



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Ocena

rozprawy doktorskiej mgr Bartłomieja Kubiaka

pt. „Optymalizacja procesów technologicznych wybranych postaci leków z wykorzystaniem teorii zbiorów przybliżonych”

wykonanej w Katedrze Technologii Postaci Leku Wydziału Farmaceutycznego,
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu
Mikołaja Kopernika w Toruniu, pod kierunkiem prof. dr hab. Jerzego
Krysińskiego

Podstawa opracowania recenzji: Uchwała Rady Wydziału Farmaceutycznego
Collegium Medicum w Bydgoszczy nr 119/2014

Rozpoznanie i prawidłowe zrozumienie wszelkich aspektów wytwarzania leku stanowi podstawę jego projektowania, by w wyniku sformułowania składu i ustalenia technologii sporządzania postaci leku uzyskać powtarzalność procesów i odpowiednią jakość proponowanej formy leku. Faza projektowa obejmuje definiowanie cech leku, spełniających wymagania farmakopealne i jednocześnie założone cele terapeutyczne oraz bezpieczeństwo stosowania.

Optymalizacja procesu technologicznego wymaga opracowania metod kontroli w poszczególnych etapach wytwarzania oraz po zakończeniu procesu. Powtarzalność procesu technologicznego w warunkach laboratoryjnych stanowi podstawę wytwarzania leku w większej skali. Uzyskanie serii pilotażowych leku o potwierdzonej stabilności otwiera możliwość opracowania wielkoseryjnej produkcji, w oparciu o szczegółową weryfikację walidacyjną, nadzór procesów technologicznych i kontrolę jakości produktu leczniczego.

Idea reorganizacji zasad dobrej praktyki wytwarzania (GMP) zakłada wdrożenie Technologii Analizy Procesu (PAT). Wiąże się to z zastosowaniem specjalistycznych narzędzi i technik, tj.:

- narzędzi do projektowania doświadczeń służących określeniu zmiennych o krytycznym znaczeniu,

Wydział
Farmaceutyczny

Katedra
Technologii
Postaci Leku
i Biofarmacji

ul. Medyczna 9
PL 30-688 Kraków
tel. +48(12) 62 05 600
fax: +48(12) 62 05 619
tpl@farmacja.cm-uj.krakow.p

- metod analitycznych, uwzględniających nowoczesne techniki pomiaru i monitoringu, do kontroli wskazanych zmiennych,
- programów komputerowych do monitoringu, przeglądu i archiwizacji danych.

Nowatorski system zapewnienia jakości opiera się na znajomości ryzyka działań stanowiących o jakości produktu leczniczego oraz prowadzeniu kontroli oceny ryzyka. Taki sposób postępowania służyć ma założeniu, że jakość leku powinna być „wbudowana w produkt”, a wiedza o wytwarzanym produkcie leczniczym powinna być pozyskiwana od wczesnej fazy projektowej do ostatniej serii komercyjnej.

W świetle tych faktów, przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska wpisuje się w nowe trendy wykorzystania narzędzi pozwalających na analizę zależności przyczynowo-skutkowych w zakresie projektowania postaci leku.

- Ogólna charakterystyka edytorska rozprawy doktorskiej.

Rozprawa doktorska mgr Bartłomieja Kubiaka została zredagowana na 94 stronach. Obejmuje 9 rozdziałów: Wstęp, Cel i założenia pracy, Część teoretyczna, Materiały i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Spis tabel i rycin, Bibliografia oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. W rozdziale „Bibliografia” zawarto 176 pozycji piśmiennictwa, wśród których oprócz publikacji uwzględniono nowe dyrektywy oraz akty prawne. Większość publikacji pochodzi z ostatnich dziesięciu lat. Dokumentację stanowi również zbiór 19 tabel i 8 rycin, w tym 18 tabel i 2 ryciny charakteryzują wyniki badań własnych.

- Tematyka rozprawy doktorskiej.

Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest zastosowanie matematycznej analizy danych, opartej o teorię zbiorów przybliżonych do określenia zależności pomiędzy danymi charakteryzującymi proces technologiczny, a jakością sporządzonych form leku.

