

Bydgoszcz, 04 stycznia 2024 r.

RECENZJA

PRACY DOKTORSKIEJ PANI MGR. INŻ. KINGI BIEDRZYCKIEJ ZATYTUŁOWANEJ
*„ZASTOSOWANIE EKSTRUZJI NA GORĄCO W FARMACJI DO OTRZYMYWANIA STAŁYCH DYSPERSJI
NIESTEROIDOWEGO LEKU PRZECIWBÓLOWEGO W MATRYCY POLIMEROWEJ”*

Podstawa

*Uchwała Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Poznańskiej z dnia 14 listopada 2023 r.
i stosowne pismo Pani Dziekan Wydziału Technologii Chemicznej PP prof. dr hab. inż. Ewy Kaczorek
z dnia 15 listopada 2023 r.*

Zagadnienia ogólne

Przedstawiona do recenzji praca doktorska *„Zastosowanie ekstruzji na gorąco w farmacji do otrzymywania stałych dyspersji niesteroidowego leku przeciwbólowego w matrycy polimerowej”* została zrealizowana w Zakładzie Polimerów Instytutu Technologii i Inżynierii Chemicznej Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej pod kierunkiem dr. hab. inż. Agnieszki Marcinkowskiej.

Oceniana rozprawa została przygotowana w układzie klasycznym, liczy 284 strony i obejmuje wprowadzenie, omówienie dotychczasowego stanu wiedzy z zakresu przedmiotu rozprawy, przedstawienie hipotez i celu pracy, zakresu prac badawczych i metodyki oraz omówienie wyników badań i ich dyskusję, wnioski i podsumowanie. Autorka cytuje 261 pozycji literaturowych, takich jak artykuły z czasopism naukowych, książki, karty produktów oraz, w kilku przypadkach, bieżące informacje internetowe, przy czym ponad 90 publikacji z ostatnich dziesięciu lat.

Wyniki bogatej części eksperymentalnej zostały przedstawione bardzo czytelnie w postaci rysunków, wszystkie znajdują odniesienie w tekście, dotyczy to również tabel. Rozprawę zamyka przedstawienie dorobku naukowego Autorki, który obejmuje łącznie 8 publikacji w czasopismach zagranicznych i krajowych, w tym 4 związane z tematyką rozprawy, 11 publikacji w materiałach konferencyjnych, 25 komunikatów ustnych oraz posterowych na konferencjach krajowych i zagranicznych oraz jedno rozwiązanie objęte ochroną patentową.

Kandydatka do stopnia doktora zrealizowała w 2015 roku pięciomiesięczny staż naukowy w Institute of Pharmaceutical Science: Formulation&Drug Development w Szwajcarii, gdzie uczestniczyła w projekcie dotyczącym wdrażania leków techniką drukowania 3D. Realizacja prac badawczo-rozwojowych w ramach kolejnych staży w latach 2014 - 2017 pozwoliła na poszerzenie wiedzy i kompetencji z zakresu nowych technologii w przemyśle farmaceutycznym, w tym z zastosowaniem *hot melt extrusion*, które wykorzystuje będąc zatrudnioną jako specjalista technolog w Applied Manufacturing Science Sp. z o.o.

Znaczenie problematyki

Rozprawa doktorska mgr inż. Kingi Biedrzyckiej dotyczy amorficznych stałych dyspersji (ASD) niesteroidowych leków przeciwzapalnych-przeciwbólowych (NLPZ) na nośnikach polimerowych otrzymanych metodą ekstruzji na gorąco.

Przemysł farmaceutyczny należy do dynamicznie rozwijających się gałęzi gospodarki, w których wykorzystywane są najnowsze osiągnięcia naukowe, oraz innowacyjne rozwiązania procesowe i produktowe. Jednym z głównych kierunków prac badawczo-rozwojowych w przemyśle farmaceutycznym jest rozwój technologii postaci leków w kierunku opracowania nowych systemów ich dostarczania, w tym z wykorzystaniem polimerów biokompatybilnych i biodegradowalnych jako nośników substancji aktywnych farmaceutycznie (API) w lekach o modyfikowanym uwalnianiu. Rozwój nowych form dostarczania substancji aktywnych pozwala na zwiększenie ich efektywności terapeutycznej i zminimalizowanie skutków ubocznych, wpływając tym samym na zdrowie i komfort pacjentów.

