



18-11-2019

L. dz. 409/19

**UNIwersYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU**  
**WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY**  
**Z ODDZIAŁEM MEDYCZYNY LABORATORYJNEJ**

**Zakład Farmacji Stosowanej**

**15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2c**

**Tel. (85) 748-56-15, fax (85) 748-56-16**

**katarzyna.winnicka@umb.edu.pl**

Prof. dr hab. Katarzyna Winnicka

Białystok, 04.11.2019 r.

**OCENA PRACY DOKTORSKIEJ**

**pt.: „Zastosowanie procesu ekstruzji na gorąco w mechanochemicznej syntezie farmaceutycznych ko-kryształów osadzonych w matrycach polimerowych”**

**wykonanej przez mgr. Macieja Gajdę**

w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

pod kierunkiem prof. dr. hab. Janusza Pluty

oraz dr hab. Bożeny Karolewicz jako promotora pomocniczego

Projektowanie ko-kryształów stanowi nowoczesny nurt w technologii farmaceutycznej mający na celu poprawę właściwości substancji czynnych *per se* (np. szybkość rozpuszczania, stabilność), lub też poprawę właściwości otrzymanego proszku, takich jak parametry płynięcia czy ściśliwość. Ko-kryształy na skalę laboratoryjną mogą być otrzymywane m.in. poprzez ko-kryształizację z odparowaniem rozpuszczalnika, poprzez wytrącenie z roztworu, na drodze ko-kryształizacji z metastabilnej fazy eutektycznej komplementarnych związków tworzących ko-kryształ, czy ko-kryształizację poprzez ucieranie składników ko-kryształu bez dodatku lub z dodatkiem odpowiedniego rozpuszczalnika. Wyzwaniem technologicznym jest opracowanie procesów syntezy ko-kryształów mających zastosowanie na skalę przemysłową. Ekstruzja na gorąco (HME) jest nowoczesną metodą o dużym potencjale aplikacyjnym w przemyśle – w 2010 roku do syntezy ko-kryształów wykorzystaną firmą farmaceutyczną Amgen. HME należy do metod syntezy mechanochemicznej – jest nowoczesnym procesem indukującym reakcje chemiczne za pomocą aktywacji mechanicznej. Z uwagi na fakt, że procesy mechanosyntezy zachodzą w stanie stałym, jest to praktyczny i wygodny sposób

otrzymywania nowych materiałów - w szczególności o skomplikowanym składzie fazowym. Przykładem syntezy mechanochemicznej jest także szeroko stosowany w badaniach naukowych proces mielenia (*milling*), proces energochłonny i dość trudny do przeniesienia na skalę przemysłową. Ekstruzja na gorąco umożliwia syntezę ko-kryształów w sposób ciągły, bez użycia rozpuszczalników oraz charakteryzuje się łatwością przeniesienia skali procesu z warunków laboratoryjnych na skalę przemysłową. Wykorzystanie obojętnej matrycy polimerowej w procesie HME ułatwia syntezę ko-kryształu, zwiększa wydajność prowadzonego procesu, ale także – jako składnik funkcjonalny w otrzymanym ekstrudacie poprawia właściwości mechaniczne, czy wpływa na kinetykę uwalniania substancji czynnej. Z tego powodu cenne jest podjęcie przez mgr. Macieja Gajdę wielokierunkowych badań mających na celu ocenę możliwości wykorzystania technologii ekstruzji na gorąco w mechanochemicznej syntezie farmaceutycznych ko-kryształów osadzonych w matrycy polimerowej dla modelowych substancji leczniczych. Badania te mają aspekt nie tylko naukowy, ale także praktyczny, mający na celu poprawę wydajności produkcyjnej syntezy ko-kryształów w przemyśle farmaceutycznym.

Rozprawa doktorska mgr. Macieja Gajdy wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Janusza Pluty oraz dr hab. Bożeny Karolewicz - jako promotora pomocniczego stanowi opracowanie liczące 69 stron, do którego został włączony cykl trzech publikacji (dwie eksperymentalne i jedna poglądowa). Obejmuje 11 rozdziałów: wstęp, cel pracy, wykorzystywane komponenty ko-kryształów oraz polimery, metody otrzymywania ko-kryształów, metodyka badań właściwości fizykochemicznych i farmaceutycznych otrzymanych formułacji, wyniki przeprowadzonych badań, dyskusja i podsumowanie wyników badań, wnioski, piśmiennictwo, streszczenie w języku polskim i angielskim. Autor do rozprawy dołączył ponadto wykaz stosowanych skrótów, spis dorobku naukowego, życiorys oraz oświadczenia współautorów opublikowanych prac.

