



**dr hab. Bożena Karolewicz**  
Katedra i zakład Technologii Postaci leku  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
ul. Borowska 211a; 50-556 Wrocław  
tel. (71) 784 03 24, faks (71) 784 03 17  
bozena.karolewicz@umed.wroc.pl

Wrocław, 28 sierpnia 2019 r.

**OCENA**  
**rozprawy doktorskiej mgr farm. Agaty Antosik**

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

**wykonanej pod kierunkiem naukowym promotora prof. dr hab. Renaty Jachowicz – Kierownika Katedry i Zakładu Technologii Postaci leku i Biofarmacji Wydziału Farmaceutycznego CMUJ i promotora pomocniczego dr Joanny Szafraniec – Adiunkta w tejże Katedrze**

**Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej rozprawie**

Projektowanie stałych rozproszeń jest obecnie uważane za jedno z najbardziej skutecznych rozwiązań problemu niskiej biodostępności słabo rozpuszczalnych w wodzie substancji czynnych. Pomimo wskazywanych w piśmiennictwie problemów związanych ze stabilnością stałych rozproszeń i skalowalnością procesu ich otrzymywania, dzięki badaniom naukowym i przemysłowym wprowadzane są nowe technologie ich wytwarzania, eliminujące wskazywane niekorzystne cechy dotychczas prowadzonych procesów wytwarzania, tj. np. użycie rozpuszczalników organicznych, niska wydajność, wysoka temperatura, wieloetapowość, wysoki koszt itp. Wykorzystanie technologii płynów nadkrytycznych dzięki unikalnym właściwościom zastosowanego rozpuszczalnika i możliwości optymalizacji warunków prowadzenia procesu, poprzez niewielkie zmiany temperatury i ciśnienia roboczego, zwraca uwagę przemysłu farmaceutycznego i jest uważane za innowacyjny i obiecujący sposób projektowania formułacji i/lub poprawy ich właściwości t.j. rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania substancji czynnej.

W tym kontekście mgr farm. Anna Antosik, w swojej rozprawie na stopień doktora nauk farmaceutycznych, zajęła się oceną przydatności dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym w projektowaniu stałych postaci leku z trudno rozpuszczalnym bikalutamidem w postaci stałych rozproszeń. Jest to niewątpliwie zagadnienie naukowe istotne w kontekście aktualnych dyskusji na temat rozwoju technologii otrzymywania stałych rozproszeń przyjaznych dla środowiska,

dotatkowo skupiających się na kontroli właściwości fizykochemicznych, strukturalnych i morfologicznych inkorporowanych w nośniku cząstek substancji czynnej.

### **Metodyka badawcza (założenia, cel, metody)**

Celem głównym recenzowanej pracy była „ocena przydatności (...) metody z zastosowaniem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym do poprawy dostępności farmaceutycznej bikalutamidu, substancji należącej do II klasy BCS”. Cel główny rozprawy uwzględniał realizację sześciu celi szczegółowych obejmujących:

- ocenę właściwości fizykochemicznych bikalutamidu i 3 nośników polimerowych: Makrogołu 6000, Poloxameru 407 i PVP K-29/32 w aspekcie ich przydatności do sporządzania stałych rozproszeń lek-nośnik,
- opracowanie technologii wytwarzania stałych rozproszeń bikalutamid-polimer z zastosowaniem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym i ocenę wpływu zadanych parametrów na właściwości substancji czynnej w formulacji,
- porównanie właściwości stałych rozproszeń otrzymanych z zastosowaniem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym z uzyskanymi metodą mielenia i mieszaninami fizycznymi,
- opracowanie stałych postaci leku tj. tabletek i minitabletek ze stałymi rozproszeniami otrzymanymi z zastosowaniem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym i metodą mielenia,
- ocenę wpływu procesu tabletkowania na właściwości poddawanych kompresji mas tabletkowych zawierających kompozycję stałych rozproszeń,
- ocenę właściwości opracowanych stałych postaci leku uwzględniającą ich cechy mechaniczne, dostępność farmaceutyczną substancji oraz badania stabilności.