Stale amorficzne dyspersje polimer-substancja aktywna farmaceutycznie, które są jednym z wielu sposobów poprawy rozpuszczalności i szybkiego uwalniania API oraz zwiększenia jej biodostępności, otrzymuje się m.in. metodą wytlaczania, w technologii farmaceutycznej określaną jako ekstruzja na gorąco (*Hot Melt Extrusion*, HME). Metoda ta jest efektywnym procesem technologicznym stosowanym m.in. w formulacji stałych doustnych postaci leku, w tym leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych.

Wytlaczanie ślimakowe jest podstawowym procesem przetwórstwa w przemyśle tworzyw sztucznych, stosowanym głównie w masowej i ciągłej produkcji profili z termoplastycznych tworzyw wielkotonażowych takich jak rury, arkusze, folie i elementy często o skomplikowanych kształtach i rozmiarze. Przetwórstwo metodą wytlaczania pozwala nie tylko na wydajne formowanie tworzyw polimerowych w postaci szerokiej gamy wyrobów gotowych przeznaczonych do różnorodnych zastosowań, ale również półproduktów do dalszego przetwórstwa innymi metodami. Właściwości wyrobu końcowego zależą od wielu czynników, w tym składu i przetwarzalności tworzywa oraz parametrów procesowych m.in. temperatury stref układu uplastyczniającego, prędkości obrotowej i konfiguracji ślimaka/ów, szybkości dozowania oraz warunków chłodzenia. Uzyskanie optymalnych, z punktu widzenia konkretnej aplikacji, właściwości wyrobu wymaga zatem optymalizacji wielu czynników, co jest kluczowe również podczas otrzymywania stałych dyspersji w technologii farmaceutycznej z zastosowaniem metody HME. W tym przypadku skład przetwarzanej mieszaniny i parametry jej wytlaczania warunkują jej amorfizację, a w konsekwencji poprawę biodostępności substancji aktywnych i pożądaną profil uwalniania leku.

Biorąc pod uwagę podstawowy cel jakim jest uzyskanie produktu leczniczego spełniającego najwyższe standardy jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, proponowana w rozprawie doktorskiej tematyka badawcza jest w pełni uzasadniona.

Ocena merytoryczna

Część literaturowa

W dwóch pierwszych rozdziałach części literaturowej rozprawy, Autorka przedstawiła podstawowe zagadnienia związane z powstawaniem i rodzajami bólu oraz jego leczeniem omawiając charakterystykę leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych z uwzględnieniem ich mechanizmów i czasu działania oraz stosowanych dawek.

Dwa kolejne rozdziały części literaturowej pracy zawierają omówienie budowy i właściwości polimerów stosowanych w przemyśle farmaceutycznym ze szczegółową charakterystyką polimerów o działaniu farmakologicznym, w tym w postaci leków o przedłużonym uwalnianiu oraz systemów terapeutycznych, polimerów krwiozastępczych a także stosowanych w produkcji kapsułek i mikrokapsułek i jako środki pomocnicze w produkcji leków. Szczegółowo przedstawiono strukturę

chemiczną, klasyfikację oraz zastosowania kopolimerów kwasu metakrylowego *Eudragit* jako ważnej grupy materiałów stosowanych jako nośniki leków.

Obszerny rozdział części literaturowej pracy poświęcono przedstawieniu podstaw reologii polimerów, co jest uzasadnione z uwagi na szeroki zakres prac badawczych prowadzonych przez Autorkę, których celem było przedstawienie pełnej charakterystyki reologicznej wytworzonych materiałów. W kolejnym rozdziale przeglądu literatury Autorka przedstawiła zagadnienia dotyczące rodzajów i otrzymywania stałych dyspersji jako skutecznej modyfikacji rozpuszczalności substancji aktywnych farmaceutycznie omawiając szerzej stabilność dyspersji amorficznych.

Przegląd literatury zamyka obszerny rozdział zawierający omówienie procesu ekstruzji na gorąco, rozwiązań konstrukcyjnych wylączarek stosowanych w technologiach farmaceutycznych z uwzględnieniem konfiguracji ślimaków, czasu przebywania i zużycia energii oraz możliwości dalszego przetwarzania wycieczyn jako półproduktu do otrzymywania różnych postaci leków. Omówiono również proces mieszania podczas ekstruzji prowadzący do otrzymania jednorodnej mieszaniny substancji farmaceutycznej i materiału polimerowego. W podsumowaniu przedstawiono najważniejsze wady i zalety zastosowania HME w przemyśle farmaceutycznym z uwzględnieniem aspektów ekonomicznych. W rozdziale tym przedstawiono również podstawowe związki wielkocząsteczkowe do otrzymywania stałych dyspersji tą metodą, w tym z zastosowaniem środków pomocniczych w postaci plastyfikatorów. Ostatnia część tego rozdziału pracy zawiera aktualny stan wiedzy na temat stosowanych w części eksperymentalnej pracy polimerów z rodziny *Eudragit* jako nośników wybranych leków z grupy niesteroidowych leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych tj. ibuprofenu, naproksenu i diklofenaku ze szczegółowym omówieniem wpływu parametrów przetwarzania metodą HME na przebieg uwalniania substancji aktywnych. Szkoda jednak, że Autorka nie zakończyła tego podrozdziału podsumowaniem, z którego jasno wynikałby element nowości przedstawionej do oceny pracy.

Podsumowując tę część rozprawy uważam, że studia literaturowe opracowane są prawidłowo i stanowią dobre wprowadzenie do tematyki badań. Autorka przedstawia kolejne zagadnienia wyczerpująco charakteryzując materiały i metodę ich otrzymywania będące tematem pracy doktorskiej.

W części III rozprawy przedstawiono cel pracy, którym jest zbadanie możliwości otrzymania metodą ekstruzji na gorąco amorficznych stałych dyspersji niesteroidowego leku przeciwzapalnego/przeciwbólowego substancji aktywnych farmaceutycznie tj. ibuprofenu, naproksenu, diklofenaku sodu oraz chlorku potasu w polimetakrylowych nośnikach polimerowych z dodatkiem plastyfikatora. Cel został sformułowany szczegółowo z uwzględnieniem zarówno optymalizacji składu mieszanin tj. polimeru, API oraz plastyfikatora jak i warunków wytłaczania w tym szybkości obrotowej ślimaków o różnej konfiguracji. W części tej Autorka przedstawiła hipotezy, które zakładają, że zastosowanie składników o odpowiedniej budowie chemicznej w odpowiednim ich stosunku masowym oraz dobór odpowiednich warunków przetwórstwa metodą HME pozwoli na otrzymanie stabilnych amorficznych stałych dyspersji polimer/API. Autorka założyła również, że dodatek plastyfikatora w postaci behenianu glicerolu wpłynie na poprawę procesu przetwórczego mieszanin nośnik polimerowy/API oraz procesu uwalniania API z dyspersji.

Oprócz celu aplikacyjnego należy podkreślić istotny cel naukowy pracy, jakim jest pełna ocena wpływu wszystkich parametrów ekstruzji na gorąco z zastosowaniem wylączarki dwuślimakowej współbieżnej tj. temperatury stref grzewczych, szybkości dozowania, konfiguracji i szybkości obrotowej ślimaków i związanego z tym czasu przebywania mieszaniny w układzie uplastyczniającym oraz momentu obrotowego ślimaków na otrzymanie stabilnej stałej amorficznej dyspersji polimer/API. W dostępnej literaturze tematu nie opisano dotychczas wpływu wszystkich wymienionych czynników na właściwości otrzymanego metodą HME ekstrudatu ASD, włącznie z oceną wpływu jego składu na profil uwalniania substancji aktywnej farmaceutycznie.

Część doświadczalna

Część IV rozprawy zatytułowaną *Metodyka badań* rozpoczyna rozdział, w którym Autorka przedstawiła w postaci schematów blokowych główne obszary prowadzonych prac tj. badania przesiewowe mieszanin polimer/lek/plastyfikator otrzymanych z wykorzystaniem metody odparowania rozpuszczalnika i techniki prasowania, badania właściwe mieszanin polimer/lek/plastyfikator otrzymanych w procesie HME oraz badań prowadzonych dla końcowej postaci leku. Schematyczne przedstawienie działań badawczych bardzo ułatwia poruszanie się po bardzo obszernej V części rozprawy, w której zaprezentowano wyniki badań i przedstawiono ich omówienie wraz z dyskusją.

