



dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni
Katedra i Zakład Technologii Postaci leku
Wydział Farmaceutyczny
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@umw.edu.pl

Wrocław, 21 czerwca 2022 r.

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr Pani mgr Marty Magdaleny Czapiewskiej pt. "Opracowanie i ocena jakościowa lametek doustnych z substancjami przeciwhistaminowymi otrzymanych metodą druku przestrzennego"

wykonanej pod kierunkiem naukowym promotora prof. dr hab. Jerzego Krysińskiego i dr n. farm. Piotra Bilskiego z Katedry Technologii Postaci Leku Wydziału Farmaceutycznego, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu

Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej rozprawie

Wytłaczanie mas półstałych (semi-solid extrusion tzw. SSE) to odmiana druku przestrzennego (3D), rodzaj wytwarzania przyrostowego unikalnych struktur warstwa po warstwie, wykorzystywana w technologii farmaceutycznej w realizacji w szczególności idei leku spersonalizowanego. W porównaniu z innymi technologiami opartymi na ekstruzji, druk SSE 3D wykorzystuje niskie temperatury drukowania, substancje pomocnicze dopuszczone do kontaktu z żywnością (tzw. GRAS), jednorazowe elementy urządzenia drukującego tj. strzykawki i napełnione wkłady, co sprawia że technologia ta spełnia krytyczne wymagania jakościowe definiowane przez agencje regulacyjne na ten moment dla wyrobów medycznych. Te unikalne atrybuty technologii są obecnie badane w kontekście wytwarzania przy jej udziale, docelowo na szerszą skalę, ale również w aptekach szpitalnych i do stosowania w badaniach przedklinicznych, różnych postaci leku tj. m.in.: tabletki do żucia, formy szybko rozpuszczalne w jamie ustnej, postaci wielkompartmentowe, postaci złożone zawierające więcej niż jedną substancję czynną, filmy, formułacje samoemulgujące, o pożądanym smaku, czy wielkości formy dawkowania preferowanej przez pacjenta. Jednak pomimo rosnącego zainteresowania tą techniką w kontekście otrzymywania produktów leczniczych na większą skalę, ilość dostępnych skomercjalizowanych produktów jest wciąż niewielka, a szersze wdrożenie technologii wymaga porozumień regulacyjnych. Wyzwaniem dla szerszego stosowania tej metody jest optymalizacja procesu drukowania poprzez: 1/zmiany lepkości mas wytłaczanych modyfikując temperaturę, pH lub skład formułacji, które to jednak mogą prowadzić do zmian

fizyko-chemicznych przetwarzanych substancji czynnych, 2/ optymalizacja procesu suszenia wydrukowanej formy, ewentualnego odparowania stosowanych rozpuszczalników, czy 3/ osiągnięcie większej szybkości drukowania przy niższej rozdzielczości. Same formy wymagają analizy wpływu czasu przechowywania na ich właściwości.

W tym kontekście mgr Marta Czapiewska, w swojej rozprawie na stopień doktora nauk farmaceutycznych, zajęła się opracowaniem wytwarzania z wykorzystaniem metody wytłaczania mas płynnych, doustnych lamelek z 2 substancjami przeciwhistaminowymi w dawkach pediatrycznych. Jest to niewątpliwie aktualne zagadnienie naukowe w kontekście dyskusji na temat rozwoju nowych technologii otrzymywania formulacji w procesie istotnym zarówno z perspektywy projektowania leków z przeznaczeniem do badań naukowych oraz do eksperymentów medycznych, czy rozwiązań przemysłowych, wskazując na potrzebę wypracowania regulacji dla szerszego wdrożenia postaci leku otrzymywanych z wykorzystaniem technologii przyrostowych.

Metodyka badawcza (założenia, cel, metody)

Celem głównym recenzowanej pracy było opracowanie składu i technologii wytwarzania metodą druku 3D doustnych lamelek z substancjami przeciwhistaminowymi: dichlorowodorkiem lewocetyryzyny i loratadyną w dawkach pediatrycznych. Realizacja celu uwzględniała cele i założenia pośrednie:

- dobór składu formulacji żeli do druku dla obu substancji czynnych,
- optymalizację procesów druku docelowo dla wybranej dawki substancji czynnej w otrzymywanej postaci,
- zaawansowaną ocenę skuteczności maskowania gorzkiego smaku dichlorowodorku lewocetyryzyny w formulacji lamelek otrzymywanych w druku 3D,
- ocenę właściwości formulacji lamelek uwzględniającą: analizę wytrzymałości mechanicznej, mukoadhezji, ocenę struktury powierzchni czy wystąpienia zmian fizyko-chemicznych w formulacji, analizę higroskopijności, oraz dostępności farmaceutycznej obu substancji z lamelek jedno- i dwuwarstwowych.

W metodyce prac doświadczalnych mgr Marta Czapiewska zaprojektowała w sposób przemysłany etapy badań eksperymentalnych, od doboru powierzchni wydruku i liczby nakładanych warstw docelowo dla uzyskania określonej dawki każdej substancji czynnej w lamelce, po ocenę jakościową sporządzonych formulacji. Do oceny maskowania smaku formulacji z dichlorowodorkiem lewocetyryzyny w pracy Doktorantka zastosowała 2 substancje pomocnicze, a badanie prowadziła z wykorzystaniem innowacyjnego czujnika tzw.

elektronicznego języka, zbudowanego z 16 elektrod jonoselektywnych (kationowo-, anionowo- i kationowo-anionowo-selektywnych) w kontakcie z elektrodą z chlorku srebra. Kolejno badania dostępności farmaceutycznej obu substancji z formułacji prowadziła w oparciu o metodykę farmakopealną z lametek jedno- i dwuwarstwowych porównując profile uwalniania. Do analizy właściwości fizykochemicznych formułacji lametek w dysertacji zastosowano nowoczesne techniki analityczne, w tym: skaningową mikroskopię elektronową, spektroskopię ramanowską, różnicową kalorymetrię skaningową, analizę termograwimetryczną, technikę dynamicznej sorpcji pary, rentgenowską dyfraktometrię proszkową, wysokosprawną chromatografię cieczową, oraz ocenę z wykorzystaniem analizatora tekstury właściwości mechanicznych opracowanych lametek i mukoadhezji żeli, z których drukowano lamelki. W ocenie właściwości żeli wykorzystano reologiczną ocenę lepkości w układzie stożek-płytko.

Zastosowane metody zostały starannie dobrane, zapewniając poprawną realizację i ocenę zakładanych celów.

Struktura rozprawy

Praca obejmuje ogółem 179 stron włączając materiał graficzny. Rozprawa zawiera spis treści, streszczenie w języku polskim i angielskim, obszerny wykaz stosowanych skrótów, oraz X rozdziałów, w tym I. rozdział obejmujący 58-stronicowe teoretyczne wprowadzenie do zagadnień przedstawionych w części badawczej (32,0% całości). Kolejno rozdziały II-X opisują: cel pracy, część doświadczalną, omówienie i dyskusję wyników badań (120 stron, 67,0% całości), wnioski i piśmiennictwo. Zaprezentowany materiał został zilustrowany 45 rycinami oraz 35 tabelami.

Wykorzystane piśmiennictwo

Autorka przytoczyła ogółem 231 pozycji piśmiennictwa, które obejmują: publikacje naukowe (ponad 87% cytowanego w pracy piśmiennictwa), książki (7 pozycji), wytyczne i standardy (2 pozycje), materiały konferencyjne (3 pozycje), patenty (6 pozycji), charakterystyki produktów (2 pozycje), akt normatywny o charakterze wykonawczym (1 pozycja), bazy danych (1 pozycja), strony internetowe (3 pozycje) odzwierciedlające w pełni obecny stan wiedzy z zakresu poruszanego w przedstawionej do oceny dysertacji. W części teoretycznej Doktorantka przeprowadziła szczegółową analizę źródeł, przytaczając 190 pozycji piśmiennictwa obejmującego czasopisma naukowe o uznanej renomie i szczególnym wpływie na rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych, medycznych i inżynierii materiałowej tj.: *J. Control. Rel., Expert Opin. Drug Deliv., AAPS PharmSciTech, Int. J. Pharm, J. Pharm. Sci., Eur. J. Pharm.*

Sci., Eur. J. Pharm. Biopharm., Pharm. Res., Molecules, Pharmaceutics, PLoS ONE, J. Clin. Pharm. Ter., Adv. Mater., Int. J. Adv. Manuf. Technol., Biomaterials, Materials, Polymers, Acta Biomater. Publikacje dotyczące podejmowanej tematyki technologii farmaceutycznej wydane po roku 2012 stanowią około 50% (110 pozycji) całości piśmiennictwa, co przy dynamice regulacji i obiegu wiedzy w nauce z obszaru technologii postaci leku jest w pełni zadowalającym wskaźnikiem.