W metodyce prac doświadczalnych Doktorantka wyodrębniła 3 etapy prac doświadczalnych, w tym etap preformulacyjny, formulacyjny i analityczny. W pracy do oceny składowych i stałych rozproszeń wykorzystano nowoczesne techniki analityczne, w tym: skaningową mikroskopię elektronową, dyfrakcję laserową, różnicową kalorymetrię skaningową, rentgenowską dyfraktometrię proszkową, spektroskopię w podczerwieni z transformacją Fouriera. W ocenie rozpuszczalności substancji i szybkości rozpuszczania substancji ze stałych rozproszeń z polimerem czy mieszanin fizycznych, ilościowe oznaczenia substancji wykonano z zastosowaniem spektrofotometrii UV-Vis. W części formulacyjnej prac zgodnie z monografią FP XI wykonano dla mas tabletkowych badanie gęstości nasypowej i

gęstości po ubiciu oraz badanie kąta usypu, następnie ocenie poddano właściwości otrzymanych tabletek i minitabletek tj.: jednolitość masy pojedynczych tabletek, odporność na zgniatanie, grubość, czas rozpadu, kąt zwilżania oraz przeprowadzono badanie dostępności farmaceutycznej bikalutamidu z tabletek i minitabletek, odpowiednio również po 6-miesięcznym okresie przechowywania w warunkach 25°C/60% RH oraz 40°C/75% RH w testach stabilności.

Zastosowane metody zostały starannie dobrane, zapewniając poprawną realizację i ocenę zakładanych celów.

### **Struktura rozprawy**

Praca obejmuje ogółem 190 stron włączając materiał graficzny i rozdział IX, stanowiący podsumowanie dorobku publikacyjnego Doktorantki. Rozprawa zawiera spis treści, streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów i symboli, oraz 9 rozdziałów, w tym I rozdział obejmujący 32-stronicowe teoretyczne wprowadzenie do zagadnień przedstawionych w części badawczej (16,8% całości). Kolejno rozdziały II-VIII opisują: cel i założenia pracy, metodykę, wyniki badań (w sumie 94 strony, 49,5% całości), omówienie i dyskusję wyników (20 stron, 10,5% całości), wnioski, piśmiennictwo, spis rycin i tabel oraz wspomniany dorobek publikacyjny Doktorantki. Zaprezentowany materiał został zilustrowany 99 rycinami oraz 43 tabelami.

### **Wykorzystane piśmiennictwo**

Autorka przytoczyła ogółem 148 pozycji piśmiennictwa, które obejmują w publikacje naukowe (ponad 95% cytowanego w pracy piśmiennictwa), publikacje książkowe (4 pozycje), doniesienia konferencyjne (2 pozycje) odzwierciedlające na dzień dzisiejszy stan wiedzy z zakresu poruszanego w dysertacji zagadnienia. W części teoretycznej Doktorantka przeprowadziła gruntowną analizę źródeł, przytaczając 120 pozycji piśmiennictwa. Publikacje dotyczące podejmowanej tematyki wydane po roku 2010 stanowią około 50% (70 pozycji piśmiennictwa) całości piśmiennictwa, co przy dynamice regulacji i obiegu wiedzy w nauce z obszaru technologii postaci leku jest w pełni zadowalającym wskaźnikiem.

### **Szczegółowa ocena merytoryczna poszczególnych części rozprawy**

Rozdział I. stanowiący wstęp do recenzowanej dysertacji doktorskiej zawiera wszystkie istotne dla rozprawy elementy, co wprowadza czytającego w zagadnienie i pozwala zapoznać z motywami pracy i genezą podjętego tematu. Kolejno, podrozdziały teoretyczne 1, 2, i 3

liczące odpowiednio 8, 19 i 5 stron, rozwijają i opisują: pierwszy – klasyfikację i sposoby poprawy szybkości rozpuszczania i rozpuszczalności substancji czynnych, wpływ właściwości substancji pomocniczych na poprawę dostępności trudno rozpuszczalnych substancji czynnych charakteryzując szczegółowo cechy fizyczne wyodrębnionych czterech generacji stałych rozproszeń, drugi z kolei podrozdział – omawia metody sporządzania stałych rozproszeń oparte na stapianiu, zastosowaniu rozpuszczalników czy wykorzystaniu energii mechanicznej, trzeci, ostatni podrozdział – identyfikuje i opisuje czynniki kluczowe dla wyboru metody sporządzania stałych rozproszeń tj. właściwości fizykochemiczne APIs, nośników polimerowych, możliwości prowadzenia procesu w skali laboratoryjnej i jej przeniesienia, ważne dla planowania prac preformulacyjnych i w efekcie istotne dla finalnych właściwości otrzymanego stałego rozproszenia oraz kolejno projektowanej z jego udziałem postaci leku.

