

GDAŃSKI  
UNIWERSYTET  
MEDYCZNY



Wydział Farmaceutyczny  
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej  
Katedra i Zakład Chemii Fizycznej  
al. gen. J. Hallera 107; 80-416 Gdańsk  
tel./faks (58) 349 16 52  
chemfiz@gumed.edu.pl



Kierownik - prof. dr hab. n. farm. Wiesław Sawicki

Gdańsk, 17. 11. 2020

### Opinia

**o pracy doktorskiej pt. „Poprawa rozpuszczalności w wodzie oraz fizycznej stabilności bikalutamidu w formie amorficznej – wykonanie stałych rozprożeń w matrycach polimerowych.” mgr Justyny Pacuła, doktorantki w Zakładzie Biofizyki i Fizyki Molekularnej, Instytutu Fizyki, Uniwersytetu Śląskiego.**

*Promotor pracy: prof. dr hab. Marian Paluch*

*Promotor pomocniczy: dr Marzena Rams-Baron*

Przedstawiona do oceny praca doktorska stanowi zestawienie ( tzw. spinkę ) trzech spójnych tematycznie oryginalnych, eksperymentalnych prac opublikowanych w bardzo dobrych redakcjach naukowych czasopism farmaceutycznych o obiegu globalnym - Mol. Pharmaceutics - dwie prace z 2017 i 2018 r. oraz Eur. J. Pharm. Sci. z roku 2019. Zestawione publikacje zostały poprzedzone 15 stronicowym tekstem zawierającym wstęp i omówienia uzyskanych w pracy doktorskiej wyników.

Cel doktoratu dotyczący uzyskania poprawy rozpuszczalności w wodzie oraz oceny trwałości fizycznej substancji leczniczej – bikalutamidu w postaci stałych

rozproszeń jest naukową tematyką bardzo aktualną, nowoczesną i farmaceutycznie preformulacyjną. Badania te doskonale wpisują się w biofarmaceutyczne prace nad poszukiwaniem postaci uznanych w lecznictwie leków, które będą doskonalsze terapeutycznie – czyli efektywniejsze leczniczo przy podaniu mniejszej dawki na dobę oraz będą wykazywały mniej działań ubocznych.

Lek- bikalutamid stosowany w terapii nowotworowej raka prostaty jest typowym przykładem substancji leczniczej należącej do II grupy systemu biofarmaceutycznej klasyfikacji – BCS. To lek o niskiej (wręcz bardzo) rozpuszczalności a przy tym stosunkowo dobrym wchłanianiu. Szybkość rozpuszczania (uwalniania) bikalutamidu jest duża mniejsza od szybkości wchłaniania i to właśnie ten etap determinuje szybkość pojawienia się tego leku we krwi - biodostępność.

Zastosowany przez Doktorantkę pomysł – koncepcję uzyskania amorficznej formy bikalutamidu na drodze opracowania stałych rozproszeń tego API w strukturze hydrofilowego polimeru wielkocząsteczkowego – powidonu ( poliwinylopirolidonu, PVP) uważam za właściwy a uzyskane wyniki wnoszą do technologii farmaceutycznej szereg aspektów nowej wiedzy. Podobnie wysoko oceniam pomysł poprawy stabilności bikalutamidu poprzez utworzenie układu tzw. polypill z drugim lekiem – flutamidem i inkorporowanie tej mieszaniny do struktury Powidonu K-30. Taka mieszanina w matrycy PVP mogłaby np. wchodzić w skład tabletki.

Jak zawsze w badaniach Zespołu kierowanego przez Pana prof. Mariana Palucha bardzo mocną stroną naukową są pomiary wykonane w Laboratorium Dielektrycznym a uzyskane wyniki analiz, ocena dynamiki molekularnej oraz koncepcja dalszych badań amorficznych układów stałych rozproszeń to najwyższy poziom naukowości w tej tematyce. Takim przykładem są wyniki uzyskane w badaniach dielektrycznych a rozwinięte i skorelowane z danymi otrzymanymi w pomiarach techniką spektroskopii określonej jako – czasów życia pozytonów (PALS).

Cel pracy zwłaszcza w zakresie poprawy rozpuszczalności bikalutamidu został zrealizowany. Doktoranta co wynika również z oświadczeń Jej i pozostałych



Współautorów publikacji wykazała się bardzo dobrą aktywnością naukową i pracowitością. Co bardzo istotne, we wszystkich trzech publikacjach wchodzących w skład doktoratu Pani mgr Justyna Szczurek Pacułt jest pierwszym autorem, a są też i dwie bardzo dobre publikacje współautorskie. Koncepcja badań i uzyskane wyniki zostały pozytywnie ocenione przez ekspertów wytypowanych w redakcjach. To już jest niepodważalny dowód wysokiego poziomu naukowego badań prowadzonych przez Doktorantkę.

Wysoko oceniam uzyskane w doktoracie wyniki ich innowacyjność i możliwość aplikacyjnego zastosowania w technologicznych procesach preformulacji leku.

W trakcie obrony tego przewodu doktorskiego prosiłbym Panią mgr Justynę Pacułt o dyskusję w następujących kwestiach:

- na początku Wstępu pisze Pani Magister cyt. *„Lek ten należy do II klasy systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej (ang. BCS – Biopharmaceutical Classification System), tzn. charakteryzuje się niską rozpuszczalnością w wodzie ( $< 5\text{mg/L}$ )<sup>3</sup> oraz małą biodostępnością.”*

Uważam, że posługując się opublikowanym w 1995 roku systemem klasyfikacji substancji leczniczych pod względem ich właściwości biofarmaceutycznych - BCS, uwzględnia on właściwości kluczowe dla dwóch pierwszych etapów procesu LADME tj. rozpuszczania ( uwalniania API) i wchłaniania. Stąd też dla bikalutamidu jako typowego przedstawiciela klasy II powinno się w BCS używać określenia: mała rozpuszczalność, dobre wchłanianie;

- Bikalutamid w lecznictwie występuje w postaci tabletek zwykłych powlekanych w dawce 50 mg i 150 mg.( na polskim rynku farmaceutycznym np. Bicalutamide Accard, czy Binabic ). Wiadomo, że lek ten pomimo bardzo małej rozpuszczalności dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego a uzyskane parametry farmakokinetyczne zapewniają możliwość uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego. Proszę uzasadnić, jaką zdaniem Pani Magister korzyść farmakokinetyczną, czy inną można zatem uzyskać w wyniku zwiększenia parametrów rozpuszczalności bikalutamidu ? Czy

będzie miała tu też znaczenie poza rozpuszczalnością bikalutamidu także jego szybkość rozpuszczania? ;

- stałe rozproszenie substancji leczniczej w strukturze wielkocząsteczkowego polimeru można uzyskiwać różnymi metodami – stapiania, stapiania i odparowania, topienia i ekstruzji, topienia i aglomeracji, nanowłókien czy liofilizacji. Czy Pani zdaniem uwzględniając Pani wiedzę z pomiarów dielektrycznych, sposób zastosowanej metody mógłby mieć wpływ na lepszą jednorodność i amorficzną stabilność bikalutamidu w strukturze rozproszenia z PVP ?

### **Wniosek końcowy.**

Pracę doktorską Pani mgr Justyny Pacuł oceniam bardzo dobrze. Stanowi ona oryginalne rozwiązanie i prawidłową ocenę postawionego problemu naukowego a uzyskane wyniki zostały rozpowszechnione w uznanych globalnie wiodących czasopismach naukowych. Stąd też zwracam się do Wysokiej Rady Instytutu Fizyki, Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego o dopuszczenie Pani mgr Justyny Pacuł do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoki poziom naukowy i innowacyjność uzyskanych wyników, ich opublikowanie w wiodących czasopismach naukowych oraz bardzo dobrą umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy badawczej przez Panią mgr Justynę Pacuł wnoszę o wyróżnienie dysertacji.

**K I E R O W N I K**  
Katedry i Zakładu Chemii Fizycznej  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
*prof. dr hab. n. farm. Wiesław Sawicki*  
tel. 58 349 12 79, faks 58 349 16 52  
wsawickie@gumed.edu.pl