We wstępie Autor zwięźle przedstawił zagadnienia wprowadzające czytelnika w tematykę prac badawczych nad nowymi metodami syntezy ko-kryształów. Szczegółowo opisał ponadto wykorzystane w badaniach modelowe substancje lecznicze. W rozdziale „Cel pracy” w sposób klarowny sprecyzował zadania badawcze i dodatkowo wyodrębnił cele szczegółowe, które obejmowały:

- opracowanie technologii przetwarzania mieszanin fizycznych substancja lecznicza:koformer w procesie ekstruzji na gorąco oraz ocenę jakości formowanych ko-kryształów: kwas flufenamowy-nikotynamid i teofilina-nikotynamid
- ocenę wpływu zastosowanych semikrystalicznych i amorficznych polimerów na zdolność formowania ko-kryształów kwas flufenamowy:nikotynamid i teofilina:nikotynamid w matrycy polimerowej oraz na właściwości fizykochemiczne ekstrudatów

- ocenę wpływu rodzaju matrycy polimerowej na wydajność procesu formowania ko-kryształu teofilina:nikotynamid oraz na zmiany jakościowe w testach stabilności
- analizę wpływu matrycy polimerowej na mechanizm uwalniania i dostępność farmaceutyczną kwasu flufenamowego z ekstrudatów kwas flufenamowy:nikotynamid/polimer.

W trzecim rozdziale Autor opisał wykorzystywane w badaniach substancje oraz polimery, a w kolejnym – sposoby otrzymywania poszczególnych ko-kryształów. Przedstawił skład formułacji zawierających kwas flufenamowy i nikotynamid oraz wartość momentu obrotowego zarejestrowaną podczas procesu HME (w odniesieniu do publikacji nr 1) oraz skład formułacji zawierających teofilinę i nikotynamid oraz wartość momentu obrotowego zarejestrowaną podczas procesu HME (w odniesieniu do publikacji nr 2). W metodyce badań starannie opisał wykorzystywane w pracy różnorodne, wysoce specjalistyczne techniki: rentgenowską dyfrakcję proszkową (PXRD), spektroskopię w podczerwieni (MIR), różnicową kalorymetrię skaningową (DSC) i analizę termogravimetryczną (TGA). Opisał również badanie dostępności farmaceutycznej oraz sposób przeprowadzenia testu stabilności. Poza wspomnianymi technikami, Autor wykorzystał także metodę wysokosprawnej chromatografii ciekłej, opisaną w publikacji nr 1.

W rozdziale „Wyniki przeprowadzonych badań”, Autor opisuje efekty przeprowadzonych doświadczeń. Należy podkreślić, że otrzymane wyniki zostały starannie opracowane i przedstawione za pomocą 17 rycin i 1 tabeli. Autor opisuje otrzymywanie ko-kryształów referencyjnych, analizę termogravimetryczną przetwarzanych materiałów, ocenę ekstrudatów, otrzymywanie ko-kryształów bez dodatku polimeru oraz mechanochemiczną syntezę ko-kryształów metodą HME w obecności wybranych polimerów semikrystalicznych i amorficznych. Autor ponadto opisuje badanie dostępności farmaceutycznej kwasu flufenamowego z ko-kryształu oraz kompozytów kwas flufenamowy:nikotynamid/polimer. W rozdziale „Dyskusja i podsumowanie wyników badań” Autor w jasny i zwięzły sposób interpretuje i analizuje otrzymane wyniki w odniesieniu do założeń pracy i odpowiednich danych literaturowych. Rozdział ósmy stanowi osiem wniosków poprawnie przez Doktoranta sformułowanych, popartych uzyskanymi wynikami. Poza bogatym piśmiennictwem przytaczanym w publikacjach włączonych do cyklu rozprawy, Autor – w rozdziale dziewiątym przytacza 44 właściwie dobrane i aktualne pozycje literaturowe odzwierciedlające stan wiedzy z zakresu tematyki poruszanej w rozprawie.

Podkreślić należy, że praca jest napisana poprawnym językiem, jest zredagowana bardzo starannie oraz stanowi logiczną całość. Tylko nieliczne błędy edytorskie i niezbyt trafne sformułowania: „jest (...) ograniczeniem limitującym (...)”, str. 10; „pik..., scentrowany przy temp.”

(str. 43, str. 44); „towrzeniu” str. 41 świadczą o uważnej korekcie Autora dokonanej podczas pisania rozprawy.

W toku obrony pracy, do dyskusji chciałabym zaproponować następujące zagadnienia:

- cenne byłoby wyjaśnienie w rozdziale 3., czym Autor kierował się w doborze poszczególnych polimerów (semikrystalicznych i amorficznych) w procesie otrzymywania ko-kryształów
- dlaczego Autor, jako płyn akceptorowy zastosował 0,5% roztwór laurylosiarczanu sodu? (str. 22) Niejasne jest także stwierdzenie na str. 48: „Badania dostępności farmaceutycznej w celu określenia profilu uwalniania kwasu flufenamowego (...) prowadzono w 0,5% roztworze laurylosiarczanu (SLS) sodu jako medium dyskryminującym”.
- dlaczego badania stabilności prowadzono tylko w temperaturze  $25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  /  $60 \pm 5\%$  RH przez 12 miesięcy? Wartościowa byłaby także analiza trwałości przeprowadzona testem przyspieszonego starzenia.

Uzyskane przez Doktoranta wyniki badań zostały przedstawione w 2 publikacjach oryginalnych oraz publikacji przeglądowej o sumarycznym współczynniku oddziaływania („*impact factor - IF*”) równym 13,134 pkt. i 120 pkt. MNiSW. We wszystkich pracach mgr Maciej Gajda jest pierwszym autorem, a załączone oświadczenia współautorów o udziale Doktoranta w powstawaniu publikacji potwierdzają Jego znaczący – nie mniejszy niż 70% wkład w planowanie, wykonanie badań oraz opis i analizę uzyskanych danych.

W pracach doświadczalnych wykorzystano modelowe substancje lecznicze, tj. kwas flufenamowy (publikacja nr 1) oraz teofilinę (publikacja nr 2), a jako koformer tworzący ko-kryształ zastosowano nikotynamid. Praca przeglądowa (publikacja nr 3) stanowi przegląd aktualnego stanu wiedzy dotyczącej wykorzystania procesu ekstruzji na gorąco do jednoetapowej, prowadzonej w sposób ciągły syntezy ko-kryształów. Warto nadmienić, że publikacje stanowiące rozprawę doktorską mgr. Macieja Gajdy ukazały się w prestiżowych, uznanych czasopismach z dziedziny nauk farmaceutycznych wydawnictwa *Elsevier*: publikacja nr 1 – w *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (IF = 4,708; MNiSW: 40 pkt.), a publikacje nr 2 i 3 - w *International Journal of Pharmaceutics* (IF(2018) = 4,213; MNiSW: 40 pkt.). We wszystkich pracach, lecz szczególnie w publikacji poglądowej docenić należy niezwykle staranną szatę graficzną przedstawiającą uzyskane wyniki badań, czy zagadnienia związane z przebiegiem procesu ko-krystalizacji. Docenić należy również bardzo obszerny „materiał dodatkowy” (*electronic supplementary information*) dołączony do obu publikacji oryginalnych, dostarczający bardziej szczegółowych informacji związanych z prezentowanymi w pracach wynikami. Ważnym faktem, świadczącym o dojrzałości naukowej mgr. Macieja Gajdy jest również fakt, że w publikacjach nr 2 i nr 3 pełnił rolę autora korespondencyjnego.

Całkowity dorobek Doktoranta obejmuje publikacje o łącznej wartości 26,098 pkt. IF oraz 303 pkt. MNiSW/KBN. Artykuły, których był współautorem były cytowane 92 razy, a indeks *Hirscha* wg bazy *Scopus* wynosi 5 (dane z dnia 16.09.2019 r.). Magister Maciej Gajda jest ponadto współautorem jednego patentu (2017 r.) oraz jednego zgłoszenia patentowego.

Bardzo wysoko oceniam warsztat naukowo-badawczy mgr. Macieja Gajdy oraz tematykę rozprawy wpisującą się w aktualne wyzwania technologii postaci leku. Autor udowodnił, że ko-kryształizacja z wykorzystaniem technologii HME stanowi nowoczesną metodę o potencjalnym zastosowaniu do produkcji ko-kryształów farmaceutycznych. Uzyskane przez Doktoranta wyniki posiadają aspekty poznawcze, jak i praktyczne – o znaczeniu aplikacyjnym. Docenić należy również wysoką sprawność warsztatową Doktoranta, umiejętność interpretacji, przedstawiania i dyskusji wyników oraz korzystania z literatury naukowej stanowiącej przedmiot pracy.

Podsumowując, oceniana rozprawa doktorska mgr. Macieja Gajdy pt. „*Zastosowanie procesu ekstruzji na gorąco w mechanochemicznej syntezie farmaceutycznych ko-kryształów osadzonych w matrycach polimerowych*” stanowi oryginalne i wartościowe opracowanie naukowe, poruszające zaawansowane i nowatorskie zagadnienia technologii farmaceutycznej. Praca spełnia wymogi formalne i 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.*) i na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr. Macieja Gajdy do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy, wysoko oceniając znaczenie podjętej tematyki oraz zastosowaną metodykę wpływającą na jakość przeprowadzonych badań.

4.11.2019.

KIEROWNIK  
Zakładu Farmacji Stosowanej  
*Katarzyna Wiśniewska*  
Prof. dr hab. i. farm. Katarzyna Wiśniewska