



dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni
Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211a; 50-556 Wrocław
tel. (71) 784 03 24
bozena.karolewicz@umw.edu.pl

Wrocław, 7 czerwca 2022 r.

OCENA
rozprawy doktorskiej mgr Adrianny Dadej

pt. „Zastosowanie mezoporowatych krzemionek jako nośników trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych”.

**wykonanej pod kierunkiem naukowym promotora prof. dr hab. Anny Jelińskiej – w
Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu**

Dla opracowania postaci leku z substancjami leczniczymi z II klasy według BCS kluczowa jest poprawa ich rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania, możliwa do uzyskania na drodze modyfikacji chemicznej samych cząstek API poprzez tworzenie m.in.: soli, kokryształów, kompleksowanie oraz na drodze modyfikacji fizycznych, obejmujących m. in.: mikronizację, amorfizację, tworzenie miceli, sporządzanie mikro- i nanoemulsji, liposomów, nanozawiesin, nanocząstek lipidowych, stałych rozproszeń, adsorpcję substancji na nośnikach, w tym np. nanomateriałach o uporządkowanej strukturze tj. materiały mezoporowate. W opracowywaniu docelowych nośników substancji wykorzystujących mezoporowate nośniki istotny jest wybór metody inkorporacji API w porach materiału, co dalej determinuje wydajność procesu i w efekcie sposób uwalniania substancji z projektowanej postaci. Biorąc pod uwagę, iż substancje czynne zaliczane do II klasy wg BCS stanowią dominującą grupę wśród dostępnych API, istnieje bieżąca potrzeba opracowywania nowoczesnych postaci leku dla ich podania i uzyskania zwiększonej biodostępności podawanego leku, co nie pozostaje bez wpływu na skuteczność zastosowanej terapii. W tym kontekście podjęte przez Doktorantkę założenie opracowania biokompatybilnego nośnika opartego na mezoporowatej krzemionce SBA-15 dla modelowych substancji z grupy NLPZ wpisuje się w nurt poszukiwania nowych rozwiązań dla podania trudno rozpuszczalnych API.

W zaprezentowanym w rozprawie 5 cyklu spójnych tematycznie publikacji (1 przeglądowej i 4 oryginalnych) Doktorantka, w realizacji celu wskazuje etapy jego wypełnienia

obejmujące:

- syntezę modyfikowanych grupami 3-aminopiryrolowymi materiałów krzemionkowych SBA-15,
- opracowanie metody adsorpcji API na otrzymanych materiałach mezoporowatych,
- porównanie wydajności różnych metod inkorporacji API w materiale mezoporowatym wraz z oceną postaci fizycznej substancji,
- ocenę szybkości uwalniania inkorporowanej API z otrzymanych materiałów i jej porównanie do szybkości rozpuszczania postaci krystalicznych substancji,
- ocenę cytotoksyczności mezoporowatych materiałów z wykorzystaniem modelu komórkowego Caco-2.

Biorąc pod uwagę założenia i cel, jakie postawiła sobie Doktorantka, należy uznać, iż w przedstawionej do oceny rozprawie, zostały one zrealizowane w pełni.

Pierwsza praca przeglądowa z cyklu przedstawionego do oceny stanowi wprowadzenie do tematyki syntezy i modyfikacji powierzchni mezoporowatych krzemionek jako potencjalnych nośników inkorporowanych substancji czynnych, które często pozostają w materiale porowatym w stanie amorficznym.

W publikacji 2. z cyklu mgr Adrianna Dadej oceniała zdolności adsorpcyjne funkcjonalizowanego w różnym stopniu grupami 3-aminopiryrolowymi mezoporowatego materiału SBA-15, w którym inkorporowała modelowy lek z grupy NLPZ, sulindak. Doktorantka w badaniach wykazała różnicę pomiędzy niemodyfikowanymi i modyfikowanymi materiałami SBA-15, wskazując na różnice w pojemności adsorpcyjnej dla sulindaku materiałów modyfikowanych w zależności od zawartości grup 3-aminopiryrolowych, właściwości wynikających bezpośrednio ze stosunku molowego reagentów tj. (3 aminopropyl)trietoksyilanu do SBA-15 w procesie syntezy.