Aktualny stan wiedzy w zakresie metod analizy danych z uwzględnieniem m.in. analizy składowych głównych (PCA), metod cząstkowych najmniejszych kwadratów, sieci neuronowych przedstawił Doktorant w III rozdziale „Część teoretyczna” liczącym 23 strony. Ta część dysertacji świadczy o dobrym rozeznaniu Doktoranta w zakresie metod heurystycznych

oraz o przygotowaniu do przeprowadzenia planowanych badań. Doktorant podkreślił fakt, że zastosowana przez Niego metoda analizy w oparciu o teorię zbiorów przybliżonych służy w zakresie nauk farmaceutycznych określeniu zależności pomiędzy strukturą i aktywnością. Brak natomiast tego rodzaju publikacji z zakresu technologii farmaceutycznej. Z powyższych treści wynika cel badawczy wystarczająco czytelnie sformułowany przez Autora.

W rozprawie doktorskiej podjęto problem uzyskania reguł decyzyjnych opartych na wykorzystaniu teorii zbiorów przybliżonych wskazujących na istnienie zależności między danymi charakteryzującymi procesy technologiczne a jakością wytwarzanej postaci leku.

Badania zostały przeprowadzone przez Doktoranta na czterech zbiorach danych eksperymentalnych opublikowanych przez zespoły badawcze z 3 ośrodków akademickich tj. z Uniwersytetu w Düsseldorfie, Uniwersytetu Medycznego w Gdańsku, Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Zbiory te obejmowały cztery rodzaje postaci leku:

- peletki z κ -karagenem
- tabletki z peletkami,
- globulki i tabletki depochwowe z kwasem mlekowym.

Tak więc cele badawcze dotyczyły stałych formułacji o różnej konstrukcji i właściwościach, a proponowana metoda badawcza miała wskazać nowe możliwości rozwiązywania problemów w procesie wytwarzania leków.

Do realizacji celu badań mgr Bartłomiej Kubiak stworzył tabelaryczny system informacyjny ze zbiorem obiektów opisanych przez zbiór atrybutów dla każdej formy leku. Zbiór reguł decyzyjnych został wygenerowany za pomocą algorytmu VC-DOMLEM. Do analizy DRSA Doktorant posłużył się biblioteką jRS (*Java Roug Set*) oraz oprogramowaniem jMAF (*Java Multi-criteria and Multi-attribute Analysis Framework*) opracowanym przez Zespół Zakładu Inteligentnych Systemów Wspomagania Decyzji Politechniki Poznańskiej.

- Oryginalność dorobku naukowego

Dokonując oceny rozprawy doktorskiej mgr Bartłomieja Kubiaka uznaję jako szczególnie ważne osiągnięcia:

- zastosowanie metody zbiorów przybliżonych do procedur drążenia danych (data mining) w ocenie stałych postaci leku,

- wygenerowanie tabeli reguł logicznych stanowiących podstawę do stworzenia w przyszłości systemu wspomagania decyzji stosowanych podczas sporządzania formulacji.
- Rozwiązanie problemów badawczych

Rozprawa doktorska zachowuje logiczny porządek opisywanych zagadnień. Doktorant rozwiązał postawione w rozprawie doktorskiej problemy w sposób kilkuwątkowy, dostosowany do analizowanej formy leku. Dokonał dyskretyzacji danych do postaci poddających się opisowi klasyfikacyjnemu. Prawidłowo została przeprowadzona ocena zakresu stosowalności reguł logicznych w obrębie problemów dotyczących danej formulacji wraz z dyskusją ich ważności oraz wynikającym stąd uporządkowaniem wiedzy na temat analizowanych zagadnień. Ocena ważności zmiennych sterujących dała podstawę do wnioskowania o wyborze kluczowych parametrów procesu (CPP) za pomocą współczynników konfirmacji.

Zwraca uwagę dobrze prowadzona dyskusja wyników badań. Analiza własnych wyników w świetle danych eksperymentalnych, charakteryzowanych w publikacjach wskazuje na pozytywne zależności świadczące o przydatności matematycznej analizy danych. Doktorant wziął pod uwagę zróżnicowane czynniki, mające wpływ na jakość wytwarzanych form leku. W przypadku peletek parametry każdego z etapów wytwarzania tj. zwilżanie masy proszkowej, ekstruzja, sferonizacja i suszenie decydują o jakości postaci leku. Doktorant dokonuje dosyć szczegółowej analizy z uwzględnieniem właściwości substancji pomocniczych jak i cech aparatu. Dotyczy to również tabletkowania peletek oraz dopochwowych form leku. W przypadku tabletek podkreśla fakt wpływu siły kompresji na ich twardość oraz w dalszym etapie na zmianę szybkości uwalniania substancji leczniczych. Pozwolę sobie w tym miejscu zwrócić uwagę, że nie zawsze zwiększenie siły nacisku powoduje zwiększenie twardości tabletek i wydłużenie czasu rozpadu. Bywają przypadki, zależne od formulacji, gdy przy zwiększeniu siły nacisku w dopuszczalnych granicach, czas rozpadu pozostaje bez zmian lub może nawet ulec skróceniu.

Uważam za przesadne stwierdzenie, że tabletki są jedną z najczęściej stosowanych dopochwowo postaci leku. Poza tym tabletki dopochwowe zazwyczaj ulegają powolnemu rozpadowi, tym samym pozostają dłużej w miejscu aplikacji. Szybsze działanie uzyskuje się po podaniu leku w formie roztworu. Nie ma wymogu szybkiego rozpadu tabletek dopochwowych, o czym wspomina Doktorant w części teoretycznej (str. 30).

Z punktu widzenia oceniającego chciałabym zwrócić uwagę na następujące zagadnienia.

- Procedura 5-krotnego wzajemnego sprawdzania oraz generowania ostatecznej tabeli reguł została pobieżnie opisana. Wybór 5-krotnej krosvalidacji powinien zostać uzasadniony, gdyż zazwyczaj stosowane jest $k=10$. Sposób wyboru danych pomiędzy zbiorem testowym i uczącym powinien zostać wskazany i odniesiony do wyboru wartości k podczas procedury krosvalidacji (str. 55).
- Tabele 10 (str. 56) i 14 (str. 63) powinny zawierać liczby całkowite w kolumnie „Liczba obiektów”.
- Oprogramowanie wykorzystane w pracach powinno zawierać referencje, a nie tylko nazwę instytucji. Istotnym wydaje się podanie zasobów sprzętowych stosowanych do uzyskania przedstawionych wyników oraz komentarza na temat czasu niezbędnego do przeprowadzenia obliczeń.
- Pozostaje pewien niedosyt w zakresie sformułowania wniosków. Treść wniosków 3-5 wskazuje na zależności uzyskane w pracach formułacyjnych przez autorów, którzy opracowali peletki, tabletki z peletkami, globulki i tabletki dopochwowe. Brak odniesienia w tym zakresie do wyników własnych badań.
- W rozdziale „Część teoretyczna” zamieszczona została rycina z publikacji *Haware R.V.; Tho I; Bauer-Brandl A. Application of multivariate methods to compression behavior evaluation of directly compressible materials, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009, 72, 148-155*. Zgodnie z obowiązującymi regulacjami prawa autorskiego rycina ta powinna być opatrzona zgodą uzyskaną na jej przedruk z redakcji czasopisma.
- W tytule rozprawy doktorskiej użyto sformułowania „... wybranych postaci leków” zamiast „wybranych postaci leku”. W tekście rozprawy pojawiają się obie formy złożone. Prawidłowe jest jedynie określenie „postaci leku (postacie leku)”.

Przedstawione uwagi nie umniejszają znaczenia oceny merytorycznej pracy, która stanowi samodzielny dorobek Doktoranta. Lektura rozprawy świadczy o wiedzy Doktoranta w zakresie teorii i praktyki stosowania narzędzi badawczych, czego wyrazem jest jej zawartość merytoryczna.

Rozprawę doktorską mgr Bartłomieja Kubiaka kwalifikuję w kategorii spełniającej wymogi *Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym* i na tej podstawie zwracam się do

Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum w Bydgoszczy z wnioskiem o dopuszczenie mgr Bartłomieja Kubiaka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kierownik
Katedry i Zakładu Technologii
Postaci Leku i Biofarmacji CM UJ
Renata Jachowicz
Prof. dr hab. Renata Jachowicz

Kraków, 31.10.2014