

UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
KATEDRA I ZAKŁAD FARMAKOGNOZJI I BIOMATERIAŁÓW

ul. Rokietnicka 3, 60-781 Poznań
tel. (0-61) 641-83-97

prof. dr hab. Judyta Cielecka-Piontek
jpiontek@ump.edu.pl



Poznań, 5.01.2024

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr inż. Kingi Biedrzyckiej

zatytułowanej

**„Zastosowanie ekstruzji na gorąco w farmacji do otrzymywania stałych dyspersji
niesteroidowego leku przeciwbólowego w matrycy polimerowej”**

wykonanej

pod kierunkiem promotora

Dr hab. inż. Agnieszki Marcinkowskiej

w Instytucie Technologii Inżynierii Chemicznej

Wydziału Technologii Chemicznej

Zaprezentowana do oceny praca doktorska pt.: **„Zastosowanie ekstruzji na gorąco w farmacji do otrzymywania stałych dyspersji niesteroidowego leku przeciwbólowego w matrycy polimerowej”** jest odpowiedzią na konieczność modyfikacji słabo rozpuszczalnych związków aktywnych farmakologicznie, celem zwiększania ich biodostępności. Zgodnie z klasyfikacją BCS (ang. *Biopharmaceutics Classification System*) dla wybranych APIs (ang. *active pharmaceutical ingredients*) istnieje bowiem korelacja pomiędzy rozpuszczalnością, a dokładniej szybkością rozpuszczania, a ich wchłanianiem.

Zaproponowane podejście przez Doktorantkę – uzyskanie amorficznych rozproszeń APIs z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych poprzez zastosowanie techniki stapiania na gorąco (ang. *hot melt extrusion – HME*) w mieszaninach z polimerami – jest uzasadnione w

odniesieniu do wyboru wybranych modelowych APIs, zastosowanej matrycy polimerów oraz wyboru techniki amorfizacji. Warto bowiem zwrócić uwagę, że zastosowana w pracy technika HME jest techniką skalowalną, która jest wykorzystywana w przemyśle farmaceutycznym do otrzymywania międzyproduktów stosowanych w preparatyce wybranych stałych postaci farmaceutycznych. Do istotnych zalet techniki HME należy zaliczyć także ograniczoną tendencję do rekrytalizacji dla APIs, które zostały wprowadzone do amorficznych rozproszeń, z zastosowaniem tej techniki.

Przedstawione do oceny opracowanie zawiera: część wstępną obejmującą informację o mechanizmach powstania bólu, część teoretyczną obejmującą opisy: farmakologicznych metod zwalczania bólu (grup stosowanych leków w farmakoterapii bólu), stosowanych polimerów w farmacji, reologii układów dyspersyjnych, ekstruzji na gorąco, opis metodyki z spisem wykorzystanych odczynników oraz stosowanej aparatury badawczej, prezentację wyników badań własnych oraz wnioski wraz z podsumowaniem. Uzupełnieniem do opracowania jest streszczenie w języku polskim i języku angielskim oraz spis skrótów i oznaczeń. Dodatkowo, w opracowaniu Kandydatka do stopnia doktora zamieściła zestawienie swojej aktywności naukowo-wdrożeniowej, które zasługuje na uznanie w odniesieniu do umiejętności wdrażenia wyników badań naukowych podstawowych do praktyki rozwoju wybranych postaci farmaceutycznych zawierających eksudaty otrzymywane techniką HME.

W części teoretycznej Doktorantka prezentuje grupy leków przeciwbólowych oraz rodzaje polimerów stosowanych w preparatyce amorficznych stałych rozproszeń. Znaczną część zajmuje także prezentacja techniki ekstruzji na gorąco co jest uzasadnione poprzez stosowanie tej techniki amorfizacji jako wiodącej w niniejszej pracy. Prezentacja teoretyczna podjęta przez Kandydatkę do stopnia doktora obejmuje bardzo szeroko tematykę związaną z niniejszym opracowaniem. W prawdzie, po części teoretycznej, oczekiwałam prezentacji celu dla zaprezentowanych dalej badań eksperymentalnych. Cel został natomiast zdefiniowany w wnioskach i podsumowaniu.

W rozdziale pracy poświęconym prezentacji metodyki badań Kandydatka do stopnia doktora zaprezentowała (i) dokładny opis układów polimerowych z APIs zastosowanych w badaniach przesiewowych (ii) sposób preparatyki ekstrudatów z zastosowaniem techniki HME (iii) techniki analityczne stosowane w potwierdzeniu tożsamości otrzymanych ekstrudatów (iv) preparatykę tabletek, które zostały otrzymane w oparciu o ekstrudaty spreparowane techniką HME (v) badania stabilności otrzymanych stałych postaci leków. Warto w tym miejscu zwrócić

uwagę, na fakt stosowania przez Doktorantkę szerokiego wachlarza metod analitycznych, które wymagają znacznych umiejętności analitycznych w zakresie prowadzenia analiz ale także identyfikacji oddziaływań międzycząsteczkowych, które stabilizują otrzymane ekstrudaty. W sposób odpowiedni została także zaprezentowana optymalizacja otrzymania ekstrudatów techniką HME. Otrzymane tabletki zawierające ekstrudaty zostały odpowiednio scharakteryzowane w odniesieniu do badań ich tożsamości w oparciu o wytyczne przewodników farmakopealnych. W sposób właściwy zostały także zaprezentowane wyniki badań dostępności farmaceutycznej dla przygotowanych postaci farmaceutycznych w odniesieniu do właściwości fizykochemicznych modelowych APIs, zarówno tych pochodnych kwasów karboksylowych, jak i ich soli.

Bardzo dobre wrażenie sprawiają wnioski wyciągnięte przez Doktorantkę i podsumowanie otrzymanych wyników badań własnych. Doktorantka w sposób uporządkowany przedstawia otrzymane wyniki badań w odniesieniu do zakresów badań raportowych dla poszczególnych etapów prowadzonych eksperymentów. Ta część pracy ma charakter analityczny, bez odniesień do wyników badań o podobnym profilu prowadzonych przez inne zespoły badawcze. Konstrukcja wniosków ma charakter ciągły i jest poprowadzona w strukturze przyczynowo-skutkowej. Co bardzo wartościowe, każdy etap badań wykonanych przez Doktorantkę pozwala na wyciągnięcie oddzielnych wniosków oraz zdefiniowania kolejnych „kamieni milowych”.

Literatura zestawiona przez Doktorantkę i wykorzystywana w kolejnych etapach powstawania opracowania doktorskiego obejmuje 261 pozycji, które zostały dobrane prawidłowo w odniesieniu do prezentacji wiedzy podstawowej, jak również aktualnych wyników badań otrzymanych przez inne zespoły badawcze.

Z prawa recenzenta do zadawania pytań proszę o odniesienie do wybranych kwestii: (i) czy dla prowadzonych badań przesiewowych istotnych w wyborze polimerów o potencjale zastosowania w uzyskaniu amorficznych rozprożeń stosowano także podejście teoretyczne uwzględniające zastosowanie wybranych równań/modeli matematycznych do przewidywania sukcesów w mieszalności preparowanych układów (ii) czy badano profil zanieczyszczeń API po ich wprowadzeniu do ekstrudatów techniką HME (iii) czy prowadzono badania monitorowania stabilności fizycznej, potwierdzające ich amorficzność dla otrzymanych ekstrudatów oraz tabletek je zawierających, także po przeprowadzeniu badań stabilności w warunkach podwyższonej wilgotności i temperatury (iv) w jaki sposób prowadzono badania

stabilności chemicznej tabletek zawierających ekstrudaty – jak zdefiniowano wpływ opakowania bezpośredniego na badane produkty końcowe ?.

Z kwestii techniczno-edytorskich zgłaszam uwagę, będącą w pełni subiektywnym odczuciem, że wyniki prezentujące badania przesiewowe mogły stanowić materiały dodatkowe, co pozwoliłoby skrócić opracowanie, które jest bardzo obszerne (284 strony!).

Podsumowując, rozprawa doktorska mgr inż. Kingi Biedrzyckiej pt. „Zastosowanie ekstruzji na gorąco w farmacji do otrzymywania stałych dyspersji niesteroidowego leku przeciwbólowego w matrycy polimerowej” spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023 poz. 742) w związku z czym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Chemicznych Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej z wnioskiem o nadanie mgr inż. Kingi Biedrzyckiej stopnia doktora nauk chemicznych.

Judyta Cielecka-Piontek