W kolejnej 3 publikacji doświadczalnej Doktorantka kontynuowała badania dotyczące oceny szybkości rozpuszczania sulindaku inkorporowanego w modyfikowanym mezoporowatym nośniku w różnym pH, analizując zaawansowanymi metodami XRD, DSC i ¹H-NMR jego właściwości fizyko-chemiczne i potwierdzając amorficzną postać substancji w porowatym materiale oraz korzystną 90% adsorpcję sulindaku w porach krzemionki. Ważną część pracy stanowiły badania uwalniania substancji z porowatych materiałów w mediach o różnych wartościach pH w porównaniu do rozpuszczania krystalicznej API, co pozwala na dalsze wnioskowanie odnośnie projektowania nośników dla sulindaku na bazie porowatych krzemionek.

W kolejnej publikacji 4. mgr Adrianna Dadej analizowała właściwości

modyfikowanego materiału SABA-15 jako potencjalnego nośnika dla kolejnej substancji z grupy NLPZ lornoksykamu. W pracy istotne było zastosowanie porównanie wydajności inkorporacji, w tym zlokalizowania substancji w materiale, po przeprowadzeniu procesu adsorpcji API z roztworu podczas mieszania w stosunku do metody odparowania rozpuszczalnika, wskazując na metodę adsorpcji z roztworu jako bardziej odpowiednią dla inkorporacji API. W pracy doktorantka podobnie jak w publikacji 3. Oceniała uwalnianie substancji z nośników do mediów o różnym pH, wskazując na poprawę szybkości rozpuszczania lornoksykamu z nośników w stosunku do postaci krystalicznej substancji.

W publikacji 5. z cyklu Doktorantka prowadziła badania nad oceną potencjału modyfikowanej krzemionki jako nośnika dla niesteroidowego leku przeciwzapalnego fenylbutazonu. Analogicznie, jak w publikacji 3 i 4 z cyklu kontynuowała ocenę fizykochemiczną nośnika z inkorporowaną API, potwierdzając amorficzny charakter fenylbutazonu w badanym materiale. Podobnie, jak w przypadku sulindaku, lornoksykamu inkorporowanych w modyfikowanym mezoporowatym nośniku, w przypadku fenylbutoznu szybkość rozpuszczania substancji również uległa znaczącej poprawie w porównaniu do jej formy krystalicznej.

Na uwagę w prowadzonych badaniach zasługuje wykorzystanie przez Doktorantkę zaawansowanej metodologii badań analitycznych. W pracy do oceny materiałów wykorzystano nowoczesne techniki analityczne, w tym: niskotemperaturową sorpcję azotu, analizę elementarną, skaningową i transmisyjną mikroskopię elektronową, różnicową kalorymetrię skaningową, analizę termogravimetryczną, rentgenowską dyfraktometrię proszkową, spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego, spektrofotometrię UV-Vis. Istotna w pracy jest również prowadzona w każdym przypadku ocena cytotoksyczności otrzymanych nośników z inkorporowaną substancją czynną na komórkach.

Doktorantka przedstawiła 7 wniosków końcowych, które wyczerpują wskazane założenia i cel rozprawy. Przedstawione przez Doktorantkę wnioski podsumowują wyniki badań wskazując na korzystną funkcjonalizację mezoporowatej krzemionki SBA-15, na wybór najbardziej optymalnej metody inkorporacji substancji w porach nośnika, i są potwierdzeniem założeń, iż można rozpatrywać opracowane materiały jako potencjalne nośniki dla poprawy szybkości rozpuszczania trudno rozpuszczalnych modelowych substancji z grupy NLPZ po ich inkorporowaniu w porach tych modyfikowanych mezoporowatych materiałów.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki badań zostały przedstawione w 4 publikacjach oryginalnych z zakresu nauk farmaceutycznych oraz 1 pracy przeglądowej o sumarycznym współczynniku wpływu *Impact Factor* z cyklu równym 14,813 (punktacja MNiSW 430 pkt.).

