

Autoreferat przedstawiający opis osiągnięć naukowych

Justyna Knapik-Kowalczyk

Instytut Fizyki im. Augusta Chełkowskiego
Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych
Uniwersytet Śląski w Katowicach

Chorzów, 22 kwietnia 2022r.

SPIS TREŚCI

1. Imię i nazwisko	3
2. Posiadane dyplomy / stopnie naukowe – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.....	3
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).....	3
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego	3
4.2. Publikacje naukowe wchodzące w skład osiągnięcia naukowego	4
4.3. Omówienie cyklu publikacji.....	8
4.3.1. Wprowadzenie.....	8
4.3.2. Opis badanych substancji leczniczych oraz metody ich amorfizacji	9
4.3.3. Fizyczna stabilność badanych substancji leczniczych	10
4.3.4. Metody poprawy fizycznej stabilności badanych materiałów leczniczych.....	19
4.3.5. Podsumowanie	32
4.4. Bibliografia.....	34
4.5. Wykaz skrótów	38
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej.....	39
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę	41
6.1. Informacje o osiągnięciach dydaktycznych.....	41
6.1.1. Spis prowadzonych przez habilitanta zajęć dydaktycznych.....	41
6.1.2. Lista prac dyplomowych, magisterskich lub doktorskich, przy których habilitant brał udział w roli promotora lub promotora pomocniczego	42
6.2. Informacje o osiągnięciach organizacyjnych	43
6.3. Informacje o pracach wykonanych w ramach popularyzacji nauki.....	43
7. Inne informacje, ważne z punktu widzenia wnioskodawcy, dotyczące jego kariery zawodowej.....	44
7.1. Nagrody i wyróżnienia	44

1. IMIĘ I NAZWISKO

Justyna Knapik-Kowalczyk

2. POSIADANE DYPLOMY / STOPNIE NAUKOWE – Z PODANIEM PODMIOTU NADAJĄCEGO STOPIEŃ, ROKU ICH UZYSKANIA ORAZ TYTUŁU ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

- Doktor nauk fizycznych – Instytut Fizyki im. Augusta Chełkowskiego, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego, **2016**, *Metody poprawy fizycznej stabilności amorficznej formy ezetimibu*.
Promotor: Prof. zw. dr hab. Marian Paluch;
- Magister fizyki medycznej (specjalność: dozymetria kliniczna) – Instytut Fizyki im. Augusta Chełkowskiego, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego, **2013**, *Fotoliza laserowa - badanie wybranych fotouczulaczy*.
Promotor: dr Agnieszka Szurko;

3. INFORMACJA O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH

- 15.12.2020 – obecnie – Instytut Fizyki im. Augusta Chełkowskiego, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego.
Stanowisko: Profesor Uczelni;
- 07.11.2016 - 14.12.2020 – Instytut Fizyki im. Augusta Chełkowskiego, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego.
Stanowisko: Adiunkt;

4. OMÓWIENIE OSIĄGNIĘĆ, O KTÓRYCH MOWA W ART. 219 UST. 1 PKT. 2 USTAWY Z DNIA 20 LIPCA 2018 R. PRAWO O SZKOLNICTWIE WYŻSZYM I NAUCE (DZ. U. Z 2021 R. POZ. 478 Z PÓŹN. ZM.)

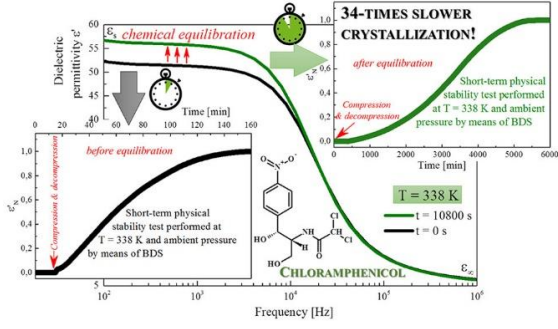
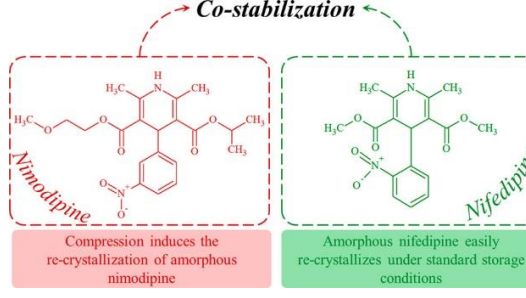
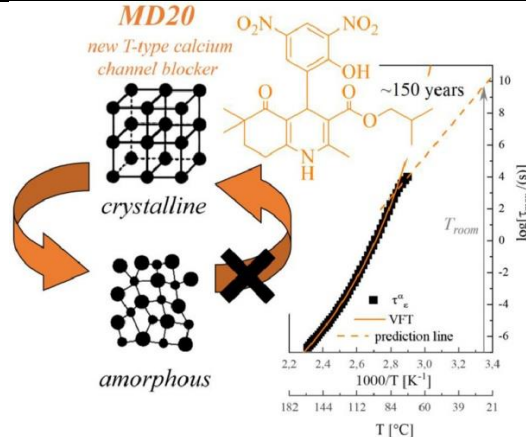
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

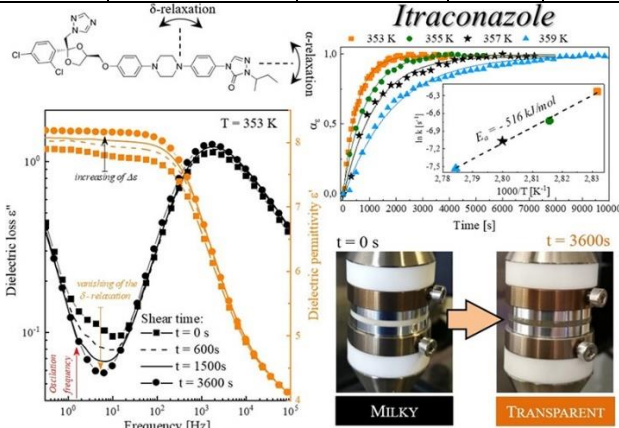
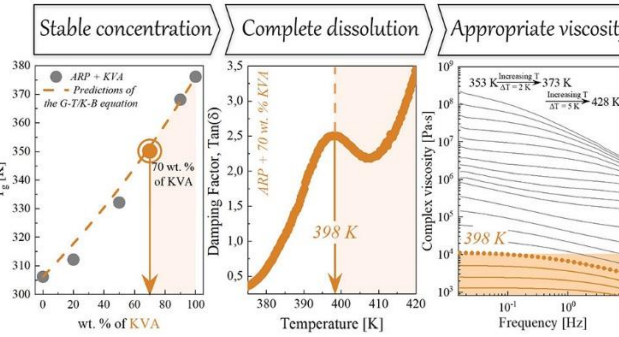
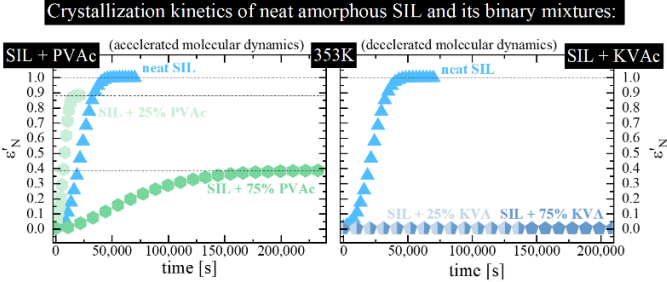
Fizyczna stabilność amorficznych substancji leczniczych oraz sposób jej poprawy.

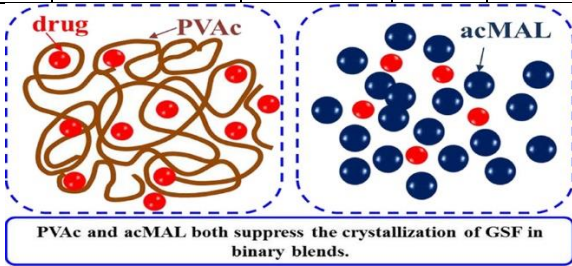
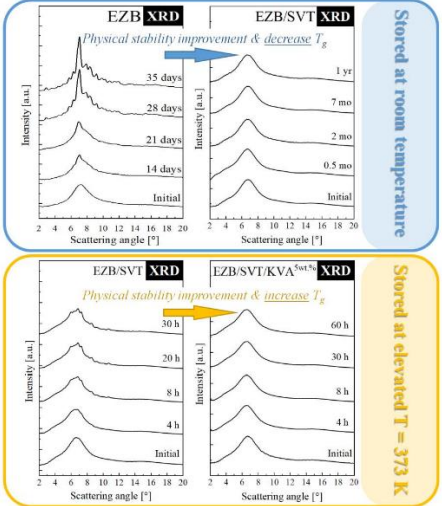
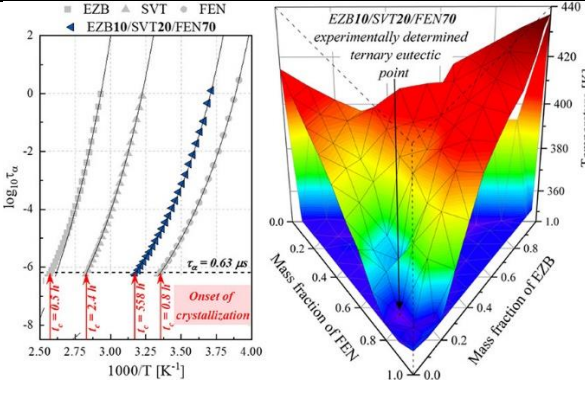
4.2. Publikacje naukowe wchodzące w skład osiągnięcia naukowego

