

Prof. dr hab. Marian Paluch

30.05.2025, Chorzów

Instytut Fizyki im. A. Chełkowskiego
Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych
Uniwersytet Śląski w Katowicach
ul. 75 Pułku Piechoty 1A, 41-500 Chorzów

Recenzja pracy doktorskiej Pana mgra farm. Kamila Wdowiaka pt.:

„Amorficzne rozproszenia polifenoli stabilizowane polimerami jako droga do poprawy
właściwości fizykochemicznych i biologicznych”

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska Pana mgra farm. Kamila Wdowiaka została przygotowana pod kierunkiem prof. dr hab. n. farm. Judyty Cieleckiej-Piontek w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji i Biomateriałów Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Praca ma formę zbioru pięciu tematycznie spójnych, wieloautorskich oryginalnych publikacji, opublikowanych w latach 2023–2024 w renomowanych międzynarodowych czasopismach naukowych z zakresu farmacji. Trzy artykuły ukazały się w czasopiśmie *Pharmaceutics* (IF=4.9), natomiast dwa pozostałe w *International Journal of Molecular Sciences* (IF=4.9) oraz w *Molecules* (IF=4.2). Wszystkie są efektem realizacji grantu badawczego OPUS, w którym doktorant był wykonawcą. We wszystkich pięciu artykułach Doktorant jest pierwszym autorem, a z dołączonych oświadczeń wynika jednoznacznie, że jego wkład był dominujący. Oprócz kopii wspomnianych publikacji dołączony jest także przewodnik, co stanowi jako całość rozprawę doktorską. Przewodnik zawiera szczegółową analizę zaprezentowanych osiągnięć badawczych, poprzedzoną zwięzłym, lecz wyjątkowo treściwym i przejrzystym wprowadzeniem do przedmiotu badań, a także klarownym przedstawieniem założeń oraz celu pracy. Zwieńczeniem przewodnika jest bardzo dobre, syntetyczne podsumowanie, które w klarowny sposób porządkuje najważniejsze wnioski płynące z pracy. Całość została oparta na

solidnych podstawach literaturowych, obejmujących 74 starannie dobrane, aktualne i merytorycznie trafne pozycje bibliograficzne.

Praca doktorska Pana mgr farm. Kamila Wdowiaka ma charakter eksperymentalny, a jej przedmiotem jest projektowanie i charakterystyka amorficznych stałych rozproszeń polimerowych i polimerowo-fosfolipidowych wybranych związków pochodzenia roślinnego, ze szczególnym uwzględnieniem substancji z grupy polifenoli o udokumentowanym działaniu prozdrowotnym, tj.: kurkuminie, hesperetynie oraz piperynie.

Podstawą podjętych badań była hipoteza zakładająca, że uzyskanie amorficznych postaci badanych związków pozwoli na istotną poprawę ich właściwości biofarmaceutycznych i biologicznych, w szczególności rozpuszczalności, szybkości rozpuszczania, przenikalności przez bariery biologiczne oraz aktywności biologicznej, ocenianej m.in. na poziomie właściwości antyoksydacyjnych i zdolności hamowania enzymu butyrylocholinoesterazy.

Celem pracy było nie tylko opracowanie amorficznych stałych rozproszeń, ale również ich wszechstronna ocena. Otrzymane układy zostały poddane szczegółowej analizie z zastosowaniem zaawansowanych technik fizykochemicznych, takich jak dyfrakcja rentgenowska (XRPD), spektroskopia FT-IR oraz różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC).

Należy podkreślić, że praca wyróżnia się nie tylko trafnością doboru problematyki badawczej, ale także wysokim poziomem metodycznym i aplikacyjnym. Szczególnie godne uwagi jest zastosowanie metod bezrozpuszczalnikowych, z naciskiem na technologię ekstruzji na gorąco, co umożliwia łatwe przeskalowanie uzyskanych układów do warunków przemysłowych. Jest to aspekt o istotnym znaczeniu praktycznym, który świadczy o dojrzałości koncepcji badawczej oraz jej potencjale wdrożeniowym.

Ponieważ najważniejszą częścią dysertacji są dołączone publikacje, dlatego obowiązkiem recenzenta jest ocena przedstawionych w nich wyników z uwzględnieniem komentarza własnego Doktoranta, który został zawarty w przewodniku.

W pierwszej publikacji pt.: *“Amorphous System of Hesperetin and Piperine—Improvement of Apparent Solubility, Permeability and Biological Activities”* przedstawiono kompleksowe badania nad amorficznymi układami hesperetyny i piperyny otrzymanymi metodą mielenia kulowego z wykorzystaniem polimerowego nośnika VA64. Głównym celem

było zwiększenie rozpuszczalności i przenikalności obu substancji, które wykazują bardzo niską biodostępność w swojej naturalnej, krystalicznej formie. Przeprowadzone badania potwierdziły, że amorfizacja znacząco poprawia parametry biofarmaceutyczne – rozpuszczalność hesperetyny zwiększyła się 245-krotnie, a piperyny 183-krotnie. Dodatkowo, znacząco wzrosła przenikalność przez barierę jelitową i barierę krew-mózg. Wartością dodaną pracy jest ocena aktywności biologicznej badanych układów, ze szczególnym uwzględnieniem ich potencjału antyoksydacyjnego oraz właściwości neuroprotekcyjnych. Wykazano, że amorfizacja, prowadząca do zwiększenia rozpuszczalności, pozytywnie wpływała na ich aktywność biologiczną. W komentarzu do publikacji dotyczącym pomiarów kalorymetrycznych, zamieszczonym w przewodniku, znalazło się nieprecyzyjne sformułowanie, które może prowadzić do nieporozumień interpretacyjnych. Dotyczy ono następującego fragmentu: „*W drugim cyklu ogrzewania krystalicznych związków zauważono przejście szkliste dla formy amorficznej dla hesperetyny przy 76,8°C oraz dla piperyny przy 53,9°C.*” Należy podkreślić, że przejście szkliste jest charakterystyczne wyłącznie dla substancji znajdujących się w stanie amorficznym i nie może być zaobserwowane w odniesieniu do związków krystalicznych, jak sugeruje przytoczone zdanie.

Natomiast w drugiej publikacji zatytułowanej: „*Hot-Melt Extrusion as an Effective Technique for Improving the Apparent Solubility and Biological Activities of Curcumin and Piperine*” zastosowano metodę wytłaczania na gorąco (HME) do otrzymania układów amorficznych złożonych z kurkuminy, piperyny oraz polimeru PVP VA64. Wybór tej technologii jest bardzo trafny – HME jest metodą bezrozpuszczalnikową, przyjazną środowisku i szeroko stosowaną w przemyśle farmaceutycznym. W tych układach również wykazano ogromny wzrost rozpuszczalności, ponieważ odnotowano 9496-krotną poprawę rozpuszczalności dla kurkuminy a 161-krotną poprawę dla piperyny w odniesieniu do form krystalicznych. To samo tyczy się poprawy przenikalności przez barierę jelitową i barierę krew-mózg. W obu przypadkach uzyskano ogromny wzrost przenikalności.

W kolejnej publikacji, pt.: „*Sweeteners Show a Plasticizing Effect on PVP K30—A Solution for the Hot-Melt Extrusion of Fixed-Dose Amorphous Curcumin-Hesperetin Solid Dispersions*” Doktorant skupił się na roli substancji słodzących (erytrytolu, ksylitolu i sorbitolu) jako plastyfikatorów umożliwiających zastosowanie PVP K30 w ekstruzji na gorąco. Wykazano w niej, że alkohole cukrowe skutecznie obniżają temperaturę przejścia szklistego (T_g) polimeru, co umożliwia przeprowadzenie procesu w niższej temperaturze,

minimalizując ryzyko degradacji substancji aktywnych. Szczególnie interesujące są wyniki badań pokazujące, że nawet erytrytol – mający wysoką tendencję do rekrytalizacji – zachowuje stabilność amorficzną w obecności odpowiednio dobranego nośnika polimerowego. Otrzymane czteroskładnikowe układy (polimer–plastifikator–kurkumina–hesperetyna) wykazały wysoką efektywność pod względem poprawy rozpuszczalności i przenikalności obu związków, zarówno w warunkach przewodu pokarmowego, jak i w symulowanym modelu bariery krew–mózg (PAMPA).

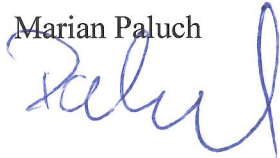
Z kolei czwarta publikacja, pt.: *„Amorphous Polymer–Phospholipid Solid Dispersions for the Co-Delivery of Curcumin and Piperine Prepared via Hot-Melt Extrusion”* stanowi naturalne rozszerzenie wcześniejszych badań, w których Doktorant eksploruje potencjał fosfolipidów jako komponentów amorficznych matryc polimerowych. Opracowano nowe układy zawierające kurkuminę i piperynę, w których fosfolipidy pełnią funkcję zarówno bioaktywnego komponentu, jak i plastifikatora. Doktorant zmierzył się z typowymi wyzwaniami technologicznymi związanymi z wykorzystaniem fosfolipidów (lepkość, tłusta konsystencja, agregacja) i zaproponował rozwiązanie polegające na włączeniu dodatkowego plastifikatora (ksylitolu) w celu optymalizacji właściwości przetwórczych. Analizy fizykochemiczne (XRPD, DSC) jednoznacznie potwierdziły amorficzny charakter otrzymanych formułacji oraz ich jednorodność, a poprawione właściwości technologiczne układów wskazują na duży potencjał w kontekście dalszych prac rozwojowych.

W piątej i ostatniej pracy (*„Application of the Box–Behnken Design in the Development of Amorphous PVP K30–Phosphatidylcholine Dispersions for the Co-Delivery of Curcumin and Hesperetin Prepared by Hot-Melt Extrusion”*) zastosowano technikę ekstruzji na gorąco w połączeniu z analizą statystyczną DoE (Boxa-Behnkena) celem wytworzenia stabilnych amorficznych układów dyspersyjnych zawierających kurkuminę oraz hesperetynę na bazie polimeru PVP K30 i fosfatydylocholiny. Wyniki wskazują, że najistotniejszymi czynnikami wpływającymi na rozpuszczalność są zawartość fosfolipidu oraz ilość substancji aktywnych, przy czym kluczowe okazało się znalezienie optymalnych proporcji składników. Zaprojektowane układy charakteryzowały się korzystnymi właściwościami fizykochemicznymi, co potwierdzono szeregiem analiz (XRPD, DSC, FT-IR/ATR), a najlepszy z nich (układ F7) zapewnił nawet ponad 47 000-krotny wzrost rozpuszczalności kurkuminy. Co więcej, wyniki badań PAMPA GIT/BBB potwierdziły

zwiększoną przenikalność związków, co stanowi istotny krok w kierunku ich skutecznego zastosowania farmaceutycznego.

Reasumując, cykl pięciu publikacji naukowych autorstwa mgr farm. Kamila Wdowiaka, które wchodzi w skład rozprawy doktorskiej, stanowi spójną i wysoce merytoryczną całość poświęconą projektowaniu, otrzymywaniu oraz kompleksowej ocenie innowacyjnych układów farmaceutycznych zwiększających rozpuszczalność i biodostępność substancji biologicznie czynnych, takich jak kurkumina, hesperetyna czy piperyna. Wszystkie te prace charakteryzują się wysokim stopniem zaawansowania metodologicznego, obejmującym zastosowanie strategii projektowania eksperymentu, technologii ekstruzji na gorąco, jak również szerokiego wachlarza zaawansowanych technik analitycznych, umożliwiających kompleksową charakterystykę właściwości fizykochemicznych i biofarmaceutycznych badanych formułacji.

W świetle przedstawionych osiągnięć naukowych należy jednoznacznie stwierdzić, że cykl publikacji spełnia wszelkie wymogi określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz odpowiada standardom rozprawy doktorskiej w dziedzinie nauk farmaceutycznych. Biorąc pod uwagę oryginalność tematyki, wysoki poziom merytoryczny badań oraz istotny wkład Doktoranta w rozwój nowoczesnych technologii farmaceutycznych, wnoszę o dopuszczenie pracy doktorskiej do publicznej obrony. Jednocześnie rekomenduję przyznanie wyróżnienia tej rozprawie doktorskiej, uznając jej wybitny charakter naukowy oraz znaczenie praktyczne uzyskanych wyników.

Marian Paluch


Uzasadnienie wyróżnienia:

Praca doktorska wyróżnia się nie tylko interdyscyplinarnym charakterem, ale również wysokim poziomem merytorycznym i znaczącym wkładem w rozwój nowoczesnych technologii farmaceutycznych. Oparta na pięciu oryginalnych publikacjach naukowych, stanowi spójną i logicznie uporządkowaną całość badawczą, obejmującą zarówno aspekty technologiczne, jak i biofarmaceutyczne opracowywanych formułacji. Doktorant wykazał się dużą samodzielnością badawczą, umiejętnością integrowania zaawansowanych metod eksperymentalnych oraz krytycznej analizy uzyskanych wyników. Szczególnie istotne jest zastosowanie nowoczesnych podejść, takich jak projektowanie eksperymentu (DoE) oraz technologia ekstruzji na gorąco, które przyczyniły się do uzyskania innowacyjnych i potencjalnie aplikacyjnych rozwiązań. Wysoka jakość opublikowanych prac, ich znaczenie naukowe oraz potencjał praktycznego wykorzystania stanowią mocne podstawy do przyznania pracy wyróżnienia.

Marian Paluch

