

Recenzja

Rozprawy doktorskiej mgr Macieja Gajdy
pt. „Zastosowanie procesu ekstruzji na gorąco w
mechanochemicznej
syntezie farmaceutycznych ko-kryształów osadzonych
w matrycach polimerowych

wykonanej w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, pod kierunkiem naukowym promotora prof. dr hab. Janusza Pluty oraz promotora pomocniczego dr hab. Bożeny Karolewicz

Jednym z wiodących kierunków prac badawczych w zakresie technologii postaci leku jest zwiększenie dostępności farmaceutycznej substancji leczniczych charakteryzujących się trudną rozpuszczalnością. Proponowane są modyfikacje substancji leczniczej o profilu chemicznym lub fizycznym, a także modyfikacje struktury krystalicznej, czego przykładem jest tworzenie ko-kryształów. Zbudowane z substancji czynnej i tzw. „koformera”, uznawane są jako nowe molekuly. Wyróżnia je obecność składników w stanie stałym w danych warunkach. Rolą koformera jest nadanie substancji leczniczej odpowiednich właściwości fizykochemicznych i biofarmaceutycznych. W piśmiennictwie znane są przykłady użycia jako koformera także drugiej substancji czynnej. Spośród metod stosowanych do wytwarzania ko-kryształów na znaczeniu zyskują nowe techniki tj. z wykorzystaniem cieczy w stanie nadkrytycznym lub ekstruzji topliwej.

Tematyka rozprawy doktorskiej

Tematyka rozprawy doktorskiej dotyczy wykorzystania nowoczesnej technologii jaką jest ekstruzja topliwa do wytwarzania matryc polimerowych z ko-kryształami w systemie ciągłym. Zebrany materiał informacyjny na temat wyników prac doświadczalnych uzyskanych w innych ośrodkach badawczych jest niezwykle istotny ze względu na uzasadnienie obszaru własnych prac eksperymentalnych. Sposób opracowania wstępnej części manuskryptu w oparciu o 44 pozycje piśmiennictwa, a także w formie pracy przeglądowej pt. „*Continous, one-step synthesis of pharmaceutical cocrystals via hot melt extrusion from neat to matrix-assisted processing state of the art.*” *Int. J.*

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
DZIEKANAT WYDZIAŁU FARMACEUTYCZNEGO
28-10-2019
L. dz. - 439/19



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

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

Pharm., 2019, 558, 426-440 zasługuje na duże uznanie. Wszystko to świadczy o dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktoranta do podjęcia zaplanowanej problematyki naukowej, a jasno sformułowany cel pracy umożliwia śledzenie sposobu jego realizacji w części doświadczalnej.

Struktura rozprawy doktorskiej

Wysoko oceniam od strony formalnej przedłożony dokument stanowiący rozprawę doktorską w formie manuskryptu i oryginalnych publikacji.

Osiągnięcie naukowe prezentowane przez mgr Macieja Gajdę oparte jest na spójnym tematycznie zbiorze 3 artykułów opublikowanych w czasopiśmie *International Journal of Pharmaceutics*:

1. Gajda M., Nartowski K.P., Pluta J., Karolewicz B.
The role of the polymer matrix in solvent-free hot melt extrusion continuous process for mechanochemical synthesis of pharmaceutical cocrystal
Eur. J. Pharm. Biopharm., 2018, 131, 48-59,
2. Gajda M., Nartowski K.P., Pluta J., Karolewicz B.
Tuning the cocrystal yield in matrix-assisted cocrystallisation via hot melt extrusion: a case of theophylline-nicotinamide cocrystal
Int. J. Pharm., 2019, 569, Article No 118579,
3. Gajda M., Nartowski K.P., Pluta J., Karolewicz B.
Continuous, one-step synthesis of pharmaceutical cocrystals via hot melt extrusion from neat to matrix-assisted processing state of the art.
Int. J. Pharm., 2019, 558, 426-440.

Sumaryczny współczynnik oddziaływania ww. publikacji IF wynosi 13,134 liczba punktów MNiSW=120. Doktorant jest pierwszym autorem we wszystkich publikacjach, a jego udział w ich powstaniu współautorzy określili na poziomie 70%. Przedstawiony do recenzji manuskrypt liczący 66 stron zawiera opis dokonanych badań usystematyzowany w formie 9 podrozdziałów ilustrujących rozważania teoretyczne, cel i założenia pracy, metodykę badań, wyniki i wnioski oraz piśmiennictwo. Ponadto zawarto w nim streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów i symboli, a także życiorys oraz spis dorobku naukowego obejmujący publikacje i streszczenia konferencyjne.

Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

W ocenianej rozprawie doktorskiej można wyróżnić dwa wątki badawcze:

- formowanie ko-kryształów osadzonych w matrycy polimerowej na przykładzie kwasu flufenamowego i teofiliny oraz nikotynamidu jako „koformera”;
- ocenę wpływu matryc polimerowych semikrystalicznych i amorficznych na właściwości fizykochemiczne wytworzonych ekstrudatów z ko-kryształami kwasu flufenamowego i teofiliny, a także profilu uwalniania na przykładzie kwasu flufenamowego oraz stabilność na przykładzie układu z teofiliną .

Ich realizacja powiodła się dzięki możliwościom warsztatowym zapewnionym w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, a także w laboratoriach Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej.

Spory wkład Doktoranta upatruję w rozwiązywaniu problemów formulacyjnych układów proszkowych. Interesujący jest szlak doświadczalny poczyniony od tworzenia ko-kryształów kwasu flufenamowego oraz teofiliny z nikotynamidem otrzymywanych w wyniku zastosowania metody odparowania i mielenia z dodatkiem lotnego rozpuszczalnika, po formowanie polimerowych systemów matrycowych metodą ekstruzji topliwej i analizę ich właściwości. Założenia i cel naukowy rozprawy doktorskiej uwzględniają wieloetapowość zadań doświadczalnych realizowanych w obszarze technologicznym i analitycznym. Część doświadczalna obejmuje następujące etapy:

- formulacyjny, w zakresie wytwarzania ko-kryształków z dwoma trudno rozpuszczalnymi modelowymi substancjami leczniczymi oraz układów w formie matryc polimerowych o właściwościach semikrystalicznych i amorficznych,
- analityczny, w zakresie charakterystyki poszczególnych układów w oparciu o nowoczesne fizykochemiczne techniki badawcze,
- oceny dostępności farmaceutycznej na przykładzie formułacji z kwasem flufenamowym.

Do tworzenia polimerowych ekstrudatów Doktorant użył Kollicoat[®] IR, Kolliphor[®] z grupy semikrystalicznych polimerów oraz Soluplus[®], AQOAT[®] AS-HF oraz Kollidon[®] VA64 z grupy polimerów amorficznych. Wybór rodzajów ko-kryształów wynikał m.in. z dobrej charakterystyki w piśmiennictwie obu struktur krystalograficznych. Z tego względu Doktorant sporządził ko-kryształy kwas flufenamowy - nikotynamid oraz teofilina-nikotynamid jako układy referencyjne wg

metody opisanej w piśmiennictwie przez L. Fabiana i innych, a także metodą mielenia. Metodą ekstruzji topliwej sporządził 15 serii trójskładnikowych ko-kryształów w matrycach polimerowych. W sposób prawidłowy została przedstawiona metodyka badań, we właściwy też sposób został dokonany wybór metod umożliwiających sukcesywne rozwiązywanie problemów. Do osiągnięcia celu badawczego w obszarze oceny sporządzonych ekstrudatów stosowano aparaturę, której przeznaczenie zostało jasno określone. Przy użyciu analizy rentgenograficznej wzbogaconej o wyniki badań różnicowej kolorymetrii skaningowej i spektroskopii w zakresie średniej podczerwieni identyfikowano obecność ko-kryształów w badanych próbkach oraz określono wydajność procesu. Metodą analizy termogravimetrycznej oceniano stabilność układów z teofiliną, zaś metoda wysokosprawnej chromatografii cieczowej posłużyła do oznaczeń ilości rozpuszczonego kwasu flufemanowego w badaniach szybkości rozpuszczania. Nie mam wątpliwości co do prawidłowości interpretacji wyników badań, co więcej pragnę podkreślić ich logiczne ukierunkowanie. Stwierdzam, że zarówno wyniki uzyskane w poszczególnych etapach jak i wnioski mają odzwierciedlenie w tabelach i rycinach zawartych w publikacjach i manuskrypcie.

Rozprawę doktorską cechuje logiczna koncepcja naukowa. Zawarte w niej rozwiązania w zakresie technologii farmaceutycznej świadczą o umiejętnościach Doktoranta w organizowaniu prowadzenia pracy badawczej. Przytoczone powyżej ważne elementy rozprawy potwierdzają słuszność wielokierunkowego podejścia do jasno określonego celu badawczego, by rozwiązania problemów na poszczególnych etapach dało podstawę ukierunkowania kolejnych badań, które w konsekwencji mogłyby uruchomić ścieżkę wdrożeniową.

Przedstawiony spójny zbiór publikacji wskazuje na konsekwentny rozwój dorobku naukowego Doktoranta w dyscyplinie farmacja oraz osiągnięcie efektów z punktu widzenia przygotowania teoretycznego oraz praktycznego.

Moje uwagi do pracy mają charakter jedynie dyskusyjny. Prosiłabym doktoranta o wyjaśnienie podczas dyskusji w trakcie obrony, dlaczego nie uwzględnił w badaniach szybkości uwalniania teofiliny z najlepszej formułacji oraz stabilności układów z kwasem flufenamowym jako komplementarnych do przedstawionych w pracy. Uważam, że termin procesu technologicznego „ekstruzja na gorąco” nie jest zbyt poprawny. Szkoda, że w manuskrypcie nie przypisano jednoznacznie terminu mechanochemicznego do poszczególnych metod.

Oryginalność dorobku naukowego

Interesująca tematyka badawcza, bardzo dobry warsztat badawczy, logiczne planowanie poszczególnych etapów doświadczalnych w oparciu o uzyskane wyniki, prawidłowe opracowanie metodyczne skutkuje zbiorem danych cechujących się oryginalnością naukową. Świadczą o tym jednoznacznie, jak już wcześniej o tym wspomniałam, publikacje w prestiżowym czasopiśmie z zakresu technologii farmaceutycznej o wysokim współczynniku oddziaływania.

Oceniona rozprawa doktorska wnosi zatem element nowości i duży wkład poznawczy. Stanowi oryginalne opracowanie naukowe z zastosowaniem procesu technologicznego tj. ekstruzji topliwej, który jest obecnie przedmiotem szerokiego zainteresowania zarówno ośrodków akademickich oraz przemysłowych, ze względu na łatwość skalowania technologii, zaliczenie jej do tzw. „zielonej” technologii eliminującej użycie rozpuszczalników organicznych.

Poza ogólną wysoką oceną problematyki, warsztatu badawczego pragnę zwrócić uwagę na ważne elementy rozprawy tj:

- opracowanie technologii wytwarzania ko-kryształów w obojętnej matrycy polimerowej, w formie procesu ciągłego metodą ekstruzji topliwej o zwiększonej wydajności;
- udowodnienie korzystnego oddziaływania semikrystalicznego polimeru Kolliphor® na proces wytwarzania ko-kryształów z obydwoma modelowymi substancjami czynnymi;
- udowodnienie pozytywnego wpływu polimeru Kolliphor® na stabilność układu z teofiliną oraz poprawę szybkości uwalniania kwasu flufenamowego z kokryształów z nikotynamidem.

Inne osiągnięcia Doktoranta:

- całkowita liczba publikacji w czasopismach z *Listy filadelfijskiej*: 12, w tym 3 powiązane z rozprawą doktorską; oraz 2 publikacje w czasopismach bez współczynnika oddziaływania; łączny *IF* – **26,098**, punktacja *MNiSW* = **303**, wskaźnik Hirscha **5**;
- **13** prezentacji konferencyjnych;
- projekty badawcze – POIG.01.03.01-02-113/12 – członek zespołu

Jak na młodego pracownika nauki są to rezultaty bardziej niż zadowalające, gdyż współautorstwo w 14 publikacjach świadczy o niewątpliwej jego aktywności w

grupach badawczych, co wskazuje na realność dalszego efektywnego rozwoju naukowego Doktoranta.

Podsumowanie

W końcowej konkluzji pragnę wyrazić przekonanie, że badania przeprowadzone przez Doktoranta, jak również jego zaangażowanie w rozwój również innych kierunków badań w zakresie technologii farmaceutycznej mają wysoki potencjał informacyjny i aplikacyjny. Praca posiada oryginalną wartość poznawczą, a dla technologa postaci leku przedstawione w rozprawie wyniki badań, opublikowane w renomowanym czasopiśmie, jakim jest *International Journal of Pharmaceutics* stanowią cenne źródło wiedzy z tego zakresu.

Stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Macieja Gajdy pt. „Zastosowanie procesu ekstruzji na gorąco w mechanochemicznej syntezie farmaceutycznych ko-kryształów osadzonych w matrycach polimerowych” świadczy o umiejętności prowadzenia badań naukowych i realizacji procesu badawczego przez Doktoranta i posiada oryginalną wartość poznawczą.

Ustawowe wymogi określone w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r., nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) w odniesieniu do rozpraw doktorskich zostały osiągnięte, co stanowi podstawę ubiegania się przez mgr Macieja Gajdę o nadanie stopnia naukowego doktora n. farm. Wnoszę więc do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o kontynuowanie dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mając na uwadze fakt, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Macieja Gajdy spełnia kryteria wyróżnienia przyjęte przez Radę Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej UM im. Piastów Śląskich, wnioskuję o jej wyróżnienie.

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

Kraków dn. 21 październik 2019 r.