Szczegółowa ocena merytoryczna poszczególnych części rozprawy

Obszerną I. część teoretyczną pracy stanowią 3 podrozdziały, 1. omawiający zastosowanie technologii druku przestrzennego w farmacji, wprowadzając czytającego w tematykę klasyfikacji technik druku w zależności od procesu, dzięki któremu powstaje trójwymiarowy obiekt oraz ze względu na zastosowane materiały wyjściowe. Doktorantka przy opisywaniu technik drukowania przytacza przykłady ich zastosowań, prób ich wykorzystania w technologii formulacji, wskazując na ich zalety i ograniczenia, w efekcie kreśląc potencjał tych metod w personalizacji dawkowania, możliwości modyfikacji profilu uwalniania projektowanych form i wskazując na wyzwania związane z doborem substancji pomocniczych czy opracowania kryteriów akceptacji dla ich bezpiecznego wytwarzania. W podrozdziale 2. Doktorantka porusza ważne zagadnienie możliwości maskowania gorzkiego smaku formulacji od zastosowania substancji pomocniczych, po metody technologiczne powlekania cząstek substancji gorzkiej, otrzymywanie peletek na drodze stapiania, tworzenie kompleksów inkluzyjnych z substancjami gorzkimi, stosowanie żywic jonowymiennych itp. Opisane metody badania maskowania smaku są potwierdzeniem kompleksowego podejścia Doktorantki do wykorzystania w części badawczej dysertacji analiz otrzymanych formulacji lametek z dichlorowodorkiem lewocetyryzyny, który wymaga maskowania smaku gorzkiego. Ostatni, 3. podrozdział części teoretycznej charakteryzuje substancje czynne z grupy leków przeciwhistaminowych, wykorzystane jako API w opracowywanych formulacjach lametek. Zebrane w tabeli dostępne produkty handlowe z wybranymi substancjami tylko wskazują na skalę ich zastosowań i potrzebę opracowania stałej postaci z tymi lekami w szerokim zakresie dawek i wygody podania w populacji pediatrycznej do 6 roku życia.

W części II na podstawie założeń prac doświadczalnych Doktorantka uzasadniła wybór celu badawczego, którego realizację zaprojektowała wyznaczając cele pośrednie.

W III części doświadczalnej pracy w podrozdziałach 1, 2, 3 zostały scharakteryzowane odpowiednio aparatura i odczynniki, kolejno metody oznaczania i walidacji oznaczania substancji: dichlorowodorku lewocetyryzyny i loratadyny, w odniesieniu do różnych

zawartości docelowych substancji w lamelkach. W rozdziale 4. Doktorantka opisała technologię sporządzania żeli z substancjami czynnymi i formułacji placebo, a następnie w rozdziale 5. proces druku lamelek metodą wytłaczania mas półstałych, wykazując zależność dawki od promienia lamelki i możliwość uzyskania wybranej dawki poprzez nakładanie kolejnej warstwy. W rozdziale 6. opisane zostały wyniki badań oceny jakościowej i właściwości fizyko-chemicznych sporządzonych lamelek, w tym analizy PCA uzyskane z badań elektronicznym językiem, dostępności farmaceutycznej z formułacji jedno- i dwuwarstwowych, oceny mikroskopowej struktury form, wytrzymałości na rozciąganie i wydłużanie, mukoadhezji, zawartości wilgoci, formy krystalicznej API w lamelce, czy kompleksowania substancji z β -cyklodekstryną.

Część IV „Omówienie i dyskusja wyników” zawiera autorskie podsumowanie badań wraz z odniesieniami do bieżącego piśmiennictwa światowego. Doktorantka w tej części podjęła dyskusję naukową wraz z uzasadnieniem wyboru składu formułacji, w tym metody maskowania gorzkiego smaku dichlorowodoru lewocetyryzyny i analizą chemometryczną potwierdzającą skuteczność wyboru składowych dla zapewnienia pożądanej cechy tzw. *palatability*. Sposób interpretacji wyników wskazuje na gruntowne przygotowanie Doktorantki do wyboru metod oceny formułacji lamelek, potwierdzając prawidłowość opracowania formułacji, w tym powtarzalność dawkowania i sposobu uwalniania substancji, równomierne rozmieszczenie API, wytrzymałość mechaniczną, elastyczność, mukoadhezję, parametry o korzystnych wartościach i potencjale aplikacyjnym. Korzyści rozwiązania wynikające z kompleksowego podejścia Autorki do tematu opracowania stałej formułacji pediatrycznej wraz ze wskazaniem ewentualnych zmian jej w właściwościach związanych ze zmianą zawartości wody w formułacji w czasie i finalnie wskazaniem sposobu jej przechowywania, skutkują w efekcie całościowym rozwiązaniem problemu badawczego.

Część V zawiera 10 wniosków wyprowadzonych z zebranego i przeanalizowanego materiału badawczego, z czego 4 wskazują na korzystne właściwości opracowanej postaci lamelek otrzymanych w technologii wytwarzania metodą druku 3D opartej na wytłaczaniu masy półpłynnej do zastosowań w populacji pediatrycznej tj.: precyzja dawkowania i możliwość doboru dawki dla szerokiej populacji pacjentów, skuteczne maskowanie gorzkiego smaku dichlorowodoru lewocetyryzyny z wykorzystaniem neotamu i β -cyklodekstryny, uzyskany profil uwalniania spełniający kryteria farmakopealne dla form niekodyfikowanych. 4 z 10 przedstawionych wniosków odnosi się do właściwości fizykochemicznych lamelek, podsumowując jakość inkorporacji loratadyny w formułacji, wpływ inkorporowanych substancji na wytrzymałość mechaniczną formułacji w porównaniu do placebo, mukoadhezję

wpływającą docelowo na aplikację i czas kontaktu z miejscem podania i skuteczność tworzenia kompleksu inkluzyjnego w celu maskowania smaku dichlorowodorku lewocetyryzyny. 9. wniosek jest istotnym odniesieniem do określenia trwałości i warunków przechowywania formulacji lamelek, dla zachowania ich właściwości w czasie.

Po lekturze rozprawy, w mojej ocenie cel główny został osiągnięty, a słuszność założeń rozprawy potwierdzona przez Doktoranta.

Język i formalna strona rozprawy

Od strony językowej i formalnej wysoko oceniam przedłożoną dysertację doktorską. Staranność redakcyjna i poprawność stosowania zasad dla odsyłaczy bibliograficznych nie budzi moich zastrzeżeń.

Wysoko oceniam warsztat naukowo-badawczy oraz tematykę rozprawy wpisującą się w aktualne wyzwania technologii stałych postaci leku. Biorąc pod uwagę wysoką jakość merytoryczną pracy i zważywszy na przywilej jej recenzowania, chciałabym w toku obrony zapytać o:

- typ drukarki 3D zastosowanej do wytwarzania formulacji lamelek oraz o szybkość procesu drukowania (wydajność),
- temperaturę prowadzenia procesu druku 3D i sposób w jaki sposób ją kontrolowano,
- stabilność, czy Doktorantka zaobserwowała w trakcie badań rzeczywisty wpływ warunków przechowywania na właściwości otrzymanych lamelek, jeśli tak to jaki w kontekście zmian zawartości wody?

Wnioski i konkluzja końcowa

Podsumowując, do najważniejszych walorów recenzowanej rozprawy zaliczam:


- istotność i innowacyjność wykorzystania technologii druku 3D jako techniki sporządzania stałych dozowanych pediatrycznych postaci leku,
- zaproponowanie składu i warunków technologii druku 3D z wykorzystaniem wytłaczania mas półpłynnych umożliwiających otrzymanie lamelek z możliwością kontrolowanego doboru dawki,
- zaproponowanie skutecznej metody maskowania smaku substancji gorzkiej tj. dichlorowodorky lewocetyryzyny w formulacji lamelek i jej analizy,
- kompleksową analizę oceny właściwości fizyko-chemicznych lamelek, w kontekście ich projektowanej aplikacji w jamie ustnej, czy analizy możliwych zmian właściwości w czasie przechowywania i wskazanie docelowego rodzaju opakowania,

- potencjał rozwiązania technologicznego w realizacji idei leku spersonalizowanego.

Reasumując oceniana rozprawa doktorska mgr farm. Marty Magdaleny Czapiewskiej stanowi oryginalne opracowanie naukowe, a analizowane w dysertacji problemy badawcze są istotne i aktualne. Na podkreślenie zasługuje znaczenie uzyskanych wyników badań dla rozwoju prac badawczych ukierunkowanych na rozwój stałych postaci leku dla szczególnych populacji pacjentów tj. pacjenci pediatryczni, geriatryczni, pacjenci z problemami połykania i dla rozwiązywania problemów otrzymywania postaci leku wymagających maskowania smaku. W mojej opinii praca wychodzi naprzeciw stawianym oczekiwaniom, iż innowacyjne technologie druku 3D będą stanowić podstawę opracowania i komercjalizacji nowych rozwiązań dla substancji czynnych w postaci form stałych, dostosowanych do szczególnych potrzeb pacjenta.

Przedstawiona rozprawa spełnia wymagania 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.)* stawiane rozprawom doktorskim. W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu o dopuszczenie mgr. Marty Magdaleny Czapiewskiej do dalszych etapów postępowania w celu nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

Jednocześnie korzystając z przysługującego recenzentowi prawa wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy UMK w Toruniu o wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
TECHNOLOGII POSTACI LEKU
Kierownik

hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni