, czy jakość przez badanie *Quality by Testing*.

Mgr Bartłomiej Kubiak absolwent gdańskiej farmacji z 2006 r. członek studenckiej organizacji ISPE – Farmacja Przemysłowa, następnie przez 6 lat asystent w Katedrze Technologii Postaci Leku w Bydgoszczy a od 2013 r pracownik Działu Preformulacji Z. F. „Polpharma” wykorzystał w tym celu matematyczną analizę opartą na teorii zbiorów przybliżonych. Doktorant wystarczająco dobrze poznał się na zagadnieniach technologii postaci leku, aby zasadnie zaproponować system czterech zbiorów interesujących danych informacyjnych. W tym celu wykorzystał parametry fizykochemiczne różnych formułacji 4 postaci leku na etapie badań preformulacyjnych:

- peletek z karagenem – dane pochodziły z publikacji zespołu wybitnego, światowego technologa postaci leku prof. Petera Kleinebudde z Uniwersytetu w Düsseldorfie;

- tabletkowanych peletek – dane z pracy doktorskiej dr. Rafała Łunio, której miałem przyjemność być promotorem;

oraz

- formułacji globulek i tabletek dopochwowych – dane z prac dr hab. Katarzyny Małolepszej z zespołu profesora seniora Aleksandra Kubisa z Katedry Technologii Postaci Leku Wydziału Farmaceutycznego UM we Wrocławiu.

To podejście typowo matematyczne i obliczeniowe w wykonaniu Doktoranta budzi mój szacunek i uznanie. Dowodzi, że Kandydat do stopnia doktora nauk farmaceutycznych swoje zainteresowania badawcze determinacją i pracą rozwinął oraz dobrze opanował nowoczesne obliczeniowe metody analizy danych z technologii farmaceutycznej. Należy też podkreślić, że te obliczenia z wykorzystaniem zbiorów przybliżonych w analizie fizykochemicznych danych preformulacyjnych peletek, tabletek i półstałych form leku są jednymi z pierwszych jakie zostały wykonane i opisane.

Praca stanowi łącznie 94 numerowane strony i jest napisana zwięźle i przejrzysto. Podoba mi się, ułatwia czytanie i zmniejsza objętość tekstu precyzyjny, umieszczony na początku (str. 4) wykaz skrótów.

Autor zbudował zrozumiały i logiczny tabelaryczny system informacyjny w którym atrybutami warunkowymi były np. skład jakościowy formy leku, właściwości substancji leczniczej, parametry fizykochemiczne (np. współczynnik twardości i ścieralność tabletek z peletkami, czas deformacji globulek dopochwowych), metody procesowe, czy współczynnik kształtu. Natomiast atrybutami decyzyjnymi były wyniki klasyfikujące poszczególne formułacje z uwagi na ich odpowiednie właściwości. Na tej podstawie w oparciu o odpowiednie deskrytory Doktorant wygenerował kluczowe korelacje i wytypował wnioski decyzyjne.

W atrybutach warunkowych zbioru peletki (str. 32) brakuje mi w procesie ich wytwarzania wielkości parametru ciśnienia powietrza jakie było podawane do komory sferonizatora. Ten parametr, niesłusznie często pomijany ma również ważne znaczenie w procesie nadawania kulistego kształtu cząstkom ekstrudatu oraz wpływa na poziom jego wilgotności procesowej.

Wywnioskowane przez mgr. Bartłomieja Kubiaka np. obliczeń z wykorzystaniem zbiorów przybliżonych reguły decyzyjne dotyczące parametrów technologicznych analizowanych 4 postaci leku są prawidłowe i pokrywają się z wnioskami jakie w swoich publikacjach i doktoracie zawarli autorzy tych wyników. Dowodzi to, że cel pracy doktorskiej został osiągnięty. Za najbardziej trafne potwierdzone najwyższymi współczynnikami konfirmacji (s) Doktorant wykazał stwierdzenie o szybkości i czasie sferonizacji, zawartości wody w masie granulacyjnej (ekstrudacyjnej) peletek oraz regułę wykluczającą polimer etylocelulozę z mieszaniny powlekającej rdzenie peletek przed ich tabletkowaniem. Ponadto analizując występowanie w większości reguł decyzyjnych – klasa 1 atrybutu „otoczka 1” trafnie wykazano, że jej podstawowy składnik uzyskany z wodnej dyspersji kopolimerów kwasu mlekowego – Eudragit NE30D jest zdecydowanie bardziej elastyczny od etylocelulozy. W pełni potwierdzam z własnego doświadczenia pracy przy sferonizatorze, aparacie fluidalnym Glatt i laboratoryjnej tabletkarce oraz obserwacji zdjęć z mikroskopu elektronowego, trafność wniosków mgr. Bartłomieja Kubiaka.

Uważam, że opinia recenzenta nie powinna być powtarzaniem opisów zawartych np. w metodyce i wnioskach, ale musi być konkretna, zwracająca uwagę na sedno sprawy i oczywiście krytyczna. Nie mam uwag do punktów 1-3 części teoretycznej pracy. To dobrze zestawione i ramowo jasno opisane metody matematycznej analizy w planowaniu jakości danych w technologii postaci leku. Natomiast w punkcie 4 (str. 4) – procesy technologiczne określenie „właściwości płynięcia” zastąpiłbym właściwościami zsypanywalności; „chłonność wody”, czy „chłonięcie wody” 9 (str. 28, ale i też str. 72) to absorpcja wody. Razi określenie „sztywność formulacji”, która tak naprawdę ma związek z plastycznością lub można było napisać po prostu dużą wytrzymałością mechaniczną. Określenie „superdezintegranty” (str. 30) korzystniej byłoby zastąpić określeniem nowoczesne substancje rozsadzające.

Proszę o wyjaśnienie co Autor chciał przekazać w zdaniach str. 28:

-, Natomiast w przypadku peletek z substancjami trudno rozpuszczalnymi występuje efekt przedłużonego uwalniania, związany z brakiem rozpadu peletek [117,126] ?

- Tabletkowane peletki krócej przechodzą przez przelyk (w porównaniu do kapsulek) oraz są trwalsze pod względem fizykochemicznym w porównaniu z zawiesinami ?

Opis dyskusji wyników to ok. 10% całości pracy doktorskiej mógłby być szerszy, ale uważam, że został przedstawiony rzetelnie i ciekawie z licznymi odniesieniami do aktualnego światowego piśmiennictwa. Mam tu jednak następujące uwagi. „Kleisty

ekstrudat” (str. 73) należy zastąpić określeniem – ekstrudat o znacznej lepkości. „Sztyny granulaty, ekstrudaty „ (str. 72, 74) zręcznie zastąpić określeniem o dużej wytrzymałości mechanicznej. Korzystnie byłoby wyraźnie zaznaczyć, że postaci leku wielozbiornikowego typu MUPS to nie tylko sprasowane peletki, ale też peletki zamknięte w kapsułki żelatynowe twarde - tych postaci jest zdecydowanie więcej na rynku farmaceutycznym. „Zlepianie peletek” (str. 75) lepiej byłoby zastąpić określeniem aglomeracja.

Trudno zgodzić się ze stwierdzeniem na str. 78, że w przypadku tabletkarki uderzeniowej nacisk jest niesymetryczny. On jest symetryczny w odniesieniu do całej górnej powierzchni sprasowanej tabletki, bo tak należy rozpatrywać siłę przykładaną przez mechanizm ekscentryczny – odśrodkowy, mimośrodowy. Natomiast oczywiście w procesie kompresji stempel dolny jest w pozycji nieruchomej i dopiero w kolejnej fazie przyczynia się on do wypchnięcia tabletki z matrycy.

Doktorant przedstawił i bardzo zasadnie sformułował 6 wniosków końcowych. Zgadzam się z nimi w zupełności. Jednak według mnie szczególnie 3, 4 i 5 są wnioskami typowymi dla pracy o profilu farmaceutycznego technologa praktyka. Natomiast trochę brakuje mi w nich ujęcia z zastosowaniem pojęć matematycznej analizy danych, które były celem pracy i które Pan mgr. Bartłomiej Kubiak świetnie opanował, wyliczył, przedstawił i jest ekspertem w zastosowaniu takich narzędzi.

Podsumowanie:

Przedłożoną pracę doktorską mgr. Bartłomieja Kubiaka oceniam wysoko. Rozwiązuje ona w sposób oryginalny postawiony cel naukowy a jej wyniki i wnioski mogą być bardzo przydatne technologowi formy leku zwłaszcza na etapie badań preformulacyjnych.

Stąd też przedstawiona do oceny praca doktorska w pełni spełnia warunki ustawy z dnia 14 marca 2003 r. - z późniejszymi zmianami *O stopniach naukowych i tytułach naukowych oraz o stopniach i tytułach w zakresie sztuki* (Dz. U. Nr 65, poz. 595) i wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu o dopuszczenie mgr. farm. Bartłomieja Kubiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Chemii Fizycznej
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
prof. dr hab. n. farm. Wiesław Sawicki
tel. 58 349 12 79; fax 58 349 16 52
wsawicki@gumed.edu.pl