W drugim rozdziale tej części pracy przedstawiono charakterystykę materiałów stosowanych do otrzymywania stałych dyspersji tj. substancji aktywnych farmaceutycznie tj. ibuprofenu, naproksenu, diklofenaku sodu i chlorku potasu oraz materiałów proponowanych jako nośniki tj. czterech rodzajów kopolimerów kwasu metakrylowego o różnej budowie chemicznej (E-EPO, E-RLPO, E-RSPO i E-100), kopolimeru winylopirolidonu i octanu winylu (K-VA64) oraz octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy (HPMC-AS), a także plastyfikatora, substancji pomocniczych i odczynników stosowanych do przygotowania i badania tabletek. W kolejnym rozdziale przedstawiono składy mieszanin polimer/API stosowanych do badań przesiewowych i właściwych oraz omówiono metodykę otrzymywania ASD metodą rozpuszczalnikową, prasowania płytowego i HME z zastosowaniem miniekstrudera i ekstrudera produkcyjnego podając szczegółowo parametry przetwarzania. Omówiono również metodykę przygotowania końcowej postaci leku (tabletki/tabletki powlekanej). Scharakteryzowano metody badań strukturalnych (spektroskopia w podczerwieni FTIR-ATR, szerokokątowa dyfraktometria rentgenowska XRPD), termicznych (analiza termogravimetryczna TGA, różnicowa kalorymetria skaningowa DSC) i reologicznych (reometria rotacyjna w trybie oscylacyjnym i rotacyjnym, reometria kapilarna) stosowane do badań kompozycji polimer/API przetwarzanych różnymi metodami oraz czystych składników a także metody oceny właściwości mieszanin przeznaczonych do wytłaczania tj. gęstości nasypowej i kąta usypu. Omówiono też metody badań stosowanych do oceny właściwości końcowej postaci leku tj. czasu rozpadu, twardości, jednolitości masy, ścieralności i wilgotności względnej tabletek oraz metodykę badania uwalniania API, w tym z zastosowaniem wysokosprawnej chromatografii cieczowej.

Prosiłabym Doktorantkę o udzielenie odpowiedzi na następujące pytania, których zadanie wynika z zaciekawienia szczegółami przygotowania materiałów do badań:

- Na str. 77 podano, że kompozycje zawierające polimer i API o składzie podanym w Tabeli 4.4.2. uzupełniono alkoholem etylowym do określonej masy tj. do 1.6 g. Ilu % były roztwory ?
- Na str. 79 podano, że do prasowania odważono 0.1 g kompozycji polimer/API. Czy tę naważkę pobrano z większej objętości materiału ?
- Na tej samej stronie określono zakres temperatury prasowania od 80°C do 120°C. Na str. 150 natomiast podano, że proces prasowania prowadzono w temperaturze 130°C. Czy należy rozumieć, że początkowo wskazany zakres temperaturowy dotyczył badań wstępnych, po których ustalono wyższą temperaturę prasowania ?
- Jaki były warunki mieszania kompozycji przeznaczonej do wytłaczania ?

Kolejna część rozprawy zatytułowana *IV. Część doświadczalna* jest cennym uzupełnieniem części *III. Cel i zakres pracy*, został tu bowiem jasno sformułowany element nowości rozprawy, którym jest zastosowanie dużej szybkości obrotowej ślimaków w zakresie od 100 do 300 obrmin⁻¹ w celu skrócenia czasu przebywania kompozycji w układzie uplastyczniającym, a w konsekwencji zapobieżenia możliwej termicznej degradacji składników aktywnych. Nowością jest też zastosowanie plastyfikatora w postaci behenianu glicerolu, który nie był dotychczas stosowany jako składnik kompozycji zawierających stosowane w pracy polimery, wpływającego nie tylko na ich właściwości przetwórcze i ich stabilność ale także na proces uwalniania API z tabletki przygotowanej z ekstrudatu.

Przedstawienie wyników badań i ich dyskusja zostały ujęte w części V rozprawy, która została podzielona na 4 rozdziały. W pierwszym z nich Autorka przedstawiła, w oparciu o analizę widm FTIR, charakterystykę strukturalną związków stosowanych do wytwarzania ASD oraz ich właściwości

termiczne na podstawie analizy termogravimetrycznej i badań metodą DSC. Ocena stabilności termicznej oraz wyznaczenie temperatury topnienia API i temperatury zeszklenia polimerów jest bardzo istotna, stanowi bowiem kryterium doboru materiałów do otrzymywania ASD metodą prasowania i wytłaczania i podstawę określenia warunków temperaturowych przetwarzania w stanie stopionym tzw. okna przetwórczego a także parametrów badań reologicznych. Drugim istotnym kryterium była temperatura początku rozkładu termicznego API, która w przypadku ibuprofenu była najniższa i wynosiła ok. 140°C, natomiast w przypadku pozostałych substancji czynnych zbliżona do temperatury początku rozkładu polimerów.

Przyjęto, że dolną granicą okna przetwórczego jest temperatura o 20°C wyższa niż temperatura zeszklenia polimeru natomiast górną granicę stanowi temperatura o 20°C niższa od temperatury 5% ubytku masy. W oszacowaniu zakresu okna przetwórczego nie brano pod uwagę temperatury topnienia substancji lekowych, która w przypadku np. diklofenaku jest znacznie wyższa niż temperatura górnej granicy okna przetwórczego. W tym przypadku API nie rozpuszcza się w polimerze a tworzy odrębną fazę, tak jak w materiałach kompozytowych polimer-napełniacz. Czy można rozumieć, że przejście API w stan stopiony nie jest warunkiem otrzymania ASD o prawidłowej, stabilnej strukturze ?

Drugi rozdział dotyczy wyników badań przesiewowych, których celem był dobór odpowiedniego nośnika polimerowego dla substancji czynnych oraz ustalenie składu kompozycji polimer/API z dodatkiem plastyfikatora i bez jego udziału, pozwalającego na otrzymanie ASD z możliwie najwyższym stężeniem API. W oparciu o analizę widm FTIR folii otrzymanych metodą wylewania z roztworu stwierdzono występowanie silnych oddziaływań międzycząsteczkowych w układach polimer/API i polimer/API/plastyfikator w przypadku układów zawierających ibuprofen i naproksen wpływających na zwiększenie stabilności ASD, z jednoczesnym zanikiem wiązań wodorowych charakterystycznych dla struktury krystalicznej API, co skutkuje większą mieszalnością składników. Wykazano również brak wpływu plastyfikatora na oddziaływania międzycząsteczkowe nośnik/API.

Doktorantka przedstawiła szczegółową analizę badań termicznych otrzymanych folii nośnik polimerowy/API metodą TGA, których celem było potwierdzenie właściwego doboru okna przetwórczego ustalonego na podstawie badań termicznych poszczególnych składników. Na jej podstawie Autorka wysnuwa ogólny wniosek, że „*badane mieszaniny charakteryzują się wypadkową odpornością termiczną polimeru i API*”, z wyjątkiem układów polimer/ibuprofen, dla którego stwierdzono istotną poprawę stabilności termicznej. Stwierdza ponadto, że dla wszystkich badanych układów następuje poprawa stabilności termicznej na skutek wprowadzenia plastyfikatora.

Analiza termogramów DSC folii wskazuje, że API, niezależnie od rodzaju powoduje efekt plastyfikujący, o czym świadczy obniżenie temperatury zeszklenia wraz z rosnącym jego stężeniem w mieszaninach z polimerami. Behenian glicerolu powoduje obniżenie temperatury przejścia szklistego jedynie w mieszaninach zawierających ibuprofen i naproksen.

- Czy mogłabym prosić Doktorantkę o wyjaśnienie wystąpienia efektu plastyfikującego dodatkiem COM jedynie w przypadku mieszanin z IBU i NAP ?
- Określenie *wypadkowa odporność termiczna* nie wydaje się prawidłowe. Czy Autorka miała na myśli, że temperatury ubytku 2%, 5% i 10% ubytku masy mieszczą się w zakresie temperaturowym rozkładu określonym dla pojedynczych składników kompozycji ?
- Analizując szczegółowo przedstawione termogramy można stwierdzić wyraźny wpływ zarówno rodzaju nośnika i substancji aktywnej, które różnią się istotnie wartościami temperatury ubytku 2% masy (polimery od 162 do 248°C, API od 141 do 276°C), jak i składu kompozycji na tendencję zmian ich odporności termicznej w porównaniu do stabilności termicznej pojedynczych składników. Podobnie, wpływ zawartości plastyfikatora na stabilność mieszanin zależy od rodzaju i stężenia pozostałych składników mieszaniny. Przy tak obszernym materiale badawczym wnioskowanie ułatwiłoby tabelaryczne zestawienie choćby wartości temperatury 2% ubytku masy mieszanin i pojedynczych składników.

W kolejnym etapie, układy wybrane na podstawie badań folii otrzymanych metodą odparowania rozpuszczalnika poddano prasowaniu, aby otrzymać mieszaniny w procesie przetwórstwa w stanie

stopionym w warunkach wysokiej temperatury i ciśnienia, co pozwoli na ocenę ich właściwości termicznych i reologicznych przydatną w procesie ekstruzji na gorąco.

Badania reologiczne metodą reometrii kapilarnej i rotacyjnej prowadzone w szerokim zakresie szybkości ścinania od 10^{-3} do 10^3 pozwoliły na otrzymanie pełnej charakterystyki reologicznej nośników polimerowych i wybranych mieszanin z API z plastyfikatorem i bez jego udziału, która pozwala na prognozowanie zachowania mieszanin w warunkach ścinania podczas wytłaczania. Kompleksowa analiza krzywych reologicznych pozwoliła na stwierdzenie, że wszystkie badane mieszaniny są płynami nienewtonowskimi rozrzedzanymi ścinaniem. Ibuprofen i naproksen wpływają na poprawę przetwarzalności mieszanin z E-EPO obniżając ich lepkość, co świadczy jednocześnie o tym, że obie te substancje rozpuszczają się w nośniku. Efektu tego nie stwierdzono w przypadku dwóch pozostałych substancji aktywnych. Badania potwierdziły również plastyfikujące działanie behenianu glicerolu, którego zastosowanie prowadziło do obniżenia lepkości pozornej wraz rosnącą jego zawartością w mieszaninach. Wyniki badań reologicznych w trybie oscylacyjnym potwierdziły, że badane materiały będą charakteryzowały się dobrą przetwarzalnością, niezależnie od stężenia leku.

Podsumowując, wyniki przedstawionych badań termicznych dyspersji otrzymanych dwiema metodami na etapie badań przesiewowych potwierdzają, że możliwe jest bezpieczne przetwórstwo mieszanin EPO, RLPO, RSPO, K-VA64 i HMPMC-AS ze wszystkimi stosowanymi w pracy substancjami aktywnymi w stanie stopionym metodą ekstruzji na gorąco bez ryzyka ich degradacji termicznej. Biorąc jednak pod uwagę dogłębną analizę oddziaływań między składnikami kompozycji do badań właściwych wybrano ibuprofen, który wykazuje najlepszą rozpuszczalność w nośnikach polimerowych i zdolność do tworzenia z nimi amorficznych dyspersji, co potwierdzono również analizą temperatur przejść fazowych. Analiza właściwości reologicznych pozwoliła na wytypowanie dwóch rodzajów kopolimerów tj. E-EPO stosowany w formułacjach dożołądkowych i stosowany w systemach kontrolowanego uwalniania E-RLPO o najlepszej charakterystyce reologicznej i szerokim oknie przetwórczym. W celu przeprowadzenia badań właściwych dla całego wachlarza stałych, doustnych form dawkowania leku, grupę nośników uzupełniono o E-L100-55 stosowany do formułacji dojelitowych, oraz, dla porównania Kollidon VA64.

Do rozdziału 3 *Badania właściwe-ekstruzja na gorąco* Autorka wprowadza bardzo ciekawym omówieniem koncepcji jakości przez projektowanie, której elementy zaaplikowała podczas planowania wytwarzania amorficznych stałych dyspersji metodą ekstruzji na gorąco w celu określenia wpływu czynników procesowych HME na jakość otrzymanego produktu. Graficzne przedstawienie zależności przyczynowo-skutkowych w postaci diagramu Ishikawy i podejścia *Quality by Design* pozwala na pełną identyfikację zależności przyczynowo-skutkowych mających wpływ na końcową postać produktu otrzymanego metodą HME oraz określenie istotnych etapów prac związanych z procesem powstawania leków.

W tym miejscu nasuwa się uwaga o charakterze porządkowym dotycząca prawidłowego nazewnictwa elementów diagramu, przykładowo konfiguracja i szybkość śrub, stopień zapełnienia, długość ekstrudera czy projekt dyszy, które prawidłowo powinny brzmieć: konfiguracja i szybkość obrotowa ślimaków, szybkość dozowania, długość układu uplastyczniającego i kształt dyszy. Niezrozumiałe jest też zakwalifikowanie wydajności i czasu przebywania jako parametrów na wejściu, są one wynikiem m.in. szybkości dozowania i obrotowej ślimaków. Czy mogę prosić Doktorantkę o komentarz ?

