



**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, 01.08.2019 r.

**OCENA PRACY DOKTORSKIEJ**

**pt.: „Ocena przydatności dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym  
w projektowaniu stałych postaci leku z bikalutamidem”**

**wykonanej przez mgr Agatę Antosik**

w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku i Biofarmacji

***Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego***

**pod kierunkiem prof. dr. hab. Renaty Jachowicz**

Niska rozpuszczalność substancji czynnych w wodzie jest istotnym i niestety powszechnym problemem napotykanym w technologii farmaceutycznej. Wśród sposobów wykorzystywanych w celu poprawy rozpuszczalności można wyróżnić modyfikacje chemiczne cząsteczek lub modyfikacje fizyczne, tj. mikronizacja, zastosowanie pośredników rozpuszczania czy nośników zwiększających zwilżalność powierzchni cząstek. W celu poprawy rozpuszczalności oraz biodostępności substancji leczniczych opracowuje się także nowoczesne formy leku – stałe rozproszenia, mikro- i nanoemulsje, stałe nanocząstki lipidowe, czy układy samoemulgujące. Uznany sposób zwiększania rozpuszczalności, a tym samym poprawy dostępności farmaceutycznej i biologicznej, jest tworzenie stałych rozprożeń.

Projektowanie stałych rozproszeń jest szczególnie zasadne w przypadku substancji czynnych z II klasy BCS, charakteryzujących się trudną rozpuszczalnością w wodzie i dobrą przenikalnością przez błony biologiczne. Z tego powodu cenne jest podjęcie wielokierunkowych badań mających na celu ocenę możliwości wykorzystania dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym do sporządzania stałych rozproszeń z modelową substancją czynną należącą do II klasy BCS – z bikalutamidem (niesteroidowym antyandrogenem stosowanym w leczeniu nowotworów gruczołu krokowego). Przedmiotem badań prowadzonych przez Panią mgr Agatę Antosik było ponadto porównanie otrzymanych stałych rozproszeń z układami proszkowymi sporządzonymi metodą mielenia oraz wykonanie – z układów o najlepszych właściwościach farmaceutycznych – tabletek i minitabletek.

Rozprawa doktorska mgr Agaty Antosik wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Renaty Jachowicz i dr Joanny Szafraniec - jako promotora pomocniczego stanowi zwarte opracowanie liczące 190 stron - o klasycznym układzie. Obejmuje streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz używanych skrótów i symboli oraz osiem rozdziałów: wstęp, cel i założenia pracy, metody badań, wyniki, omówienie i dyskusję wyników, wnioski, piśmiennictwo oraz spis rycin i tabel. W pracy znajduje się 99 rycin i 43 tabele, które obrazują bardzo obszerne efekty przeprowadzonych przez Doktorantkę badań.

W części teoretycznej Autorka przedstawiła zagadnienia związane z wpływem właściwości substancji pomocniczych na poprawę dostępności farmaceutycznej substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych w wodzie oraz scharakteryzowała metody sporządzania stałych rozproszeń. Szczegółowo opisała ponadto stan wiedzy związanej z opracowywaniem stałych rozproszeń z wykorzystaniem metod w fazie ciekłej (stapianie, metody oparte na odparowaniu rozpuszczalnika) i metody w fazie stałej (mielenie). Przedstawiła ponadto nowoczesną technologię sporządzania stałych rozproszeń z wykorzystaniem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym oraz kryteria wyboru optymalnej metody otrzymywania stałych rozproszeń. Opisane zagadnienia stanowią wartościowe i usystematyzowane źródło informacji, prawidłowo dokumentowane aktualnymi danymi z piśmiennictwa. Podkreślić należy, że literatura omawianych zagadnień jest właściwie dobrana tematycznie i w przeważającej części pochodzi z ostatnich 10 lat.

Zadania badawcze w rozdziale „Cel i założenia pracy” zostały sprecyzowane w sposób klarowny, a Doktorantka dodatkowo wyodrębniła cele szczegółowe, które obejmowały: ocenę właściwości fizykochemicznych bikalutamidu jako modelowej substancji czynnej oraz wytypowanych nośników stałych rozproszeń; opracowanie technologii sporządzania stałych

rozproszeń; porównanie właściwości stałych rozproszeń otrzymanych metodą z zastosowaniem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym i mielenia oraz w odniesieniu do klasycznych mieszanin fizycznych; opracowanie oraz ocenę jakości tabletek i minitabletek sporządzonych z wytypowanych stałych rozproszeń.