W rozdziale II Doktorantka na podstawie założeń opisuje uzasadnienie wyboru problemu badawczego, wskazując na główny cel badawczy, osiąganym poprzez realizację 6 celów szczegółowych.

W następnych rozdziałach III i IV, zostały scharakteryzowane odpowiednio cele metody badań i wyniki badań. Rozdział IV w sposób czytelny przedstawia zebrane dane badawcze w formie tabel i rycin oraz je charakteryzuje.

Rozdział V „Omówienie i dyskusja wyników” zawiera autorskie podsumowanie badań wraz z odniesieniami do bieżącego piśmiennictwa światowego. Doktorantka w tej części podjęła dyskusję naukową wraz ze wskazaniem korzyści wynikających z zastosowania proponowanej technologii w rozwoju stałych doustnych postaci leku, w szczególności wynikających z eliminacji rozpuszczalników organicznych, łatwości zwiększania skali, ograniczania kosztów, przy istotnym zmniejszeniu stopnia krystaliczności bikalutamidu i poprawie dostępności farmaceutycznej substancji z uzyskanych stałych rozproszeń jako składowych finalnej postaci leku. Na podkreślenie zasługuje opracowanie przez Doktorantkę postaci leku ze stałym rozproszeniem i ocena właściwości fizykochemicznych substancji w postaci leku w testach stabilności, co wskazuje na dojrzałość naukową Autorki i kompleksowe podejście do tematu, skutkujące w efekcie rozwiązaniem problemu badawczego.

Rozdział VI zawiera 7 wniosków wyprowadzonych z zebranego i przeanalizowanego materiału badawczego, z czego 4 stanowią podsumowanie właściwości fizykochemicznych i oceny przydatności technologii z użyciem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym do otrzymywania stałych rozproszeń z bikalutamidem, substancji z II klasy BCS oraz 3 wnioski odnoszące się do projektowania postaci leku z otrzymanymi stałymi rozproszeniami tj. wpływu procesu prasowania na formę fizyczną substancji czynnej, właściwości farmaceutyczne

uzyskanych tabletek i wpływ warunków przechowywania na zmiany właściwości fizycznych i dostępności farmaceutycznej substancji czynnej w badaniach stabilności.

Po lekturze rozprawy, w mojej ocenie cel główny został osiągnięty, a założenia rozprawy rozstrzygnięte przez Doktorantkę.

### **Język i formalna strona rozprawy**

Od strony językowej i formalnej wysoko oceniam przedłożoną dysertację doktorską. Staranność redakcyjna i poprawność stosowania zasad dla odsyłaczy bibliograficznych nie budzi moich zastrzeżeń. Znaleziono nieliczne usterki ~~ezy~~ językowe (niefortunne sformułowanie „w becce ekstrudera” zamiast w cylindrze str. 23, np. „widmo było sczytywane” zamiast rejestrowane str. 55, np. „gęstości nasypowej, nasypowej” str. 55, np. „zanczyć” str. 159, np. „biklautamidu” str. 161) wskazują na uważną i wielokrotną korektę autorską.

### **Inne osiągnięcia Doktorantki:**

- całkowita liczba publikacji w czasopismach z Listy Filadelfijskiej ze współczynnikiem wpływu: 8 (w tym 3 związane z tematyką rozprawy) – IF = 20,722; punktacja MNiSW = 150,
- publikacje bez współczynnika oddziaływania: 2 (w tym 1 związana z tematyką rozprawy) – punktacja MNiSW = 11 pkt.,
- prezentacje konferencyjne 22 ( w tym 14 związanych z tematyka rozprawy),
- udział w projektach badawczych 4 (w tym w 2 kierownik projektu).

Biorąc pod uwagę wysoką jakość merytoryczną pracy i nieliczne błędy edytorskie chciałabym przedstawić do dyskusji w toku obrony następujące zagadnienia:

- czy Doktorantka w toku badań analizowała zawartość bikalutamidu w stałych rozproszeniach lek-polimer uzyskanych w procesie z użyciem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym?
- czy analiza rozproszeń lek-polimer z wykorzystaniem metody dyfraktometrii rentgenowskiej była wykonywana ilościowo, bo nie wspomniano o tym w opisie metody, a intensywność rejestrowanych refleksów zależy od ilości analizowanej próbki?
- czy Doktorantka w toku badań określiła wydajność procesu otrzymywania stałych rozproszeń bikalutamid-polimer z użyciem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym?

Wymienione do dyskusji kwestie w żaden sposób nie umniejszają wartości naukowej przedstawionej do oceny dysertacji, a jedynie stanowią „wartość dodaną” w badaniach nad projektowaniem i oceną uzyskanych stałych rozproszeń lek-nośnik.

### **Wnioski i konkluzja końcowa**

Do najważniejszych walorów recenzowanej rozprawy zaliczam:

- istotność i aktualność wybranej tematyki, w tym wypełnienie luki poznawczej w podjętym zagadnieniu wykorzystania technologii z użyciem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym w projektowaniu stałych postaci leku z trudno rozpuszczalnymi substancjami czynnymi,
- zaproponowanie składu stałych rozproszeń bikalutamid-nośnik polimerowy,
- dobór optymalnych parametrów procesu sporządzania stałych rozproszeń z wykorzystaniem technologii z użyciem dwutlenku węgla w stanie nadkrytycznym,
- analizę właściwości fizykochemicznych stałych rozproszeń w odniesieniu do formulacji sporządzonych metodą mielenia i mieszanin fizycznych,
- opracowanie stałych postaci leku tj. tabletek i minitabletek z uzyskanymi stałymi rozproszeniami i kompleksową ocenę ich właściwości bezpośrednio po kompresji i w testach stabilności,
- sformułowanie wniosków odnośnie przydatności zastosowanej metody technologicznej w projektowaniu stałych postaci leku ze stałymi rozproszeniami bikalutamid-nośnik polimerowy, ze wskazaniem formulacji o najbardziej optymalnych właściwościach.

Reasumując oceniana rozprawa doktorska mgr farm. Agaty Antosik stanowi oryginalne opracowanie naukowe, poruszające zagadnienia zastosowania innowacyjnej jednoetapowej technologii płynów w stanie nadkrytycznym do poprawy dostępności farmaceutycznej trudno rozpuszczalnych substancji czynnych z formulacji stałych rozproszeń lek-nośnik oraz stałych postaci leku otrzymanych z ich udziałem. Analizowane w dysertacji problemy badawcze są istotne i aktualne. Na podkreślenie zasługuje znaczenie uzyskanych wyników badań dla rozwoju prac badawczych ukierunkowanych na rozwój stałych postaci leku z bikalutamidem o korzystniejszych właściwościach farmaceutycznych i dla rozwiązywania problemów technologicznych otrzymywania stałych rozproszeń z substancjami z II klasy wg BCS, jako składowej stałych doustnych postaci leku. W mojej opinii praca wychodzi naprzeciw stawianym oczekiwaniom, iż technologie płynów nadkrytycznych będą stanowić podstawę opracowania i komercjalizacji nowych rozwiązań dla trudno rozpuszczalnych w wodzie

substancji czynnych w postaci opracowanych stałych rozproszeń.

Przedstawiona rozprawa spełnia wymagania 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.) stawiane rozprawom doktorskim. W związku z powyższym wnioskuję do Rady Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie mgr Agaty Antosik do dalszych etapów postępowania w celu nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

**Jednocześnie korzystając z przysługującego recenzentowi prawa wnioskuję do Rady Wydziału Farmaceutycznego CMUJ o wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej.**

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
KATEDRA I ZAKŁAD  
TECHNOLOGII POSTACI LEKU  
*Bożena Karolewicz*  
dr hab. Bożena Karolewicz