Autorka scharakteryzowała składniki i mieszaniny wytypowane do ekstruzji określając ich gęstość nasypową i po ubiciu, współczynnik Hausnera, indeks w skali Carra i kąt usypu stwierdzając, że ich parametry reologiczne spełniają kryteria materiałów proszkowych stosowanych w przetwórstwie w stanie stopionym bez ryzyka problemów technologicznych, związanych m.in. z dozowaniem składników do leja zasypowego wytłaczarki. Zdolność do płynięcia materiałów nieznacznie poprawia dodatek plastyfikatora.

Na podstawie szczegółowej analizy wyników badań wytłaczania Doktorantka potwierdziła, że moment obrotowy ślimaków oraz czas przebywania maleją wraz ze wzrostem szybkości obrotowej ślimaków przy stałej szybkości dozowania, natomiast jej wzrost przy stałej szybkości obrotowej ślimaków skutkuje wzrostem momentu obrotowego i wydłużeniem czasu przebywania mieszanin

w układzie uplastyczniającym. Ponadto, efektywną konfiguracją ślimaków, z punktu widzenia otrzymania stałych dyspersji na bazie nośników *Eudragit* o zadowalającej jakości ocenionej wizualnie, okazała się ta, z dwiema strefami mieszającymi, niezależnie od temperatury prowadzenia wytłaczania w zakresie 90-140°C. Wyniki tych badań pozwoliły na wytypowanie składu mieszaniny polimer/IBU oraz warunków ekstruzji tj. szybkości obrotowej ślimaków 250 obrmin⁻¹ i szybkości dozowania 25 gmin⁻¹ pozwalających na otrzymanie ASD jako materiału do przygotowania ostatecznej formy leku – tabletek.

W kolejnym kroku Doktorantka oceniła właściwości termiczne i strukturalne otrzymanych ekstrudatów wnioskując na podstawie badań metodą spektroskopii FT-IR, DSC i XRPD o prawidłowym doborze parametrów przetwórstwa, którego efektem było otrzymanie stałych amorficznych dyspersji, w których amorficzny IBU był całkowicie rozpuszczony w polimerze. W przypadku wszystkich mieszanin zarówno IBU jak i behenian glicerolu działał plastyfikująco, przy czym plastyfikator nie rozpuszczał się całkowicie w matrycy polimerowej, o czym świadczy występowanie piku topnienia na termogramach DSC wszystkich mieszanin trójskładnikowych związanego z topnieniem fazy krystalicznej COM, oraz dwóch temperatur zeszklenia na termogramach mieszanin E-EPO/IBU/COM i E-RLPO/IBU/COM. Plastyfikujące działanie ibuprofenu i behenianu glicerolu potwierdzają również, mierzone podczas ekstruzji, malejące w stosunku do nośników polimerowych, wartości momentu obrotowego. Behenian glicerolu, ze względu na pozostałość struktur krystalicznych po ekstruzji, nieznacznie zwiększał kruchość wytłoczyny ułatwiając jej rozdrabnianie.

Choć analiza metodą DSC nie wykazała istotnych różnic właściwości termicznych ekstrudatów otrzymanych w różnych temperaturach w procesie HME, Doktorantka stwierdziła różnice profili uwalniania API z ekstrudatów, w zależności od temperatury przetwórstwa. Wykazała, że największą szybkością uwalniania IBU po 180 minutach (66%) w warunkach imitujących środowisko żołądka charakteryzują się tabletki wykonane z ekstrudatu E-EPO/IBU/COM wytłaczane w temperaturze 140C. Z kolei, tabletki wykonane z układu trójskładnikowego E-L100-55/IBU/COM, przetwarzane w tej samej temperaturze charakteryzują się najwyższym stężeniem uwalnianego API w warunkach imitujących środowisko jelita cienkiego (ok. 30%). Niezależnie od rodzaju nośnika, na bazie którego wytworzono ekstrudat, stężenie uwalnianej substancji aktywnej jest wyższe dla tabletek otrzymanych z układów trójskładnikowych. Ponadto, analiza profili uwalniania z tabletek otrzymanych z ekstrudatów wskazuje wyższe o ok. 30% stężenia uwalnianej substancji aktywnej w porównaniu z wynikami otrzymanymi dla tabletek klasycznych i powlekanych.

W badaniach uwalniania API zastosowano ekstrudaty z 25% zawartością IBU, czy większe jego stężenie wpływałoby na szybkość uwalniania ?

Uzupełnieniem oceny tabletek z ekstrudatów jako ostatecznej formy leku są wyniki badań stabilności otrzymanych ASD, które na skutek silnych oddziaływań pomiędzy składnikami są stabilne przez 3 miesiące w temperaturze 40° C przy wilgotności względnej 75%.

Podsumowując, na podkreślenie zasługuje imponujący zakres prezentowanych badań, które Doktorantka realizowała w sposób konsekwentny, zgodnie z zaplanowanym zakresem prac badawczych. Z uwagi jednak na obszerną analizę otrzymanych wyników korzystne byłoby ich podsumowanie po każdym rozdziale z dyskusją z aktualnymi danymi literaturowymi dotyczącymi nośników polimerowych oraz parametrów procesu HME dla układów nośnik polimerowy/API (IBU, NAP, Dic-Na), które Doktorantka szeroko omówiła w części literaturowej rozprawy.

Przedstawione w treści recenzji uwagi i sugestie mają w większości charakter dyskusyjny lub porządkowy i nie obniżają wysokiej wartości merytorycznej pracy doktorskiej pani mgr inż. Kingi Biedrzyckiej.

Na podkreślenie zasługuje staranna edytorska strona rozprawy, a nieliczne usterki i niedoskonałości wynikające prawdopodobnie z obszerności pracy, nie wpływają na ogólną pozytywną ocenę pracy w ujęciu edytorskim. Logiczna struktura rozprawy powinna być jednak spójna ze spisem treści, brakuje w nim wyraźnego podziału na główne części rozprawy oznaczone w treści rozprawy cyframi rzymskimi, w tym kluczowego rozdziału jakim jest cel i zakres pracy.

Podsumowanie

Założone przez panią mgr inż. Kingę Biedrzycką cele pracy zostały osiągnięte tzn. otrzymano stabilne amorficzne stałe dyspersje ibuprofenu w nośnikach polimerowych metodą ekstruzji na gorąco. W oparciu o szerokie badania reologiczne, termiczne i strukturalne dobrano odpowiedni skład mieszanin polimer/API i ustalono warunki procesu HME, w których otrzymano ASD o pożądanej strukturze i właściwościach. Udowodniono, że dodatek behenianu glicerolu wpływa korzystnie na właściwości przetwórcze (zmniejszenie lepkości stopu, zdolności płynięcia proszku) oraz na proces uwalniania API z ASD.

Należy podkreślić, że Doktorantka z powodzeniem zrealizowała zwiększenie skali procesu z laboratoryjnej na półtechniczną otrzymując ASD o zbliżonych właściwościach, co jest nie zawsze oczywiste i w wielu technologiach problematyczne. Wartościowe wyniki badań zrealizowanych przez mgr. inż. Kingę Biedrzycką stanowią istotny wkład w rozwój wiedzy z zakresu nauk chemicznych i nauk farmaceutycznych. Nie bez znaczenia jest jednak fakt, że przedstawiona do oceny rozprawa ma charakter interdyscyplinarny, łączy bowiem nie tylko zagadnienia z zakresu nauk chemicznych i farmaceutycznych ale również inżynierii chemicznej i inżynierii materiałowej, co dodatkowo zwiększa merytoryczną jej wartość. Z aplikacyjnego punktu widzenia bardzo cenna jest potencjalna możliwość zastosowania uzyskanych wyników w technologii postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu.

Pani mgr inż. Kinga Biedrzycka wykazała się szeroką wiedzą związaną z przedmiotem rozprawy a prawidłowe zaplanowanie i przeprowadzenie eksperymentów, analiza ich wyników i spójne wnioskowanie wymagało wiedzy Doktorantki z zakresu zagadnień, które dotyczą kilku dyscyplin. Wykonane prace doświadczalne dowodzą biegłości w posługiwaniu się nowoczesną aparaturą badawczą i umiejętności wykorzystania uzyskanych wyników przeprowadzonych badań. Reasumując stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska świadczy o bardzo dobrym opanowaniu warsztatu pracy.

Uwzględniając wartości poznawcze i aplikacyjne, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska Pani mgr. inż. Kingi Biedrzyckiej „*Zastosowanie ekstruzji na gorąco w farmacji do otrzymywania stałych dyspersji niesteroidowego leku przeciwbólowego w matrycy polimerowej*” spełnia ustawowe i zwyczajowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Poznańskiej o jej przyjęcie i przeprowadzenie dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. inż. Jolanta Tomaszewska prof. PBŚ