W przedstawionych do cyklu 5 pracach mgr Adrianna Dadej jest pierwszym autorem, a w 4 pracach autorem korespondencyjnym, co potwierdzają załączone oświadczenia współautorów o udziale Doktorantki w powstawaniu tych publikacji, wskazując na Jej znaczący wkład w planowanie, wykonanie badań, w tym opracowanie i walidację metod analitycznych, opis i interpretację otrzymanych danych doświadczalnych oraz redagowanie manuskryptu. Oceniany wkład pracy mgr Adrianny Dadej w pracach wynosił od 60-90%, co stanowi istotne osiągnięcie w publikacjach wieloautorских.

Chciałabym podkreślić, iż do najważniejszych walorów recenzowanej rozprawy zaliczam:

- istotność i aktualność wybranej tematyki, w tym pogłębienie dotychczasowej wiedzy nt. potencjału wykorzystania materiałów mezoporowatych o kontrolowanej strukturze do opracowywania nośników dla substancji trudno rozpuszczalnych,
- sposób modyfikacji powierzchni mezoporowatej krzemionki SBA-15 uzyskując materiał funkcjonalizowany grupami 3-aminopiryrolowymi, korzystnie o zmniejszonej powierzchni właściwej, średnicy porów oraz ich objętości w stosunku do materiału niemodyfikowanego, zapewniającej adsorpcję substancji w porach nośnika, z niewielkim udziałem adsorpcji API na powierzchni materiału,
- porównanie metod adsorpcji substancji i wskazanie najbardziej optymalnej metody inkorporacji lornoksykamu, zapewniając adsorpcję substancji w mezoporach w formie amorficznej,
- uzyskanie poprawy rozpuszczalności inkorporowanych w modyfikowanych materiałach modelowych substancji z grupy NLPZ w porównaniu do krystalicznych APIs,
- analizę przebiegu procesu uwalniania modelowych substancji z grupy NLPZ w mediach akceptorowych o różnym pH, co jest istotne dla projektowania modyfikowanych postaci leku, uwalniających substancję w sposób np. przedłużony, czy opóźniony.

Biorąc pod uwagę wysoką jakość merytoryczną i kompleksowe podejście do planowania eksperymentu chciałabym z ciekawości badacza zapytać Doktorantkę o kwestię:

- stabilności amorficznej formy substancji w materiale. Czy oceniała Pani stabilność inkorporowanych substancji w formie amorficznej w materiale porowatym lub czy znane są Pani doniesienia odnośnie takiej oceny w dostępnym piśmiennictwie?

Podsumowując zaprezentowany w dysertacji problem naukowy, warsztat badawczy i

analiza wyników stanowią o wysokiej wartości poznawczej i porządkującej dostępną wiedzę z obszaru syntezy i modyfikacji materiałów porowatych jako potencjalnych nośników substancji czynnych. W mojej opinii praca wychodzi naprzeciw stawianym oczekiwaniom, iż prowadzone prace naukowe pozwolą na większe zrozumienie możliwości i mechanizmów inkorporacji substancji w materiałach porowatych o rozmiarach porów rzędu 2-50 nm oraz docelowo na wybór najbardziej korzystnej modyfikacji powierzchni z punktu widzenia wielkości adsorpcji i formy substancji w materiale, co przełoży się na dalsze projektowanie nośników o korzystnych właściwościach farmaceutycznych i o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa w warunkach *in vivo*.

Podsumowując oceniana rozprawa doktorska mgr Adrianny Dadej pt. „Zastosowanie mezoporowatych krzemionek jako nośników trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych” stanowi oryginalne opracowanie naukowe, poruszające zagadnienia opracowania nowych nośników dla substancji czynnych, wnosząc wiedzę do metod modyfikacji powierzchni materiałów porowatych i projektowania nośników pozwalających na uzyskanie modyfikowanego sposobu uwalniania API, w tym zależnego od pH, co Doktorantka wykazała w dysertacji. Rozwiązywane problemy badawcze są innowacyjne i aktualne. 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 Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Adrianny Dadej do dalszych etapów postępowania w celu nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
TECHNOLOGII POSTACI LEKU
Kierownik
dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni