



UNIwersytet Medyczny w Lublinie
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY z ODDZIAŁEM ANALITYKI MEDYCZNEJ
KATEDRA I ZAKŁAD FARMACJI STOSOWANEJ
Chair and Department of Applied Pharmacy

20-093 LUBLIN, ul. W. Chodźki 1, tel/fax 81-448-70-40, e-mail: farm.stos@am.lublin.pl

Ocena

rozprawy doktorskiej Pana mgr Kamila Włodarskiego, doktoranta Katedry i Zakładu Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pt.: **Badania preformulacyjne nad amorficznymi stałymi rozproszeniami tadalafilu w matrycy polimerów**

Celem badań doktoranta była poprawa rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania modelowej substancji leczniczej (tadalafilu – Td) poprzez jej amorfizację oraz opracowanie technologii otrzymywania tabletek konwencjonalnych o korzystniejszych parametrach dostępności farmaceutycznej. Technologia opracowania stałej postaci leku z substancją leczniczą o słabej rozpuszczalności jest trudna ze względu na konieczność zastosowania różnych metod optymalizacji procesu otrzymywania, mających na celu zwiększenie dostępności biologicznej substancji leczniczej ze stałej postaci leku, dlatego podjęty w pracy problem badawczy uważam za bardzo ważny zarówno z naukowego, jak i praktycznego punktu widzenia.

Konstrukcja pracy jest w nowej formule. Składa się z kopii 4 spójnych tematycznie prac naukowych opublikowanych w latach 2014 – 2016 poprzedzonych celem pracy (I) i komentarzem do uzyskanych wyników (III). Prace te opublikowane zostały w czasopismach o uznanym poziomie naukowym, o czym świadczy sumaryczny wskaźnik naukometryczny tych prac (łącznie: IF = 15,275). Zaznaczyć należy, że wszystkie prace posiadają współczynnik wpływu powyżej wartości 3, co wskazuje na wysoką wartość merytoryczną związaną z wysokimi wymaganiami redakcyjnymi.

Fakt ukazania się artykułów w czasopismach o wysokim współczynniku wpływu jest oczywistym dowodem na ich oryginalność i elementy nowości, co uważam jest warte zdecydowanego podkreślenia. Ponadto na podstawie oświadczenia Doktoranta (rozprawa str. 71) określającego Jego udział w realizacji tych prac należy stwierdzić, że posiada on bardzo szeroką i ugruntowaną wiedzę, szerokie umiejętności zawodowe oraz opanował trudne metody analityczne.

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem GI i Med
DZIEKAN

Wpłynęło dnia 22.12.2016

Liczba dziennika 212/2016

także dwa granty przyznane przez Narodowe Centrum Nauki, w których był zarówno wykonawcą (Opus 2013 – 2015), jak i kierownikiem (Etiuda otrzymany w 2015 roku).

Przedstawione w recenzowanej pracy doktorskiej publikacje (III) pod względem merytorycznym można podzielić na dwie części:

- a) Pierwsza część dotyczy prac związanych z amorfizacją tadalafilu (III.1) sporządzeniem stałych rozproszeń (III.2) i oceną stabilności fizycznej stałego rozproszenia tadalafilu (III.3)
- b) Druga część – technologiczna – dotyczy formułacji utrzymanego stałego rozproszenia tadalafilu (III.4)

W pierwszej części Doktorant podjął próbę amorfizacji tadalafilu (III. 1). Za pomocą pięciu technik amorfizacji (witryfikacja, suszenie rozpyłowe, liofilizacja, mielenie kulowe, kriomielenie), z których cztery okazały się skuteczne (suszenie rozpyłowe, liofilizacja, mielenie kulowe, kriomielenie), wytworzył próbki amorficznego Td. Skuteczność wybranych technik (otrzymanie amorficznego Td) Doktorant potwierdził przy użyciu nowoczesnych metod, takich jak: metoda dyfraktometryczna (PXRD), termiczna (DSC) i spektroskopowa (FTIR), przy czym nie wykazał różnic fizykochemicznych pomiędzy badanymi próbkami. Na podstawie zdjęć wykonanych przy użyciu SEM wykazał różnice w morfologii amorficznego Td wynikające z zastosowania różnych procesów amorfizacji. Analizę ilościową Td w pierwszym etapie badań Doktorant wykonał przy użyciu opracowanych i zwalidowanych metod HPLC z detektorem UV-CAD i Corona CAD, natomiast w kolejnych etapach używał detektora UV i długości fali 222 nm. W dalszej części badań Doktorant ocenił rozpuszczalność i szybkość rozpuszczania amorficznego Td. Wykazał, że amorficzna forma Td nie zwiększyła w istotny sposób rozpuszczalności pozornej Td, ani specyficznej szybkości rozpuszczania, co skłoniło go do podjęcia badań w kierunku dalszej modyfikacji substancji leczniczej. Jako kolejny sposób modyfikacji Td Doktorant zastosował jego stałe rozproszenie w polimerowej matrycy (1:1, w/w) stosując metodę liofilizacji (III.2). Do otrzymania stałych rozproszeń wykorzystał znane i powszechnie stosowane nośniki polimerowe zawierające grupy hydrofilowe i hydrofobowe: HPMC, MC, PVP i PVP-VA, jak również nowsze – Kollicoat IR (wysoko hydrofilowy) oraz Soluplus (amfifilowy). Otrzymane rozproszenia przebadał następnie przy użyciu wcześniej wykorzystywanych metod (PXRD, DSC, FTIR oraz SEM). W wyniku przeprowadzonych badań Doktorant wykazał, że spośród 6 przebadanych polimerów najwyższą poprawę rozpuszczalności pozornej (16-krotną) i najwyższy wzrost szybkości rozpuszczania w wodzie (20-krotny) oraz całkowicie amorficzne właściwości posiada stałe rozproszenie Td/PVP-VA. Układ ten scharakteryzował jako molekularna dyspersja cząstek Td w amorficznej matrycy, która stanowi najbardziej pożądaną typ stałych rozproszeń w odniesieniu do rozpuszczalności w wodzie. W

dalszych badaniach określił najbardziej optymalny stosunek wagowy Td do polimeru w stałym rozproszeniu (III. 3). Optymalny skład ilościowy ustalił w oparciu o testy przyspieszonego starzenia (przebadał w tym celu 9 amorficznych rozproszeń Tg/PVP-VA (1:9 – 9:1, w/w)) oraz przez badanie rozpuszczalności termodynamicznej Td w PVP-VA, uznawanej za jeden z podstawowych parametrów stabilności fizycznej amorficznych stałych rozproszeń. Niestety ze względu na degradację termiczną związków rozpoczynającą się przed punktem topnienia Td (302°C) zastosowanie klasycznych metod kalorymetrycznych okazało znacznie ograniczone. Doktorant wyznaczył więc rozpuszczalność termodynamiczną eksperymentalnie z zastosowaniem nietypowego protokołu kalorymetrycznego opisanego przez Mahieu i wsp. (2013). Metoda ta umożliwia wyznaczenie rozpuszczalności substancji leczniczej w polimerze z wykorzystaniem zjawiska krystalizacji substancji leczniczej z przesyconego amorficznego stałego rozproszenia. Do wykonania oznaczeń kalorymetrycznych Doktorant wybrał przesycone rozproszenie Td/PVP-VA o zawartości Td równej 50%. Wyznaczona rozpuszczalność Td w PVP-VA w temperaturze 25°C wynosiła 20,5%, co potwierdził w testach przyspieszonego starzenia, które wykazały jednocześnie wrażliwość tego układu na obecność wilgoci.

W drugiej części pracy, technologicznej, Doktorant wykonał tabletki konwencjonalne metodą tabletkowania bezpośredniego (III.4). Stałe rozproszenie przeznaczone do tabletkowania Td/PVP-VA (1 : 1 , w/w) Doktorant otrzymał za pomocą suszenia rozpyłowego i mielenia kulowego. Chciał w ten sposób sprawdzić, czy w przypadku tabletek identycznych pod względem składu, sposób wytworzenia amorficznego rozproszenia wpływa na właściwości fizykochemiczne otrzymanych tabletek. W wyniku przeprowadzonych badań (PXRD, DSC, FTIR) stwierdził, że obydwa wykorzystane procesy (suszenie rozpyłowe i mielenie kulowe) doprowadziły do uzyskania stałego rozproszenia o takiej samej strukturze wewnętrznej. Formułacje tabletek Doktorant opracował w trzech dawkach odpowiadających preparatom komercyjnym (2,5 mg; 10 mg; 20 mg). Zawierały one krystaliczny Td, oraz suszone rozpyłowo i mielone kulowo stałe rozproszenie (Tg/PVP-VA 1:1, w/w) – w sumie 9 formułacji. Otrzymane tabletki poddał następnie podstawowym badaniom farmakopealnym oraz badaniu dostępności farmaceutycznej. Wykazał, że wszystkie otrzymane tabletki spełniły wymagania farmakopealne dotyczące właściwości mechanicznych, czasu rozpadu, jednolitości masy oraz zawartości substancji czynnej. Tabletki ze stałym rozproszeniem Tg/PVP-VA charakteryzowały się poprawioną dostępnością farmaceutyczną (szybciej uwalniały substancję leczniczą), w porównaniu do tabletek z krystaliczną formą Td i prowadziły do przesylenia substancji leczniczej w płynie akceptorowym. Doktorant wykazał także, że pomimo identycznej struktury wewnętrznej (rozpatrywanej na poziomie molekularnym) suszonego rozpyłowo i

mielonego kulowo rozproszenia Td/PVP-VA ich tabletki charakteryzowały się odmiennymi profilami uwalniania, co wynikało z różnicy w morfologii cząstek rozproszonych.

Podsumowując, przedstawiona do oceny praca doktorska stanowi spójny tematycznie zbiór publikacji dotyczący poprawienia dostępności farmaceutycznej tadalafilu. Sformułowane na podstawie wykonanych badań wnioski (rozdział IV) mają nie tylko dużą wartość poznawczą i aplikacyjną, ale dają też podstawy do podjęcia dalszych badań nad poprawą rozpuszczalności trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych oraz formulacją stałych doustnych postaci leku.

Oprócz przedstawionego cyklu stanowiącego podstawę rozprawy doktorskiej Pan Kamil Włodarski jest współautorem jeszcze 5 publikacji, z czego 4 posiadają współczynnik wpływu, a z tych czterech, dwie posiadają współczynnik wpływu powyżej 4.0. Jest też współautorem 6 doniesień zjazdowych, z czego aż 5 było prezentowanych na konferencjach za granicą, w Angli, Niemczech, Francji USA i Portugalii.

Zwrócić należy także uwagę na staże i szkolenia naukowe odbyte przez Doktoranta, tj. 6-cio miesięczny staż na Uniwersytecie w Austin (USA), miesięczny staż w Dublinie (Irlandia), udział w „Szkoleniu i warsztatach o ekstruzji na gorąco” w Karlsruhe (Niemcy) oraz w warsztatach naukowych „Wyzwania w technologii farmaceutycznej – zaawansowane rozwiązania z użyciem Eudragit[®], Resomer[®], Aerosil[®] (Evonic)” w Poznaniu.

Ne można nie wspomnieć także o osiągnięciach dydaktycznych i zawodowych Doktoranta. Dotychczas był on opiekunem naukowym trzech prac magisterskich, współuczestniczył także w organizacji 7-ego Polsko-Niemieckiego Sympozjum o Naukach Farmaceutycznych. Jako wykładowca realizuje się w Szkole policealnej „TEB Education” w Gdyni prowadząc zajęcia i ćwiczenia z Technologii Farmaceutycznej i Sporządzania Leków Recepturowych. W roku 2009 pracował jako asystent laboratoryjny w Laboratorium Mikrobiologicznym „Bruss”, a w latach 2011 – 2012 czynnie wykonywał zawód farmaceuty w aptece „Starowiejska” w Gdańsku. Brał też udział w projekcie naukowym Działu Preformulacji Polpharma dotyczącym „Oceny stabilności roztworu chlorowodoru bupwakinu do iniekcji”. Za swoją pracę naukową mgr Włodarski otrzymał dwukrotnie Naukową Nagrodę Rektora (I i II stopnia) oraz stypendium (I kategoria) dla doktorantów za osiągnięcia naukowe. Zdobył też I nagrodę na XXII Naukowej Konferencji Studentów (ISSC) w Gdańsku.

Na podstawie ocenianej rozprawy doktorskiej oraz przedstawionego życiorysu stwierdzam, że mgr Kamil Włodarski jest kreatywnym badaczem, posiada dorobek naukowy na bardzo wysokim poziomie (sumaryczny IF = 23.904, MNiSW = 243), z niezaprzeczalnymi elementami nowych

odkryć, dlatego wnoszę o dopuszczenie Pana mgr Kamila Włodarskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zgłaszam też wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej, ponieważ:

1. Reprezentuje bardzo wysoki poziom merytoryczny (znaczenie, jakość, zakres badań)
2. Posiada elementy nowości oraz znaczną wartość aplikacyjną
3. Wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie posiadającym wysoki współczynnik wpływu (Impact Factor) – ponad 3.0, i we wszystkich pracach Doktorant jest pierwszym autorem.


KATEDRY I ZAKŁADU FARMACJI STOSOWANEJ
prof. dr hab. Ewa Poleszak

Pieczętka jednostki organizacyjnej recenzenta

Geno Polewski

Imię i nazwisko recenzenta

Prof. dr hab. / Katedra Katedry

Tytuł/stopień naukowy/stanowisko recenzenta

Imię i nazwisko

doktoranta:

mgr Kamil Władarski

Tytuł pracy doktorskiej:

"Badanie preferencyjne między amorficznymi stałymi rozpuszczeniami tadalafilu w metylnych polimerach"

WNIOSEK O WYRÓZNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Niniejszy zwracam się z wnioskiem do Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie przedmiotowej rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie:

1. Reprezentuje bardzo wysoki poziom merytoryczny (kwalifikacje, ilość, zakres badań)
2. Posiada elementy nowości oraz znaczącą wartość aplikacyjną.
3. Wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie posiadającym wysoki współczynnik wpływu (Impact Factor) - ponad 3,0, i we wszystkich trzech pierwszych autorach jest pierwszym autorem.