Metodykę badań Autorka opisała na 13 stronach rozprawy. Doświadczenia związane z opracowaniem składu i technologii sporządzania poszczególnych formułacji oraz oceną ich jakości zaplanowano w sposób poprawny metodologicznie. W celu zrealizowania postawionych celów badawczych Autorka wykorzystwała szereg różnorodnych, wysoce specjalistycznych technik, m.in. różnicową kalorymetrię skaningową (DSC), badania rentgenograficzne, spektroskopię w podczerwieni (FTIR), czy skaningową mikroskopię elektronową.

Efektom przeprowadzonych przez Doktorantkę badań było uzyskanie bardzo dużej liczby danych. Należy podkreślić, że otrzymane wyniki zostały starannie opracowane i przedstawione za pomocą aż 84 rycin oraz 34 tabel. W opisie sporządzania układów proszkowych (30 z makrogolem; 35 z poloksamerem; 24 z PVP; pkt. 2.1, str. 51) oraz 42 formułacji tabletek i minitabletek (pkt. 2.3, str. 53) wskazane byłoby jednak przedstawienie – choćby skrótowo – składu wspomnianych formułacji. W badaniach szybkości rozpuszczania (pkt. 4.2, str. 57) oraz szybkości uwalniania substancji leczniczej (pkt. 4.3, str. 58) Autorka jako rozpuszczalnika użyła wody z dodatkiem 1% laurylosiarczanu sodu. W celu pogłębienia dyskusji cenne byłoby także przeprowadzenie dodatkowych badań w innych mediach, np. w wodzie oczyszczonej bez dodatku związku powierzchniowo czynnego (szybkość rozpuszczania), czy w 0,1 M HCl (badanie uwalniania).

W rozdziale „Omówienie i dyskusja wyników” Autorka w klarowny sposób interpretuje i analizuje otrzymane wyniki w odniesieniu do założeń pracy i odpowiednich danych literaturowych. Wnioski sformułowane przez Doktorantkę poparte są uzyskanymi wynikami. Praca jest napisana i zredagowana bardzo starannie oraz stanowi logiczną całość.

Bardzo wysoko oceniam tematykę i warsztat naukowo-badawczy mgr Agaty Antosik, a przeprowadzone przez Nią badania wpisują się w problematykę aktualnych wyzwań nowoczesnej technologii farmaceutycznej. Podkreślić także należy nowatorstwo zaprojektowanych badań. Autorka po raz pierwszy udowodniła, że możliwe jest zastosowanie metody z użyciem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym do uzyskania stałych rozproszeń oraz uzyskanie z ich udziałem tabletek charakteryzujących się zwiększoną dostępnością farmaceutyczną bikalutamidu jako modelowej substancji czynnej. Przy wykorzystaniu

metody mielenia, utworzenie formy amorficznej uzyskano jedynie w przypadku zastosowania PVP K-29/32. W badaniach stabilności wykazała ponadto, że największą trwałością charakteryzowały się tabletki sporządzone metodą z użyciem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym z wykorzystaniem makroglu 6000 jako nośnika. Uzyskane wyniki są bardzo obiecujące, niosą ze sobą zarówno aspekty poznawcze, jak i praktyczne – o potencjalnie dużym znaczeniu aplikacyjnym. Docenić należy również wysoką sprawność warsztatową Doktorantki, umiejętność pogłębionej interpretacji i dyskusji wyników oraz korzystania z literatury naukowej stanowiącej przedmiot pracy.

Podsumowując, oceniana rozprawa doktorska mgr Agaty Antosik pt. *„Ocena przydatności dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym w projektowaniu stałych postaci leku z bikalutamidem”* stanowi oryginalne, bardzo wartościowe opracowanie naukowe, poruszające zaawansowane 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 Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego z wnioskiem o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr Agaty Antosik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK  
Zakładu Farmacji Stosowanej  
  
Prof. dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka