



UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
PROF. DR HAB. N. FARM. JUDYTA CIELECKA-
PIONTEK
KATEDRA I ZAKŁAD FARMAKOGNOZJI
UL. ŚWIĘCKIEGO 4, 61-781 POZNAŃ
TEL. 061 854-67-02
E-MAIL: jpiontek@ump.edu.pl

RECENZJA

rozprawy doktorskiej pt. „Badanie rozpuszczalności amorficznych substancji leczniczych w matrycach polimerowych z wykorzystaniem spektroskopii dielektrycznej”

wykonanej przez mgr. Krzysztofa Chmiela

pod kierunkiem promotora: prof. zw. dr. hab. Mariana Palucha

i promotora pomocniczego: dr inż. Justyny Knapik-Kowalczuk

Przedstawiony do oceny przewodnik autorstwa mgr. Krzysztofa Chmiela opiera na prezentacji wyników badań eksperymentalnych opublikowanych w cyklu trzech prac oryginalnych, o łącznym współczynniku oddziaływania 13,968. Prace traktują kolejno o:

- wyznaczeniu wartości granicznej rozpuszczalności aktywnej substancji farmaceutycznej w matrycy polimerowej w warunkach nieizotermicznych,
- wyznaczeniu wartości granicznej rozpuszczalności aktywnej substancji farmaceutycznej w matrycy polimerowej w warunkach izotermicznych,
- wpływie podwyższonego ciśnienia na wartość granicznej rozpuszczalności aktywnej substancji farmaceutycznej w matrycy polimerowej.

Rozprawa została napisana zgodnie z wymaganiami ustawowymi. W przypadku omawianej rozprawy Doktorant zajmował się badaniami optymalizacji rozpuszczalności amorficznych rozproszeń aktywnych substancji farmaceutycznych. Jako zmienne czynniki determinujące rozpuszczanie aktywnej substancji farmaceutycznej analizował relacje ilościowe

względem składników matrycy polimerowej, zmiany temperatury oraz ciśnienia. Nowatorskie podejście Doktoranta w wyznaczaniu rozpuszczania aktywnej substancji farmaceutycznej zostało wyrażone także w odniesieniu do zastosowanej techniki pomiarowej – szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej.

Przygotowane opracowanie Doktoranta kolejno zawiera:

- wstęp odnoszący się do ograniczenia stosowania słabo rozpuszczalnych aktywnych substancji farmaceutycznych, w kontekście ich niskiej biodostępności oraz rozwiązań dedykowanych poprawie rozpuszczalności aktywnych substancji farmaceutycznych w efekcie uzyskania amorficznych rozprożeń stabilizowanych polimerami,
- cel wyrażony poprzez trzy duże zadania badawcze, odpowiednio (i) opracowanie metody pomiaru rekrytalizacji nadmiaru substancji rozpuszczonej z roztworu przesyconego, z wykorzystaniem szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej, (ii) opracowaniem metody analizy i identyfikacji stężenia otrzymanego po zakończeniu rekrytalizacji, (iii) określeniem wpływu podwyższonego ciśnienia na wartości graniczne rozpuszczalności aktywnej substancji farmaceutycznej w matrycy polimerowej,
- zestawienia prac prezentujących cykl badań wskazanych przez Doktoranta jako spójne tematycznie oraz zestawienie prac legitymujących ogólne zaangażowanie naukowe Doktoranta,
- prezentację szczegółową wyników badań opublikowanych w artykułach stanowiących cykl prac,
- kopie artykułów stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej wraz z oświadczeniami współautorów,
- podsumowanie otrzymanych wyników,
- przegląd literatury w odniesieniu do metodyki badań.

Do najważniejszych części dysertacji, w obszarze komentarza własnego Doktoranta, należy zaliczyć: wstęp, szczegółowe omówienie wyników oraz podsumowanie.

W omówieniu celu naukowego, Doktorant przedstawia problem powszechności słabej rozpuszczalności aktywnych substancji farmaceutycznych, możliwości modyfikacji tej rozpuszczalności poprzez otrzymanie amorficznych rozprożeń stabilizowanych obecnością polimerów jako czynników/składników inhibitujących konwersję do trudniej rozpuszczalnych,

ale stabilniejszych energetycznie postaci krystalicznych. Zaprezentowany wstęp ma spójny i konsekwentny przebieg w odniesieniu do podejmowanych kolejnych problemów badawczych.

W dyskusji poświęconej analizie wyników własnych Doktorant pochylił się kolejno nad prezentacją wyników otrzymanych w trzech pracach, załączonych do przewodnika.

W pierwszej publikacji (*„A new method to identify physically stable concentration of amorphous solid dispersion (I): case of flutamide + Kollidon VA⁶⁴”, Mol. Pharm. 14 (2017) 3370-3380*), Doktorant prezentuje studium badań nad układem flutamidu i Kollidonu VA64. Przeprowadzając badania granicznej rozpuszczalności flutamidu w matrycy polimerowej w warunkach zmiennych temperaturowo, Doktorant wskazuje na dynamikę możliwości rekrytalizacji amorficznego flutamidu bazując na danych z pomiarów szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej. Co ważne, Doktorant potrafi odnieść się także krytycznie do ograniczeń stosowanej metodyki prowadzonych badań wskazując na konieczność oceny stabilności amorficznego flutamidu z zastosowaniem techniki rentgenowskiej. Jako efekt prowadzonych badań dla tego etapu Doktorant definiuje paramter o znaczeniu aplikacyjnym – okres czasu, w którym badany układ amorficzny wykazuje stabilność fizyczną.

Druga publikacja (*„Broadband dielectric spectroscopy as an experimental alternative to calorimetric determination of the solubility of drugs into polymer matrix: case of flutamide and various polymeric matrices”, Eur. J. Pharm. Biopharm. 136 (2019) 231-239*) podejmowała tematykę wyznaczenia wartości granicznej rozpuszczalności aktywnej substancji farmaceutycznej w matrycy polimerowej w stałych temperaturach. Walidacja wartości granicznych aktywnej substancji farmaceutycznej rozpuszczonych w matrycach polimerowych pozwoliła wskazać na różnice uzyskane w prowadzonych seriach eksperymentalnych z zastosowaniem dwóch technik analitycznych. Ostatecznie Doktorant wyznaczył stężenia flutamidu definiujące jego graniczną rozpuszczalność dla danych stosunków wagowych z układem polimerów.

Trzecia publikacja (*„How does the high pressure affects the solubility of the drug within the polymer matrix in solid dispersion system” Eur. J. Pharm. Biopharm. 143 (2019) 8-17*) traktuje o wpływie podwyższonego ciśnienia na wartość graniczną rozpuszczonej aktywnej substancji farmaceutycznej w matrycy polimerowej. Uzyskany wniosek z części badań eksperymentalnych w wymienionej publikacji wskazuje na ciśnienie jako zmienną determinującą spadek rozpuszczalności flutamidu w badanej matrycy polimerowej przy stałej temperaturze. W tej części Doktorant w uzasadniony sposób podkreśla przewagę użyteczności szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej w prowadzeniu badań nad mobilnością molekuł amorficznego rozproszenia w warunkach podwyższonego ciśnienia.

Podsumowanie, przedstawione w przewodniku w logiczny sposób uzasadnia korzyści stosowania szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej jako wartościowej techniki wyznaczania rozpuszczalności aktywnej substancji farmaceutycznej w matrycy polimerowej, jako alternatywy dla badań kalorymetrycznych.

Zaprezentowana lista publikacji zestawionych jako literaturowe studium – 50 pozycji – w sposób wyczerpujący pozwala odnieść się do aktualnego stanu wiedzy w obszarze prowadzonych badań.

Doktorant we wszystkich pracach stanowiących podstawę ubiegania się o tytuł doktora jest pierwszy autorem. Przedstawione oświadczenia współautorów prac pozwalają wskazać na wiodącą rolę Doktorant w prowadzeniu badań oraz analizie otrzymanych wyników.

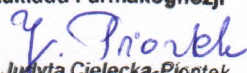
Wobec przytoczonych wartościowych wyników badań pod względem charakterystyki w obrębie badań podstawowych jak i aplikacyjnych, recenzent chce donieść się do przyjętej „nomenklatury” nazewnictwa funkcjonującej zwłaszcza w obszarze rozwoju postaci leku. Doktorat bowiem błędnie stosuje pojęcie „leku”, które jest zarezerwowane już do postaci farmaceutycznej. We wszystkich badaniach zaprezentowanych w przedstawionym do oceny przewodniku mamy do czynienia z aktywną substancją farmaceutyczną, która jest poddawana badaniom preformulacyjnym.

W świetle przytoczonej powyżej pozytywnej recenzji niniejszego przewodnika, będącego podstawą ubiegania się o stopień doktora, wysoko oceniam wyniki badań zaprezentowane w niniejszym opracowaniu. Z całym przekonaniem stwierdzałam, że prezentowana rozprawa doktorska spełnia wymagania ustawowe dla rozpraw doktorskich i dlatego wnioskuję do Wysokiej Rady Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego o dopuszczenie Pana mgr. Krzysztofa Chmiela do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, z uwagi spełnienie także warunków współautorstwa, co najmniej dwóch publikacji z listy filadelfijskiej, w zakresie tematyki rozprawy wnioskuję o nadanie stopnia doktora nauk fizycznych Panu mgr. Krzysztofowi Chmielowi z wyróżnieniem.

Poznań 8 września, 2020 r.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Farmakognozji


prof. dr hab. Judyta Cielecka-Piontek
Judyta Cielecka-Piontek