dr hab. Bożena Karolewicz
Katedra i zakład Technologii Postaci leku
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211a; 50-556 Wrocław
tel. (71) 784 03 24, faks (71) 784 03 17
bozena.karolewicz@umed.wroc.pl

Wrocław, 03 września 2017 r.

OCENA
rozprawy doktorskiej mgr farm. Aleksandry Amelian

pt. „Projektowanie i ocena jakości postaci leku rozpadających się w jamie ustnej z modelowymi substancjami przeciwhistaminowymi"

wykonanej w Zakładzie Farmacji Stosowanej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku pod kierunkiem dr hab. n. farm. Katarzyny Winnickiej przedstawionej w formie cyklu publikacji

Postacie leku rozpadające się w jamie ustnej ze względu na wygodę i łatwość stosowania są chętniej akceptowane przez pacjentów i mogą oferować, w porównaniu z konwencjonalnymi doustnymi postaciami dawkowania, lepsze właściwości biofarmaceutyczne, w tym zwiększoną skuteczność oraz bezpieczeństwo. Preparaty te zostały początkowo opracowane w celu przezwyciężenia trudności w połykaniu, z przeznaczeniem dla pacjentów pediatrycznych, geriatrycznych i chorych leżących z dysfagią, w terapii wielu schorzeń m. in. centralnego systemu nerwowego (CSN), przewodu pokarmowego, choroby nowotworowej. Obecnie w tej formie dostępne są również pierwsze preparaty dostępne bez recepty (OTC) w terapii alergii i objawów przeziębienia.

Należy podkreślić, iż pomimo wielu zalet, formy leku rozpadające się w jamie ustnej nie są pozbawione wad tj.: higroskopijność, kruchość i słaba spoistość struktury fizycznej, co często ogranicza dalsze etapy procesów produkcyjnych, takie jak np. blistrowanie. Tak więc świadomy dobór substancji pomocniczych i technologii wytwarzania stanowi ważny obszar badawczy pozwalający na pozyskanie wiedzy o ich wzajemnym wpływie na optymalizację zarówno procesu wytwarzania, jak na finalne właściwości formy. Dodatkowo wiedza w zakresie projektowania i możliwości wykorzystywania technologii tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ODT) dla szerokiego zakresu substancji leczniczych w tym

substancji lipofilowych, jest w perspektywie istotna dla doskonalenia leków odtwórczych, prowadząc do tworzenia nowych, skuteczniejszych postaci leków tzw. „supergeneryków".

W tym kontekście przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska prezentuje szereg rozwiązań technologicznych, służących rozwojowi postaci leku rozpadających się w jamie ustnej tj. tabletki, lamelki, liofilizaty doustne, mikrocząstki powlekane. Biorąc pod uwagę podkreślane w piśmiennictwie zalety tych form i ich szerokie zastosowanie aplikacyjne, uważam, iż podjęta przez Doktorantkę w badaniach tematyka doboru substancji pomocniczych, oceny wpływu zastosowanej technologii, możliwości maskowania smaku i ocena jakości form leku rozpadających się w jamie ustnej z modelowymi substancjami przeciwhistaminowymi jest aktualna i w pełni uzasadniona.

W zaprezentowanym w rozprawie cyklu publikacji Doktorantka, jako cel główny wskazuje poszukiwanie rozwiązań, prowadzących do udoskonalenia postaci leku rozpadających się w jamie ustnej, poprzez realizację 4 celów szczegółowych, obejmujących:

- opracowanie tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej z loratadyną z wykorzystaniem wielofunkcyjnych mieszanek Parteck®, Ludiflash®, rekomedowanych ze względu na właściwości organoleptyczne, jako substancje pomocnicze do form ODT,
- otrzymanie liofilizatów z loratadyną, ulegających rozpadowi w jamie ustnej w efekcie suszenia sublimacyjnego oraz lamelek metodą wylewania z roztworu polimeru,
- wykorzystanie kopolimeru metakrylanu w technologii suszenia rozpyłowego do otrzymywania powlekanych polimerem mikrocząstek z dichlorowodorkiem cetyryzyny o akceptowalnym smaku,
- opracowanie, ulegających rozpadowi w jamie ustnej postaci leku: tabletek i liofilizatów z uzyskanymi mikrocząstkami z dichlorowodorkiem cetyryzyny.

Biorąc pod uwagę założone cele, jakie postawiła sobie Doktorantka, należy uznać, iż w przedstawionej do oceny rozprawie, zostały one zrealizowane w całości.

Do najważniejszych cech charakteryzujących jakość rozpadających się w jamie ustnej postaci należą: maksymalna dawka substancji leczniczej, zdolność uwalniania leku, wytrzymałość mechaniczna, zawartość wilgoci, stabilność podczas przechowywania oraz czas rozpadu i akceptowalny smak. W przypadku postaci leku rozpadających się w jamie ustnej trudności technologiczne stanowi skracanie czasu rozpadu formy przy jednoczesnym zachowaniu innych parametrów tj.: jej kruchość czy wytrzymałość mechaniczna w wymaganym zakresie. Ze względu na fakt, iż czas rozpadu jest związany z wymienionymi

zmiennymi, poprzez optymalizację składu formulacji, zachowuje się równowagę między jego wartością, a istotnymi właściwościami postaci, tj.: twardość, kruchość i trwałość tabletki. Dodatkowo tabletki ODT wytwarza się przy małej sile nacisku, co wymaga doboru składowych o określonej morfologii kryształów, wielkości cząstek, higroskopijności, ściśliwości i gęstości nasypowej. Z punktu widzenia wytwarzania ODT w procesie tabletkowania bezpośredniego, kluczowym parametrem jest wybór zastosowanej siły nacisku, przy czym użycie zbyt małej siły może przyspieszyć rozpad i prowadzić do uzyskania bardzo kruchego produktu, z kolei przyłożenie większej siły kompresji pozwala na uzyskanie bardziej wytrzymałej formy, kosztem wydłużenia czasu rozpadu. Biorąc pod uwagę powyższe, w efekcie prowadzonych badań Doktorantka w pierwszym etapie prac skutecznie zaprojektowała optymalny skład masy tabletkowej zawierającej wielofunkcyjną mieszankę z dodatkiem substancji rozsadzających i zoptymalizowała parametry tabletkowania, uzyskując rozpadające się w jamie ustnej tabletki z loratadyną, spełniające założone dla tej formy wymagania.

W kolejnej pracy, spośród przedstawionego cyklu, Doktorantka zoptymalizowała skład liofilizatów oraz lamelek, uzyskując formy charakteryzujące się odpowiednimi właściwościami fizycznymi, tj.: pożądanym czasem rozpadu, niską zawartością wilgoci, a w przypadku lamelek odpowiednimi wartościami parametrów wytrzymałościowych. W procesie suszenia sublimacyjnego liofilizatów ważny był dobór przez Doktorantkę, kluczowych dla właściwości liofilizatów, warunków zamrażania, co pozwoliło w efekcie na otrzymanie produktów do właściwej porowatości i czasie rozpadu.

Za zakończone powodzeniem należy uznać wyniki maskowania smaku dichrorowodorku cetyryzyny w efekcie zastosowania zaawansowanej techniki suszenia rozpyłowego. Mgr Aleksandra Amelian dobrała parametry procesu suszenia rozpyłowego mieszanin dichlorowodorku cetyryzyny z polimerem powlekającym Eudragit® E PO, dzięki czemu uzyskała mikrocząstki o zamaskowanym smaku API, które następnie wykorzystała do otrzymywania tabletek i liofilizatów o akceptowalnym smaku, opisanych szczegółowo w ostatniej zaprezentowanej pracy eksperymentalnej.

Na uwagę w prowadzonych badaniach zasługuje wykorzystanie przez Doktorantkę zaawansowanej metodologii badań uzyskanych postaci. W piśmiennictwie jako ważne dla perspektywy rozwoju postaci ODT podaje się ewolucję metod kontroli ich jakości w celu określenia pełnej charakterystyki ich właściwości. W tym kontekście bardzo wartościową częścią rozprawy jest wykorzystanie elektronicznego sensora smaku tzw. „sztucznego języka", opracowanego na bazie 16 jonoselektywnych elektrod potencjometrycznych, i

interpretacja wyników oceny skuteczności maskowania smaku uzyskanych tą innowacyjną metodą. Dodatkowo, co należy podkreślić badania uzupełniono o analizę sensoryczną *in vivo*. W pracy wykorzystano również inne nowoczesne techniki analityczne i urządzenia: różnicowa kalorymatria skaningowa (DSC) dla określenia wzajemnych oddziaływań API-substancje pomocnicze i ewentualnych przemian polimorficznych substancji farmaceutycznych (API), skaningowy mikroskop elektronowy (SEM) do analizy struktury, wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa (HPLC) do oznaczenia zawartości substancji, testy czasu rozpadu form w warunkach *in vitro* i *in vivo*, pozytometr rtęciowy oraz analizator tekstury z przystawką do rozciągania.

Przedstawione na zakończenie rozprawy doktorskiej 4 wnioski i streszczenie (w języku polskim i angielskim), w sposób przejrzysty podsumowują założenia i wyniki przeprowadzonych przez Doktorantkę badań. Dodatkowo załączona lista 63. pozycji aktualnego piśmiennictwa i lista pozostałych publikacji naukowych mgr Aleksandry Amelian, świadczy o znajomości i gruntownej analizie podjętej tematyki w świetle najnowszych doniesień literaturowych.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki badań zostały przedstawione w 4 publikacjach oryginalnych z zakresu nauk farmaceutycznych oraz pracy przeglądowej o sumarycznym współczynniku wpływu *Impact Factor* równym 5,858. We wszystkich pracach mgr Aleksandra Amelian jest pierwszym autorem, a załączone oświadczenia współautorów o udziale Doktorantki w postawaniu publikacji, potwierdzają jej znaczący, 60% wkład w planowanie, wykonanie badań oraz opis i interpretację otrzymanych danych doświadczalnych.

Na zakończenie chciałabym podkreślić, iż zaprezentowany w pracy warsztat badawczy i zaproponowana technologia maskowania smaku stanowią o dużej wartości poznawczej pracy, nie pozostającej jednak bez wpływu na wartość aplikacyjną prowadzonych prac rozwojowych nad dalszym doskonaleniem istniejących form.

Reasumując oceniana rozprawa doktorska mgr farm. Aleksandy Amelian pt. „Projektowanie i ocena jakości postaci leku rozpadających się w jamie ustnej z modelowymi substancjami przeciwhistaminowymi" stanowi oryginalne opracowanie naukowe, poruszające zaawansowane zagadnienia projektowania i oceny nowoczesnych postaci leku. Rozwiązywane problemy badawcze są oryginalne i aktualne. Praca spełnia wymogi formalne dla prac służących uzyskaniu stopnia naukowego doktora i spełnia warunki określone w *art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)*, stąd wnioskuję do Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Aleksandy Amelian do dalszych etapów postępowania w celu nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych. Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy, wysoko oceniając znaczenie podejmowanej tematyki oraz podejście metodyczne wpływające na wysoką jakość prowadzonych badań eksperymentalnych.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
TECHNOLOGII POSTACI LEKU
Kierownik
dr hab. Bożena Karolewicz