Podstawę osiągnięcia naukowego stanowi powiązany tematycznie cykl dziesięciu publikacji naukowych (**H1** – **H10**) opublikowanych w latach 2017 – 2021. Zgodnie z analizą bibliometryczną sporządzoną przez pracowników Centrum Informacji Naukowej i Bibliotekę Akademicką (CINiBA) Uniwersytetu Śląskiego oraz Uniwersytetu Ekonomicznego, łączny *impact factor* przedstawianego cyklu publikacji wynosi **IF = 49.479**, a odpowiadająca mu punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki to **955 pkt.** W dziewięciu prezentowanych artykułach jestem pierwszym autorem, a w ośmiu zarówno pierwszym jak i korespondencyjnym autorem. Żadna z wymienianych prac naukowych nie stanowiła i nie będzie stanowiła przedmiotu innego postępowania habilitacyjnego oraz nie była i nie będzie wykorzystana do nadania stopnia doktora. Poniżej zamieszczono tabelę z informacjami na temat artykułów wchodzących w skład prezentowanego cyklu wraz z reprezentującą je grafiką abstraktu oraz informacją o moim indywidualnym wkładzie w powstanie każdej z nich. Oświadczenia współautorów potwierdzające mój wkład w powstanie przytaczanych artykułów załączono wraz z ich oryginalnymi tekstami w załączniku 6.

Lp	Autorzy	Tytuł publikacji	Czasopismo	Numery	IF	MEiN
	Knapik-Kowalczyk, J.*; Wojnarowska, Z.; Rams-Baron, M.; Jurkiewicz, K.; Cielecka-Piontek, J.; Ngai, K. L.; Paluch, M.	Atorvastatin as a Promising Crystallization Inhibitor of Amorphous Probucool: Dielectric Studies at Ambient and Elevated Pressure	<i>Mol. Pharm.</i>	2017, 14 (8), 2670–2680	4.556	45
H1	<p style="text-align: center;">Wkład habilitanta (70%)</p> <p>Wykonanie badań kalorymetrycznych oraz dielektrycznych, analiza danych, przygotowanie układu PBC+ATR, sporządzenie rysunków, opracowanie planu pracy, przygotowanie pierwszej wersji oraz praca nad końcową wersją publikacji.</p>					

<p>H2</p>	<p>Knapik-Kowalczyk, J.*; Wojnarowska, Z.; Chmiel, K.; Rams-Baron, M.; Tajber, L.; Pałuch, M.</p>	<p>Can Storage Time Improve the Physical Stability of Amorphous Pharmaceuticals with Tautomerization Ability Exposed to Compression? The Case of Chloramphenicol Drug</p>	<p><i>Mol. Pharm.</i></p>	<p>2018, 15 (5), 1928-1940</p>	<p>4.396</p>	<p>45</p>
<p>Wkład habilitanta (70%) Wykonanie badań kalorymetrycznych oraz dielektrycznych, analiza danych, przygotowanie rysunków, opracowanie planu pracy, przygotowanie pierwszej wersji oraz praca nad końcową wersją publikacji.</p>						
<p>H3</p>	<p>Knapik-Kowalczyk, J.*; Tu, W.; Chmiel, K.; Rams-Baron, M.; Pałuch, M.</p>	<p>Co-Stabilization of Amorphous Pharmaceuticals—The Case of Nifedipine and Nimodipine</p>	<p><i>Mol. Pharm.</i></p>	<p>2018, 15 (6), 2455–2465</p>	<p>4.213</p>	<p>45</p>
<p>Wkład habilitanta (70%) Opracowanie pomysłu oraz koncepcji badań, wykonanie badań kalorymetrycznych oraz dielektrycznych dla czystych substancji, analiza danych, przygotowanie części rysunków – tych dotyczących czystych substancji, opracowanie planu pracy, udział w pisaniu pierwszej wersji publikacji oraz praca nad jej końcową wersją.</p>						
<p>H4</p>	<p>Knapik-Kowalczyk, J.*; Gözde Gündüz, M.; Chmiel, K.; Jurkiewicz, K.; Kurek, M.; Tajber, L.; Jachowicz, R.; Pałuch, M.</p>	<p>Molecular dynamics, viscoelastic properties and physical stability studies of a new amorphous dihydropyridine derivative with T-type calcium channel blocking activity</p>	<p><i>Eur. J. Pharm. Sci.</i></p>	<p>2020, 141, 10583</p>	<p>4.384</p>	<p>100</p>
<p>Wkład habilitanta (70%) Opracowanie pomysłu oraz koncepcji badań, wykonanie badań kalorymetrycznych, dielektrycznych oraz reologicznych, analiza danych, przygotowanie rysunków, opracowanie planu pracy, przygotowanie pierwszej wersji oraz praca nad końcową wersją publikacji.</p>						

<p>H5</p>	<p><u>Knapik-Kowalczyk, J.*;</u> Jurkiewicz, K.; Kocot, A.; Paluch, M.</p>	<p>Rheo-dielectric studies of the kinetics of shear-induced nematic alignment changes in itraconazole</p>	<p><i>J. Mol. Liq.</i></p>	<p>2020, 302, 112494</p>	<p>6.165</p>	<p>100</p>
	<p>Wkład habilitanta (80%)</p> <p>Wykonanie badań kalorymetrycznych oraz reo-dielektrycznych, analiza danych, przygotowanie rysunków, opracowanie planu pracy, przygotowanie pierwszej wersji oraz praca nad końcową wersją publikacji.</p> 					
<p>H6</p>	<p><u>Knapik-Kowalczyk, J.*;</u> Chmiel, K.; Jurkiewicz, K.; Wojnarowska, Z.; Kurek, M.; Jachowicz, R.; Paluch, M.</p>	<p>Influence of Polymeric Additive on the Physical Stability and Viscoelastic Properties of Aripiprazole</p>	<p><i>Mol. Pharm.</i></p>	<p>2019, 16 (4), 1742–1750</p>	<p>4.321</p>	<p>140</p>
	<p>Wkład habilitanta (70%)</p> <p>Opracowanie pomysłu oraz koncepcji badań, wykonanie badań kalorymetrycznych, dielektrycznych oraz reologicznych, analiza danych, przygotowanie rysunków, opracowanie planu pracy, przygotowanie pierwszej wersji oraz praca nad końcową wersją publikacji.</p> 					
<p>H7</p>	<p><u>Knapik-Kowalczyk, J.;</u> Chmiel, K.; Pacult, J.; Bialek, K.; Tajber, L.; Paluch, M.</p>	<p>Enhancement of the physical stability of amorphous sildenafil in a binary mixture, with either a plasticizing or antiplasticizing compound</p>	<p><i>Pharmaceutics</i></p>	<p>2020, 12(5), 460</p>	<p>6.321</p>	<p>100</p>
	<p>Wkład habilitanta (70%)</p> <p>Opracowanie pomysłu oraz koncepcji badań, wykonanie badań kalorymetrycznych, nadzorowanie badań dielektrycznych i analizy danych, opracowanie planu pracy, udział w pisaniu publikacji.</p> <p>Crystallization kinetics of neat amorphous SIL and its binary mixtures:</p> 					

<p>H8</p>	<p>Tu, W., <u>Knapik-Kowalczyk, J.</u>, Chmiel, K., Paluch, M.,</p>	<p>Glass Transition Dynamics and Physical Stability of Amorphous Griseofulvin in Binary Mixtures with Low-Tg Excipients</p>	<p><i>Mol. Pharm.</i></p>	<p>2019, 16, 8, 3626-3635</p>	<p>4.321</p>	<p>140</p>
<p>Wkład habilitanta (50%) Opracowanie pomysłu oraz koncepcji badań, nadzorowanie badań kalorymetrycznych, dielektrycznych i ich analizy, opracowanie planu pracy, udział w pisaniu publikacji.</p>						
<p>H9</p>	<p><u>Knapik-Kowalczyk, J.*</u>; Chmiel, K.; Jurkiewicz, K.; Correia, N. T.; Sawicki, W.; Paluch, M.</p>	<p>Physical Stability and Viscoelastic Properties of Co-Amorphous Ezetimibe/Simvastatin System</p>	<p><i>Pharmaceuticals</i></p>	<p>2019, 12(1), 40</p>	<p>5.863</p>	<p>100</p>
<p>Wkład habilitanta (70%) Opracowanie pomysłu oraz koncepcji badań, przygotowanie układów EZB+SVT oraz EZB+SVT+KVA, wykonanie badań kalorymetrycznych oraz reologicznych, analiza danych, opracowanie planu pracy, przygotowanie pierwszej wersji oraz praca nad końcową wersją publikacji.</p>						
<p>H10</p>	<p><u>Knapik-Kowalczyk, J.*</u>; Kramarczyk, D.; Jurkiewicz, K.; Chmiel, K.; Paluch, M.;</p>	<p>Ternary Eutectic Ezetimibe–Simvastatin–Fenofibrate System and the Physical Stability of Its Amorphous Form</p>	<p><i>Mol. Pharm.</i></p>	<p>2021, 18, 9, 3588–3600</p>	<p>4.939</p>	<p>140</p>
<p>Wkład habilitanta (80%) Opracowanie pomysłu oraz koncepcji badań, przygotowanie układów EZB+SVT+FEN, wykonanie części badań kalorymetrycznych oraz dielektrycznych, nadzorowanie nie wykonywanych przez mnie badań kalorymetrycznych oraz dielektrycznych, udział oraz nadzorowanie analizy danych, opracowanie planu pracy, przygotowanie pierwszej wersji oraz praca nad końcową wersją publikacji.</p>						

* – autor korespondencyjny

4.3. Omówienie cyklu publikacji

4.3.1. Wprowadzenie

Obecnie prawie 40% aktywnych substancji leczniczych charakteryzuje się niską rozpuszczalnością w wodzie¹. Szacuje się, że z tego samego powodu (tj. niskiej rozpuszczalności w wodzie) odrzuca się z prac badawczo-rozwojowych około 90% świetnie rokujących kandydatów na substancje lecznicze^{2,3}. Skala tego problemu zaskakuje, gdy dodatkowo uświadomimy sobie, że świetnie znane i szeroko stosowane substancje lecznicze rozpuszczają się w wodzie słabiej niż na przykład okruchy marmuru. Dla porównania rozpuszczalność węglanu wapnia (tj. głównego składnika marmuru), ezetimibu, atorwastatyny i itrakonazolu równe są odpowiednio: 13, 8.5, 0.63 oraz 0.004 mg/L⁴⁻⁶. Przywołane fakty dowodzą, że poprawa rozpuszczalności znanych oraz nowo projektowanych materiałów leczniczych jest jednym z ważniejszych wyzwań przed jakim stoi współczesna farmacja.

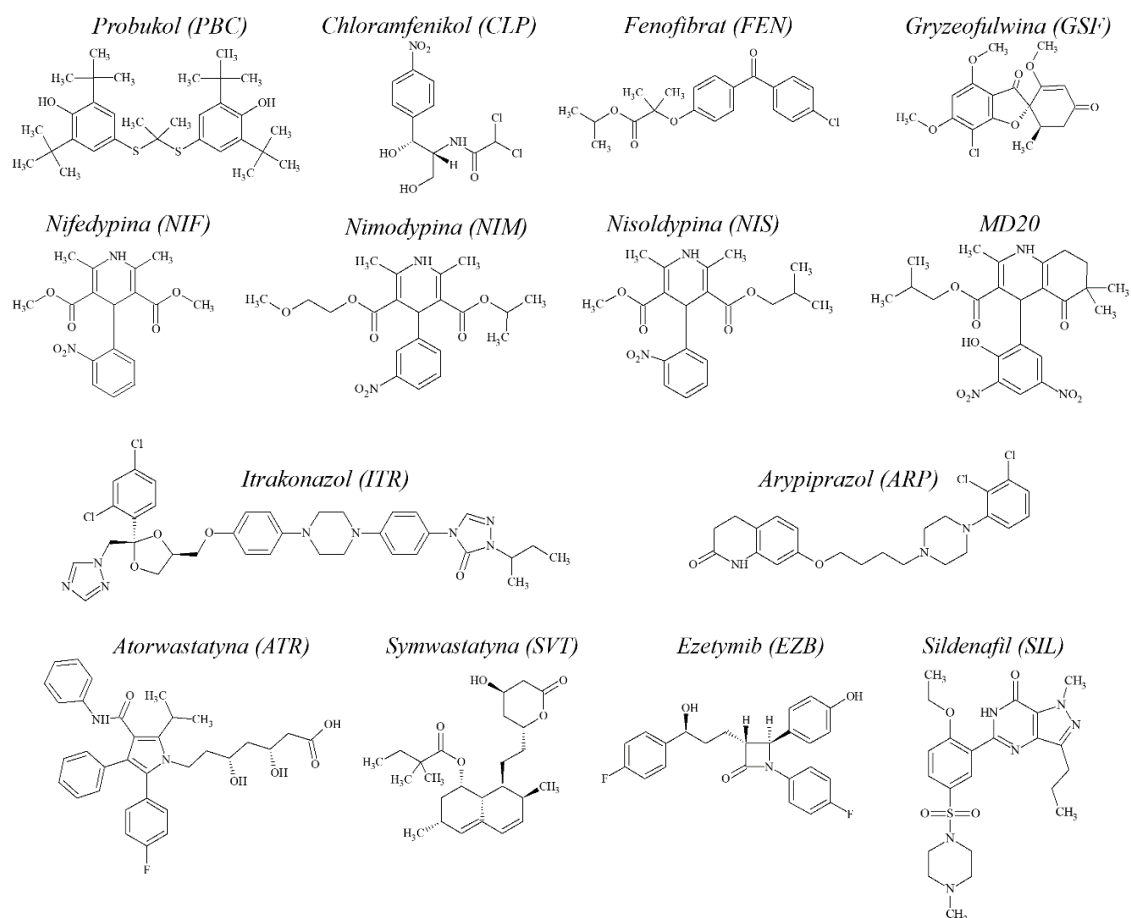
Istnieje kilka strategii, które pozwalają poprawić rozpuszczalność materiałów słabo rozpuszczalnych w wodzie⁷. Do metod tych należą między innymi: (i) konwersja substancji leczniczej do postaci soli; (ii) otrzymanie innej odmiany polimorficznej danego materiału; (iii) mikronizacja wyjściowego kryształu; (iv) oraz jego amorfizacja⁸⁻¹². W mojej pracy naukowej głównie koncentruję się na ostatniej z wymienionych strategii poprawy rozpuszczalności substancji leczniczych, czyli konwertowaniu krystalicznego materiału leczniczego do jego amorficznej formy.

Materiały w formie amorficznej nie posiadają dalekozasięgowego uporządkowania molekularnego charakterystycznego dla kryształów, dzięki czemu mają wyższą, w porównaniu do swoich krystalicznych odpowiedników, energię swobodną Gibbsa¹³⁻¹⁵. W konsekwencji substancje czynne w formie amorficznej posiadają wiele korzystnych właściwości. W literaturze niejednokrotnie dowiedziono, że przekonwertowanie krystalicznej substancji leczniczej do jej bezpostaciowej (tj. amorficznej) formy prowadzi nawet do kilkunastokrotnej poprawy rozpuszczalności, przyspieszenia szybkości jej rozpuszczania oraz polepszenia biodostępności tego materiału¹⁶⁻¹⁹. Cena jaką trzeba zapłacić za wspomniane wyżej zalety wynikające z amorfizacji substancji leczniczej niestety nie jest niska. Mianowicie, brak dalekozasięgowego uporządkowania molekularnego obecny w ciałach amorficznych sprawia, że substancje bezpostaciowe są fizycznie niestabilne²⁰⁻²³. Innymi słowy, materiały w formie amorficznej prędzej lub później powrócą do swojego termodynamicznie stabilnego, krystalicznego, stanu tracąc tym samym pożądane właściwości wynikające z nieuporządkowania²⁴⁻²⁷.

Tendencja do rekrystalizacji substancji w formie amorficznej jest obecnie głównym czynnikiem ograniczającym ich szerokie stosowanie w przemyśle farmaceutycznym^{28,29}. Dlatego w trakcie mojej pracy naukowej badam oraz przewiduję fizyczną stabilność amorficznych substancji leczniczych. Poszukuję molekularnych mechanizmów kontrolujących ich rekrystalizację, aby następnie w oparciu o tę wiedzę zaproponować konkretne rozwiązania prowadzące do ustabilizowania substancji leczniczych.

4.3.2. Opis badanych substancji leczniczych oraz metody ich amorfizacji

W prezentowanym cyklu dziesięciu publikacji (**H1** – **H10**) badano trzynaście substancji leczniczych oraz jednego, dobrze rokującego, kandydata na taką substancję. Do materiałów tych należą: probukol (PBC – **H1**), chloramfenikol (CLP – **H2**), fenofibrat (FEN – **H3**), nifedypina (NIF – **H3**), nimodypina (NIM – **H3**), nisoldypina (NIS – **H3**), MD20 (MD20 – **H4**), itrakonazol (ITR – **H5**), aripiprazol (ARP – **H6**), sildenafil (SIL – **H7**), gryzeofulwina (GSF – **H8**), atorwastatyna (ATR – **H1**), symwastatyna (SVT – **H9** i **H10**), ezetymib (EZB – **H9** i **H10**) oraz fenofibrat (FEN – **H10**). Wzory strukturalne wszystkich wymienionych substancji zaprezentowano na Rysunku 1.



Rysunek 1. Wzory strukturalne substancji leczniczych badanych w prezentowanym cyklu publikacji.

Warto zauważyć, że badane, w prezentowanym cyklu publikacji, substancje lecznicze nie reprezentują specjalnej grupy materiałów. Substancje te nie są stosowane do leczenia wybranego schorzenia oraz wykazują dość dużą różnorodność strukturalną za wyjątkiem pochodnych 1,4-dihydropirydyny, do których należą NIF, NIS, NIM oraz MD20. Wśród badanych substancji wyróżnić można materiały, których cząsteczki posiadają symetrię (np. PBC, NIF), charakteryzują się zwartą strukturą (np. GSF) lub cechuje je wydłużona sztywne (np. ITR) bądź giętka (np. ARP) architektura.

Każdorazowo pierwszy etap prowadzonych prac polegał na charakterystyce wyjściowego, tj. krystalicznego, materiału oraz jego amorfizacji. W przypadku wszystkich substancji, które badano w prezentowanym cyklu publikacji, proces amorfizacji przeprowadzano metodą witrifikacji. Metoda ta polega na szybkim chłodzeniu uprzednio stopionego krystalicznego materiału. Należy nadmienić, że metoda ta może być stosowana do amorfizacji substancji leczniczych, tylko wtedy, gdy próbka nie degraduje w temperaturach równych lub niższych od temperatury jej topienia (T_m). Analiza termogravimetryczna (ang. *Thermogravimetric Analysis* - TGA) wykazała, że spośród wszystkich wyżej wymienionych substancji leczniczych jedynie ATR nie może zostać amorfizowana poprzez witrifikację, ponieważ nie spełnia opisanego kryterium termicznej stabilności (patrz **H1**). ATR w artykule **H1** została jednak wykorzystana jako stabilizator innej substancji leczniczej – PBC. Ponieważ układ PBC+ATR w badanej koncentracji charakteryzuje się znacznie niższą wartością T_m w stosunku do czystej, krystalicznej ATR, kompozycję tą witrifikowano w celu uzyskania jej amorficznej formy.

4.3.3. Fizyczna stabilność badanych substancji leczniczych

Istnieje wiele znanych czynników odpowiedzialnych za fizyczną stabilność amorficznych substancji. Należą do nich między innymi sposób amorfizacji, architektura molekularna, oddziaływania międzycząsteczkowe, możliwość zachodzenia reakcji izomeryzacji (w tym tautomeryzacji), zawartość wody w materiale, czynniki termodynamiczne (np. entalpia konfiguracyjna) oraz ruchliwość (dynamika) molekularna^{13,15,21,30-32}. Obecnie uważa się, że ostatni z wymienionych czynników (tj. dynamika molekularna) odgrywa kluczową rolę w kontrolowaniu rekrytalizacji materiału amorficznego³³⁻³⁵. Dlatego, to właśnie, badania dynamiki molekularnej, prowadzone przy pomocy Szerokopasmowej Spektroskopii Dielektrycznej (ang. *Broadband Dielectric Spectroscopy* – BDS), dominują w prezentowanych w cyklu publikacjach. Poza badaniami dielektrycznymi do oceny fizycznej stabilności amorficznych substancji leczniczych

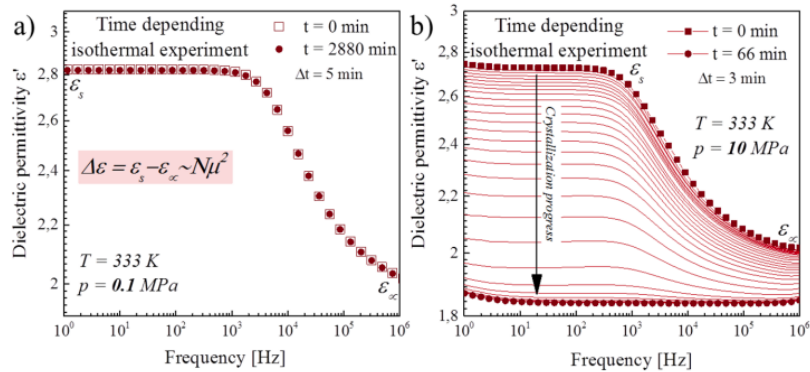
stosowano również pomiary kalorymetryczne przeprowadzane przy pomocy Skaningowej Kalorymetrii Różnicowej (ang. *Differential Scanning Calorimetry* – DSC) oraz eksperymenty wykonywane przy użyciu Dyfrakcji Rentgenowskiej (ang. *X-Ray Diffraction* – XRD). Bazując na nieizotermicznych pomiarach wykonanych przy pomocy DSC oraz BDS badane substancje lecznicze zostały podzielone na dwie główne grupy biorąc pod uwagę ich tendencję do rekrytalizacji. Do pierwszej grupy zakwalifikowano substancje, które rekrytalizują podczas podgrzewania (z tempem z zakresu od 30 do 0.5 K/min). Substancjami tymi są: ARP, NIF, NIS, SIL, GSF, EZB oraz FEN. Do drugiej grupy zaliczono materiały lecznicze, które nie wykazały tendencji do rekrytalizacji podczas ich podgrzewania, w opisanym powyżej zakresie prędkości grzania. Do materiałów tych należą: PBC, CLP, NIM, MD20, ITR oraz SVT.

Pracując z substancjami niekrytalizującymi (tzn. zakwalifikowanymi do drugiej grupy) głównie zależało mi na znalezieniu przyczyn obserwowanej wysokiej stabilności. Motywacją takich prac było założenie, że znając mechanizmy odpowiedzialne za wysoką fizyczną stabilność pewnych materiałów można zaprojektować efektywnie metody stabilizacji innych substancji leczniczych tj. tych wykazujących gorszą fizyczną stabilność.

W pracach **H1** i **H2** badano odpowiednio PBC oraz CLP. Te dwie, na pozór różne, substancje charakteryzują się podobną temperaturą przejścia szklistego ($T_{gPBC} = 299$ K, $T_{gCHP} = 302$ K) oraz wysoką fizyczną stabilnością podczas zarówno badań nieizotermicznych jak i izotermicznych. Jak pokazano w artykule **H1** zwitryfikowany PBC nie rekrytalizuje podczas podgrzewania w trakcie badań kalorymetrycznych oraz dielektrycznych (najwolniejsze zastosowane tempo grzania – $HR = 0.5$ K/min), a przechowywany w warunkach izotermicznych wykazuje stabilność fizyczną przez minimum 30 dni w temperaturze pokojowej oraz przez minimum 48h w $T = 333$ K. CLP, badany pod kątem fizycznej stabilności w pracy **H2**, zachowuje się identycznie jak PBC tzn. nie zarejestrowano jego rekrytalizacji, ani podczas podgrzewania, ani w trakcie badań prowadzonych w warunkach izotermicznych (minimum 4 dni w $T = 308$ K i minimum 3h w $T = 338$ K). Opisywana wysoka fizyczna stabilność PBC oraz CLP przechowywanych w cieczy przechłodzonej zaskakuje, ponieważ patrząc przez pryzmat ich dynamiki molekularnej, powinny rekrytalizować niemal natychmiast w trakcie przechowywania ich w temperaturach z zakresu 333 – 338 K.

Obserwowany w pracy **H1** brak rekrytalizacji PBC podczas wszelkich przeprowadzanych prac badawczych sprawił, że postanowiono zbadać jego fizyczną stabilność również w warunkach podwyższonego ciśnienia ($p = 10$ MPa). Eksperymenty te

wykazały, że ten, na pozór wysoce fizycznie stabilny, materiał zaczyna rekrystalizować natychmiast po jego kompresji, a całkowita konwersja jego bezpostaciowej formy do postaci krystalicznej następuje po mniej niż dwóch godzinach przechowywania w $T = 333$ K i $p = 10$ MPa. Opisaną rekrystalizację PBC w warunkach podwyższonego ciśnienia badano przy pomocy wysokociśnieniowego układu do badań dielektrycznych. Proces rekrystalizacji, podczas izotermicznych pomiarów dielektrycznych, utożsamiany jest ze stopniowym spadkiem siły dielektrycznej ($\Delta\epsilon \sim N\mu^2$)^{36,37}. Jest to konsekwencją obserwowanej podczas rekrystalizacji systematycznej redukcji liczby (N) aktywnie reorientujących dipoli (μ) dających wkład w proces relaksacji strukturalnej. Poniżej zaprezentowano rysunek z publikacji **H1**, który ilustruje opisaną różnicę w tendencji do rekrystalizacji PBC przechowywanego w $T = 333$ K w dwóch różnych warunkach ciśnieniowych – (a) $p = 0.1$ MPa oraz (b) $p = 10$ MPa.



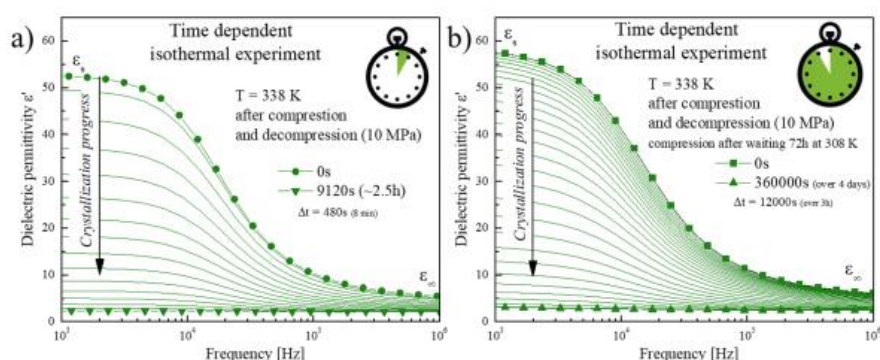
Rysunek 2. Widma dielektryczne części rzeczywistej zespolonej przenikalności dielektrycznej PBC zarejestrowane podczas pomiarów fizycznej stabilności prowadzonych w $T = 333$ K oraz (a) $p = 0.1$ MPa lub (b) $p = 10$ MPa.

Indukowana podwyższonym ciśnieniem rekrystalizacja PBC uświadamia, że fizyczna stabilność materiału amorficznego powinna być zawsze badana zarówno w warunkach standardowego przechowywania leków jak i imitujących proces ich produkcji. Ponieważ podczas żadnego ze znanych procesów produkcji substancji leczniczych nie przechowuje się materiału w sposób ciągły w warunkach podwyższonego ciśnienia, w pracy **H1** zaproponowano nowatorską metodę badania fizycznej stabilności substancji leczniczych w warunkach zbliżonych do jej produkcji. W celu jak najdokładniejszego odwzorowania warunków jakim poddawany jest materiał leczniczy podczas procesu jego produkcji metodami bazującymi na topieniu próbki (w tym np. procesu ekstruzji na gorąco – ang. *Hot Melt Extrusion* – HME) odpowiednio dostosowano wysokociśnieniowy układ do badań dielektrycznych. Proces ten polega na podgrzaniu substancji czynnej *in situ* komory ciśnieniowej do zadanej temperatury, kolejno impulsowym wywarcie na próbkę dowolnego

ciśnienia hydrostatycznego z zakresu od 0.2 do 700 MPa (w przypadku PBC było to $p = 10$ MPa), po czym dekompresji próbki. Podczas całego procesu pomiarowego nieprzerwanie monitorowana jest odpowiedź dielektryczna próbki, która pozwala ocenić, który z etapów produkcji (podgrzewanie, kompresja, dekompresja) jest odpowiedzialny za rekrytalizację badanego materiału. Warto nadmienić, że obecnie nie istnieje inna, alternatywna metoda umożliwiająca ciągle monitorowanie fizycznej stabilności materiału amorficznego w warunkach imitujących proces jego produkcji. Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że za obserwowaną destabilizację amorficznej formy PBC odpowiedzialny jest sam etap kompresji. Dzieje się tak, ponieważ w trakcie kompresji konformacja molekuł, badanej w pracy **H1**, substancji leczniczej ulega zmianie, co skutkuje powstaniem zarodków krystalizacji, innej niż początkowa, odmiany polimorficznej PBC.

CLP, którego tendencję do rekrytalizacji szczegółowo opisano w pracy **H2**, jest drugim, badanym przeze mnie, materiałem leczniczym charakteryzującym się niezwykle wysoką fizyczną stabilnością formy amorficznej w ciśnieniu atmosferycznym ($p = 0.1$ MPa). Imitujące proces produkcji pomiary dielektryczne pokazały, że kompresja, podobnie jak miało to miejsce w przypadku PBC, inicjuje rekrytalizację CLP. Obserwowany podczas wszystkich eksperymentów przeprowadzanych w ciśnieniu atmosferycznym brak rekrytalizacji tej substancji leczniczej sugeruje, że kompresja może modyfikować konformację molekuł CLP (podobnie jak odbywa się to w przypadku PBC), co ułatwia powstanie jego zarodków krystalizacji w warunkach podwyższonego ciśnienia. Ponieważ wraz z postępem izotermicznych badań dielektrycznych CLP przeprowadzanych w $p = 0.1$ MPa wartość siły dielektrycznej ($\Delta\epsilon$) tego materiału stopniowo wzrastała, zapostulowano, że równie prawdopodobną przyczyną braku rekrytalizacji CLP jest zachodząca w jego cząsteczkach tautomeria. Jak wyżej wyjaśniano wartość $\Delta\epsilon$ jest proporcjonalna do ilości aktywnie reorientujących dipoli biorących udział w procesie relaksacji strukturalnej. Biorąc pod uwagę fakt, że ilości dipoli w próbce nie mogła wzrosnąć (tzn. nie dodawano próbki do kondensatora po jego przygotowaniu), obserwowany efekt musi być związany ze wzrostem wartości efektywnego momentu dipolowego próbki. Najbardziej prawdopodobną przyczyną zmiany wartości momentu dipolowego próbki jest zachodząca w jej molekułach tautomeria. Podczas tego procesu dochodzi do równowagowania się tautomerów, czyli strukturalnych izomerów różniących się pozycją atomu wodoru lub protonu³⁸⁻⁴². Patrząc na strukturę cząsteczki CLP można zauważyć, że dwa typy tautomerii tego materiału są możliwe (tautomeria amidowo-imidowa oraz keto-enolowa). Aby potwierdzić, że w badanym materiale faktycznie zachodzi opisywany proces oraz ocenić jego typ

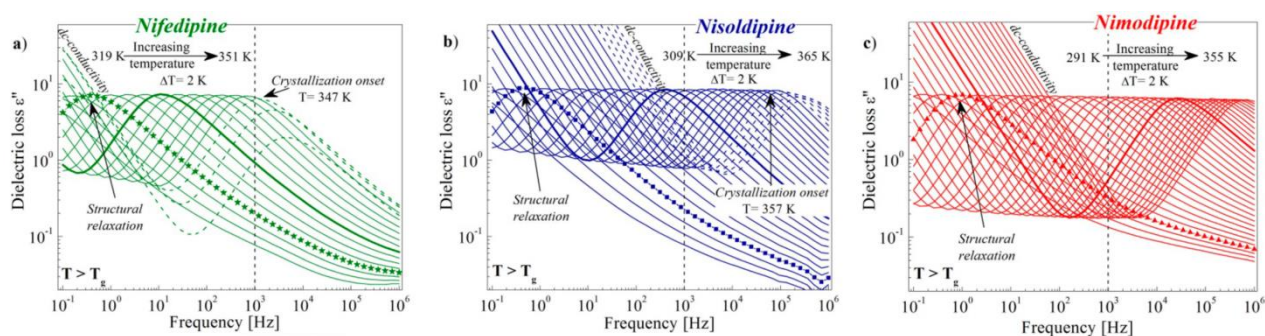
przeprowadzono pomiary przy pomocy spektroskopii podczerwieni (ang. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* – FT IR). Eksperymenty te potwierdziły, że z czasem przechowywania CLP w $T = 338$ K jego forma keto/amidolowa konwertuje do formy enolowej. Fakt ten sprawił, że ostatnim etapem prac badawczych opisywanych w publikacji **H2** było sprawdzenie czy rzeczywiście stosunek tautomerów w badanej próbce ma wpływ na jej fizyczną stabilność. W tym celu przeprowadzono izotermiczne badania dielektryczne w warunkach imitujących proces produkcji substancji amorficznych próbek traktowanych w dwojaki sposób. Jedną z próbek kompresowano do $p = 10$ MPa i dekompresowano natychmiast po amorfizacji, natomiast drugą przed procedurą kompresji i dekompresji pozostawiono na 72h w $T = 308$ K. Przeprowadzone eksperymenty pokazały, że próbka narażona na podwyższone ciśnienie po 72h równowagowaniu rekrystalizuje, aż 34-razy wolniej od próbki poddanej procesowi kompresji i dekompresji zaraz po jej amorfizacji. Poniżej zamieszczono rysunek z publikacji **H2**, który ilustruje opisane różnice w fizycznej stabilności CLP.



Rysunek 3. Widma dielektryczne części rzeczywistej zespolonej przenikalności dielektrycznej CLP zarejestrowane podczas pomiarów fizycznej stabilności prowadzonych w $T = 338$ K po kompresji oraz dekompresji próbki do $p = 10$ MPa (a) zaraz po jej amorfizacji lub (b) po uprzednim przechowywaniu próbki przez $t = 72$ h w $T = 308$ K i $p = 0.1$ MPa.

Kolejnym badanym przeze mnie amorficznym materiałem leczniczym o zbliżonej do PBC (opisywanego w pracy **H1**) i CLP (opisywanego w pracy **H2**) wartości przejścia szklistego jest NIM ($T_{gNIM} = 289$ K). Fizyczną stabilność amorficznej formy tego materiału oraz strukturalnie podobnych do niego substancji leczniczych – NIS oraz NIF – sprawdzano w artykule **H3**. Przeprowadzone badania kalorymetryczne oraz dielektryczne dowiodły, że NIM w porównaniu do NIS oraz NIF wykazuje najsłabszą tendencję do rekrystalizacji pomimo najniższej temperatury przejścia szklistego, a tym samym najszybszej dynamiki molekularnej w danej temperaturze referencyjnej. Tendencję tą najlepiej prezentują nieizotermiczne badania prowadzone przy pomocy BDS podczas, których próbki podgrzewano z prędkością ~ 0.5 K/min. Wyniki tych badań zaprezentowano na Rysunku 4.

Przedstawione eksperymenty wykazały, że NIF o $T_{gNIF} = 315$ K zaczyna rekrystalizować w $T = 347$ K (tj. $T = T_g + 32$ K), NIS o $T_{gNIS} = 305$ K zaczyna rekrystalizować w $T = 357$ K (tj. $T = T_g + 52$ K), natomiast NIM o $T_{gNIM} = 285$ K nie wykazuje tendencji do rekrystalizacji nawet w $T = T_g + 70$ K. Należy dodać, że podana w powyższym zdaniu wartość T_{gNIM} różni się od temperatury przejścia szklistego tego materiału wyznaczonego na podstawie badań kalorymetrycznych, którą podano we wcześniejszej części przewodnika – jest to naturalne i wynika z zastosowania wolniejszego tempa grzania w pomiarach dielektrycznych w stosunku do pomiarów kalorymetrycznych.

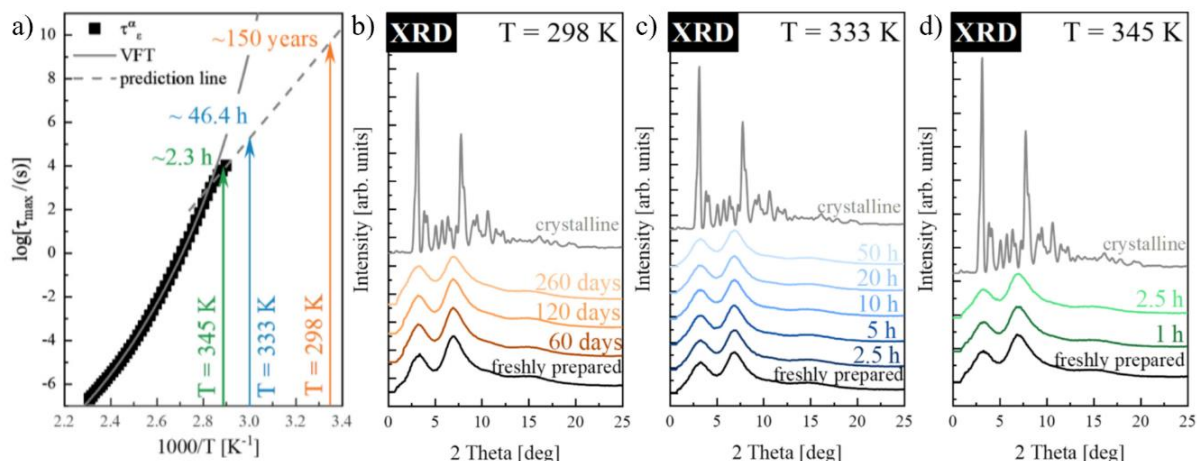


Rysunek 4. Widma strat dielektrycznych (a) NIF, (b) NIS i (c) NIM zarejestrowane w temperaturach powyżej ich T_g w trakcie stopniowego ogrzewania próbek z krokiem 2 K.

Znając tendencję do rekrystalizacji trzech badanych pochodnych 1,4-dihydropirydyny, w publikacji **H3** starano się odpowiedzieć na pytanie, dlaczego tak podobne strukturalnie materiały wykazują odmienną tendencję do rekrystalizacji. Dowiedziono, że przyczyna destabilizacji NIF związana jest z symetryczną budową jej molekuł. Zaobserwowano, że wraz ze wzrostem asymetryczności badanych molekuł zmniejsza się tendencja ich amorficznych form do rekrystalizacji. W pracy **H3** pokazano, że mieszając NIM z NIF, czyli innymi słowy dodając do NIF molekuły o mniejszej symetrii, można efektywnie stabilizować jej amorficzną formę. Poprawa fizycznej stabilności badanych substancji leczniczych, w tym i wspólna amorfizacja, będą szerzej opisane w następnych podrozdziałach przewodnika.

Badana w artykule **H4** nowa pochodna 1,4-dihydropirydyny – MD20 – wykazuje podobnie wysoką fizyczną stabilność amorficznej formy jak prezentowana wcześniej NIM. Ponieważ substancja ta jest nowo syntezowanym materiałem o wysokim potencjale leczniczym, dotychczas w literaturze skupiono się na badaniach mających na celu ocenić efektywność terapeutyczną tego materiału^{43–45}. W związku z brakiem w literaturze podstawowych informacji o fizykochemicznych własnościach MD20 w pracy **H4** skupiono się głównie na scharakteryzowaniu tego związku oraz ocenieniu fizycznej stabilności jego amorficznej formy. Przy pomocy TGA sprawdzano termiczną stabilność MD20. Na

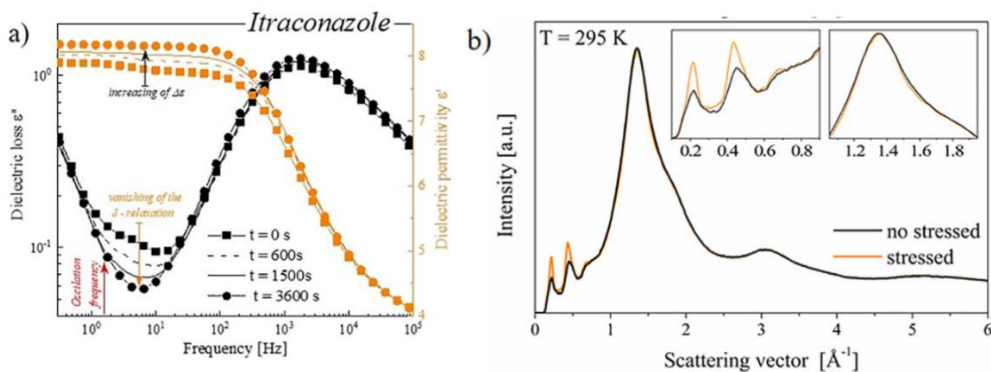
podstawie przeprowadzonych eksperymentów wyznaczano temperaturę degradacji tego materiału ($T_d = 455$ K). Kolejno badano właściwości termiczne MD20 przy pomocy DSC. Prace te pozwoliły wyznaczyć temperaturę topnienia MD20 ($T_m = 450$ K), wskazały, że możliwa jest jego witrifikacja, a przekonwertowana do formy amorficznej próbka charakteryzuje się wartością przejścia szklistego równą $T_g = 361$ K oraz nie wykazuje tendencji do rekrytalizacji podczas podgrzewania z tempem równym 10 K/min. Następnym etapem prac były badania dielektryczne przeprowadzane zarówno w obszarze cieczy przechłodzonej jak i szkła. Eksperymenty prowadzone w temperaturach $T < T_g$ wykazały obecność aż czterech drugorzędowych procesów relaksacyjnych. Ponieważ tak bogata ruchliwość molekuł w obszarze szkła może mieć przełożenie na tendencję MD20 do rekrytalizacji, w publikacji **H4** przewidywano oraz badano fizyczną stabilność tego materiału w trzech temperaturach z zakresu $T < T_g$. Biorąc pod uwagę fakt, że prowadzone przewidywania bazują na korelacji fizycznej stabilności amorficznego materiału z jego relaksacją strukturalną, przyspieszona w stosunku do przewidywań rekrytalizacja próbki oznaczałaby, że, poza relaksacją strukturalną, na fizyczną stabilność materiału amorficznego inne czynniki (w tym np. odzwierciedlana w drugorzędowych procesach relaksacyjnych ruchliwość fragmentów molekuł) mają również istotny wpływ. Przewidywania wskazały, że badany materiał nie powinien rekrytalizować przez minimum 150 lat, 46.4 h oraz 2.3 h w temperaturach 298, 333 oraz 345 K. Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że fizyczna stabilność badanego materiału przechowywanego w temperaturach 333 oraz 345 K jest zgodna z przewidywaniami (tzn. w $T = 333$ K MD20 nie rekrytalizuje przez min. 50 h; w $T = 345$ K MD20 nie rekrytalizuje przez min. 2.5h). Fakt ten pozwala przypuszczać, że dynamika molekularna odzwierciedlana w relaksacji strukturalnej MD20 jest dominującym czynnikiem kontrolującym fizyczną stabilność amorficznej formy tego materiału. Teoretyczne oraz eksperymentalne dane prezentujące fizyczną stabilność MD20 zestawiono na zaczerpniętym z publikacji **H4** Rysunku 5.



Rysunek 5. (a) Temperaturowa zależność czasów strukturalnej relaksacji MD20. Linia ciągła reprezentuje dopasowanie VFT (obszar powyżej T_g), podczas gdy linia przerywana reprezentuje przeprowadzone przewidywanie (obszar poniżej T_g). (b-d) Dyfraktogramy rentgenowskie dla krystalicznego i amorficznego MD20 przechowywanego odpowiednio w temperaturach (b) $T = 298 \text{ K}$, (c) $T = 333 \text{ K}$, (d) $T = 345 \text{ K}$.

Dane literaturowe dowodzą, że kolejnym materiałem leczniczym, który nie rekrystalizuje po witrifikacji, podczas zarówno nieizotermicznych badań kalorymetrycznych jak i dielektrycznych, jest ITR o temperaturze przejścia szklistego $T_{gITR} = 333 \text{ K}$ ^{46,47}. Warto podkreślić, że w trakcie przechładzania wydłużone molekuly ITR porządkują się względem siebie tworząc domeny ciekłokrystaliczne⁴⁸. Częściowe uporządkowanie ITR może przyczyniać się do obserwowanego braku rekrystalizacji tego materiału. Dlatego też w artykule **H5** sprawdzano czy wspomniane uporządkowanie ITR może ulec zmianie po zastosowaniu siły ścinającej. Wpływ ścinania na zmianę uporządkowania fazy nematicznej ITR badano przy pomocy układu składającego się z reometru oraz spektrometru dielektrycznego. Przeprowadzone pomiary dowiodły, że siła ścinająca jest w stanie modyfikować uporządkowanie ITR, co w konsekwencji może być przyczyną zmian własności tego materiału leczniczego (patrz panel a Rysunku 6). Warto dodać, że w pracy **H5** po raz pierwszy dowiedziono, że ścinając przechłodzony ITR można zmienić jego ciekłokrystaliczne uporządkowanie. Dodatkowo wykazano, że wraz ze wzrostem temperatury ścinania wydłużał się czas potrzebny na zmianę uporządkowania próbki, co skutkuje ujemną energią aktywacji tego procesu. Ponieważ ścinany w obszarze nematyka ITR zmienia trwale swoje uporządkowanie możliwe jest otrzymanie innego, w porównaniu do wyjściowego materiału, szkła smektycznego tej substancji leczniczej. Dyfraktogramy XRD ścinanego oraz nieścianego ITR porównano w panelu b Rysunku 6. Obecnie prowadzone badania wskazują, że taki materiał charakteryzuje się znacznie wyższą tendencją do rekrystalizacji w porównaniu do standardowo otrzymanego szkła

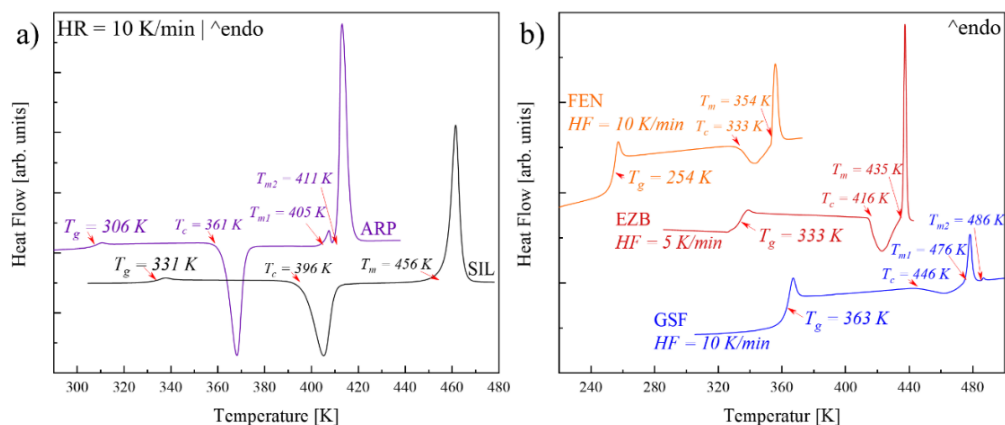
smektycznego ITR, a obserwowany proces rekrytalizacji prowadzi do powstania innej niż wyjściowa formy polimorficznej tego materiału leczniczego.



Rysunek 6. (a) Widma dielektryczne części rzeczywistej (pomarańczowe) i urojonej (czarne) zespolonej przenikalności dielektrycznej ITR zarejestrowane podczas ścinania przy $\omega = 10$ rad/s i $\gamma = 50\%$ w 353 K. (b) Dyfraktogramy rentgenowskie nie ścinanego (czarny) oraz ścinanego (pomarańczowy) ITR.

W kolejnych pięciu publikacjach z cyklu, tj. **H6** – **H10**, badano amorficzne substancje lecznicze, które rekrytalizują w obszarze cieczy przechłodzonej podczas nieizotermicznych pomiarów kalorymetrycznych oraz dielektrycznych. Jak już wcześniej wspomniano, do materiałów tych należą: EZB, FEN, ARP, GSF oraz SIL. Na Rysunku 7 zestawiono, zarejestrowane podczas grzania, termogramy DSC formy amorficznej tych materiałów. Termogramy te zostały zaczerpnięte z artykułów będących częścią prezentowanego cyklu publikacji. Jak widać, krzywe DSC każdej z wyżej wymienionych substancji leczniczych charakteryzują się obecnością minimum trzech procesów termicznych. Patrząc od niskich temperatur, pierwszym, przypominającym stopień procesem termicznym jest przejście szkliste ($T_{gEZB} = 333$ K, $T_{gFEN} = 254$ K, $T_{gGSF} = 363$ K, $T_{gARP} = 306$ K, $T_{gSIL} = 331$ K). Podczas dalszego ogrzewania próbek z tempem 10 K/min, a w przypadku EZB z tempem 5 K/min, na termogramach DSC zarejestrowano drugi – egzotermiczny – proces związany z rekrytalizacją badanych substancji leczniczych. Kolejno, na przedstawionych krzywych DSC wyróżnić można jeden dla EZB, FEN i SIL oraz dwa w przypadku GSF i SIL endotermiczne procesy termiczne odzwierciedlające topienie uprzednio wykrytalizowanej frakcji krystalicznej badanych materiałów. Warto nadmienić, że ARP oraz SIL podczas prezentowanego na Rysunku 7 pomiaru DSC w pełni przekonwertowały do swojej krystalicznej formy, natomiast niepełną rekrytalizację zarejestrowano dla EZB, FEN oraz GSF. Fakt ten przyczynił się do podziału Rysunku 7 na dwa panele. Przedstawiona wysoka tendencja do rekrytalizacji przywoływanych substancji leczniczych sprawiła, że głównym celem publikacji **H6** – **H10** było znalezienie efektywnych metod ich stabilizacji. Dlatego artykuły te zostaną szerzej opisane w kolejnym

podrozdziale przewodnika zatytułowanym: *Metody poprawy fizycznej stabilności badanych materiałów.*



Rysunek 7. Termogramy DSC zarejestrowane podczas grzania amorficznej formy (a) w pełni rekrystalizujących: ARP (fioletowy) oraz SIL (czarny), a także (b) częściowo rekrystalizujących: FEN (pomarańczowy), EZB (czerwony) oraz GSF (niebieski).

4.3.4. Metody poprawy fizycznej stabilności badanych materiałów leczniczych

Największym „demonem”, a tym samym głównym powodem braku powszechności amorficznych substancji leczniczych na rynku farmaceutycznym jest ich ograniczona fizyczna stabilność. Dlatego, w mojej pracy naukowej koncentruje się nie tylko na samym jej badaniu oraz przewidywaniu, ale również poszukuję efektywnych metod hamowania rekrystalizacji amorficznych materiałów leczniczych. W tym podrozdziale pokrótce przedstawię dwie metody stabilizacji amorficznych substancji, które wykorzystywałam do hamowania rekrystalizacji materiałów badanych w publikacjach z prezentowanego cyklu. Pierwsza ze stosowanych metod bazuje na zastosowaniu polimerowych dodatków, natomiast druga szczególnego typu nisko-molekularnych stabilizatorów jakimi są inne substancje lecznicze.

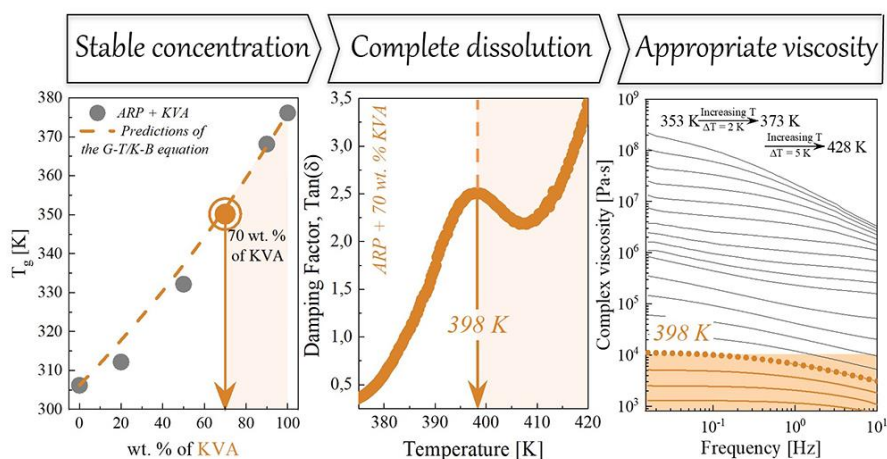
4.3.4.1. Poprawa fizycznej stabilności amorficznych substancji leczniczych polimerowymi dodatkami

Najpopularniejszą, a w konsekwencji najczęściej stosowaną, metodą poprawy fizycznej stabilności amorficznych substancji leczniczych jest łączenie ich z polimerami charakteryzującymi się wysokimi wartościami temperatury przejścia szklistego (T_g)^{49–53}. W takich binarnych układach lek-polimer, często obserwuje się poprawę fizycznej stabilności amorficznego materiału leczniczego wynikającą z antyplastyfikacji tzn. spowolnienia dynamiki cząsteczek substancji leczniczej polimerowym dodatkiem^{54–56}. Warto podkreślić,

że skuteczność tego mechanizmu hamowania rekrytalizacji amorficznych materiałów została potwierdzona w dwojaki sposób. Z jednej strony wielokrotnie porównywano tendencję do rekrytalizacji czystej, amorficznej substancji leczniczej do jej binarnych układów lek-polimer o spowolnionej, w stosunku do materiału leczniczego, dynamice molekularnej. Wyniki tych badań pokazują, że spowalniając dynamikę molekularną substancji leczniczej polimerowym dodatkiem bardzo często obserwuje się poprawę fizycznej stabilności stabilizowanego materiału^{53,57}. Z drugiej strony prowadzono również badania nad układami lek-polimer, w których polimer posiadał niższą wartość T_g w porównaniu do substancji do niego dodanej. W takich układach polimer odgrywa rolę plastyfikatora przyspieszając dynamikę molekularną substancji leczniczej⁵⁸. Ponieważ plastyfikacja z definicji wpływa destabilizująco na postać amorficzną materiału leczniczego (tzn. przyspiesza jego rekrytalizację) w literaturze obserwuje się znaczną dysproporcję między stosowaniem do stabilizacji amorficznych materiałów leczniczych polimerów plastyfikujących i antyplastyfikujących te substancje.

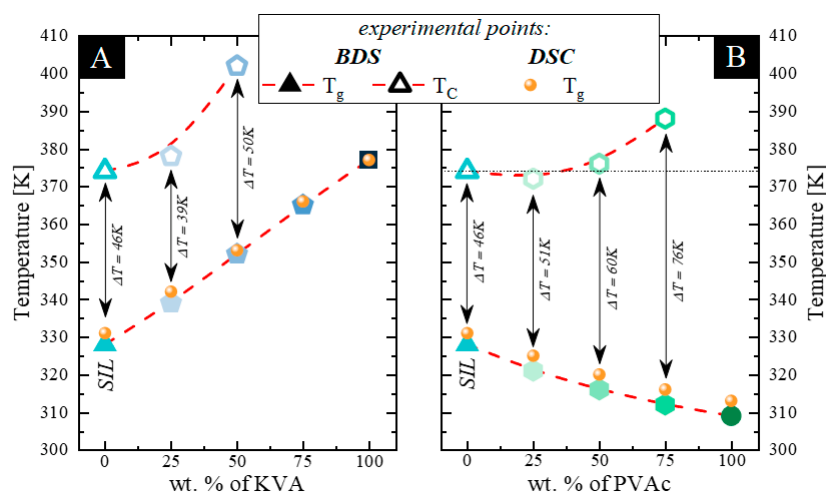
W pracach prowadzonych nad poprawą fizycznej stabilności amorficznej formy ARP stosowano dwa dobrze znane w przemyśle farmaceutycznym polimery Kollidon VA64 firmy BASF (czyli kopolimer 1-winylo-2-pirolidonu i octanu winylu – KVA) o $T_{gKVA} = 376$ K oraz, tej samej firmy, Soluplus (czyli kwas octowy etenylu ester, polimer z 1 - etenylheksahydro - 2H - azepin - 2 - onu i alfa - hydro - omega - hydroksypoli (oksy - 1,2 - etanediyl) – SOP) o $T_{gSOP} = 344$ K. Jak wykazano w artykule **H6** materiały te pełniły rolę antyplastyfikatorów badanej substancji leczniczej. Potwierdzono, że wraz ze wzrostem koncentracji KVA lub SOP w binarnym układzie lek-polimer rośnie wartość T_g układu, a tym samym dochodzi do spowolnienia dynamiki molekularnej ARP. Obserwowane spowolnienie dynamiki stabilizowanego materiału jest bezpośrednią przyczyną poprawy jego fizycznej stabilności. Na podstawie przeprowadzonych pomiarów dielektrycznych wyznaczona została dodatkowo granica rozpuszczalności ARP w wybranych polimerach. Wynosi ona odpowiednio 70 oraz 85 % wag. W przypadku KVA oraz SOP. Wartości te wskazują, że potrzeba, aż 15 % wag. mniej KVA w porównaniu do SOP, aby uzyskać termodynamicznie stabilny binarny układ ARP-polimer. Długoterminową fizyczną stabilność badanych nasyconych układów lek-polimer sprawdzano przy pomocy dyfrakcji rentgenowskiej. Eksperymenty te potwierdziły wysoką fizyczną stabilność obydwu układów tj. próbki nie rekrytalizowały przez min. 220 dni. Układy ARP + 70% wag. KVA oraz ARP + 85 % wag. SOP zostały kolejno poddane nieizotermicznym badaniom reologicznym dzięki którym wyznaczona została minimalna temperatura niezbędna do

rozpuszczenia leku w polimerowej matrycy. Eksperymenty te pokazały, że do otrzymania układu ARP + 70 % wag. KVA niezbędna jest $T = 398$ K, a układu ARP + 85 % wag. SOP $T = 383$ K. Ponieważ temperatura rozpuszczenia leku w polimerze nie jest jedynym parametrem, na który należy zwrócić uwagę podczas jego produkcji, w kolejnym etapie prac sprawdzano temperaturową zmianę lepkości badanych układów. Wykazano, że przygotowane kompozycje lek-polimer charakteryzują się odpowiednimi wartościami lepkości (tj. $1\ 800 - 10\ 000\ \text{Pa}\cdot\text{s}$)^{59,60}, do wytwarzania ich metodami bazującymi na topieniu próbki (w tym np. HME), w temperaturach z zakresu 398 – 428 K dla ARP + 70 % wag. KVA oraz 413 – 433 K dla ARP + 85 % wag. SOP. Wyniki te pokazują, że pomimo niższej o 10 K temperatury rozpuszczania ARP w SOP w stosunku do rozpuszczania ARP w KVA, układ ARP + 70 % wag. KVA może być produkowany w temperaturze o 15 K niższej w porównaniu do ARP + 85 % wag. SOP. Podsumowując, przeprowadzone badania dowiodły, że obydwa stosowane w pracy **H6** antyplastyfikujące ARP polimery są w stanie w pełni ustabilizować jego amorficzną formę. Ponieważ do osiągnięcia termodynamicznie stabilnego układu na bazie ARP potrzeba mniej KVA niż SOP oraz KVA umożliwia prowadzenie procesu HME dla próbek z ARP w niższych temperaturach niż pozwala na to SOP, oceniono, że KVA jest lepszym dodatkiem farmaceutycznym dla amorficznego ARP. Warto dodać, że poza oceną efektywności badanych stabilizatorów w hamowaniu rekrytalizacji bezpostaciowego ARP przeprowadzone badania pozwoliły zaproponować trzy-stopniową procedurę umożliwiającą przyspieszyć prace nad rozwojem amorficznych substancji leczniczych z wykorzystaniem polimerowych dodatków. Na Rysunku 8 przedstawiono grafikę abstraktu publikacji **H6**, który dobrze ilustruje opisaną procedurę.



Rysunek 8. Grafika abstraktu publikacji **H6** prezentująca: na lewym panelu zmianę wartości T_g układu ARP+KVA w zależności od jego koncentracji z zaznaczeniem stężenia odpowiadającego roztworowi nasyconemu, na środkowym panelu temperaturową zależność $\tan(\delta)$ z zaznaczeniem temperatury rozpuszczania ARP w KVA oraz na prawym panelu częstotliwością zmianę lepkości badanego układu dla temperatur z zakresu od 353 do 428 K z zaznaczeniem rejonu lepkości odpowiednich do HME.

Aby udowodnić, że do hamowania rekrytalizacji amorficznych substancji leczniczych nadają się również polimery plastyfikujące dany materiał, w artykule **H7** dokładnie badano różnice w stabilizacji amorficznej formy SIL dwoma polimerami, z których jeden pełnił rolę antyplastyfikatora SIL, a drugi jego plastyfikatora. Polimerem charakteryzującym się wyższą temperaturą przejścia szklatego w stosunku do czystego amorficznego SIL był, użyty we wcześniej opisywanej pracy **H6**, KVA. Natomiast materiałem, którego T_g jest niższa od temperatury przejścia szklatego SIL był poli(octan winylu) (PVAc). Termiczne własności badanych w publikacji **H7** układów lek-polimer (SIL + PVAc oraz SIL + KVA) o koncentracjach polimeru 25, 50 oraz 75 wag. % sprawdzano przy pomocy DSC. Zarejestrowane podczas grzania z tempem 10 K/min termogramy DSC: (i) potwierdziły plastyfikujący oraz antyplastyfikujący charakter PVAc oraz KVA, (ii) wykazały większą efektywność KVA w stabilizacji SIL w porównaniu do PVAc oraz (iii) udowodniły, że PVAc, pomimo obniżania T_g SIL, tylko w niskich koncentracjach przyspiesza rekrytalizację dodanego do niego materiału leczniczego. W celu lepszego zrozumienia obserwowanego efektu poprawy fizycznej stabilności amorficznego SIL poprzez plastyfikujący go PVAc, przygotowane układy badano przy pomocy FT IR. Pomiary te wykazały brak specyficznych oddziaływań pomiędzy materiałem leczniczym, a zastosowanymi polimerami. Kolejno przy pomocy BDS sprawdzano jak polimerowe dodatki modyfikują dynamikę molekularną przechłodzonego SIL. Bazując na pomiarach dielektrycznych wyznaczono współczynnik stabilności termicznej zdefiniowany jako różnica pomiędzy temperaturą przejścia szklatego próbki (T_g), a temperaturą początku jej rekrytalizacji (T_c). Rysunek 9 prezentuje zaczerpnięte z artykułu **H7** zestawienie T_g , T_c oraz współczynnika stabilności termicznej badanych układów.



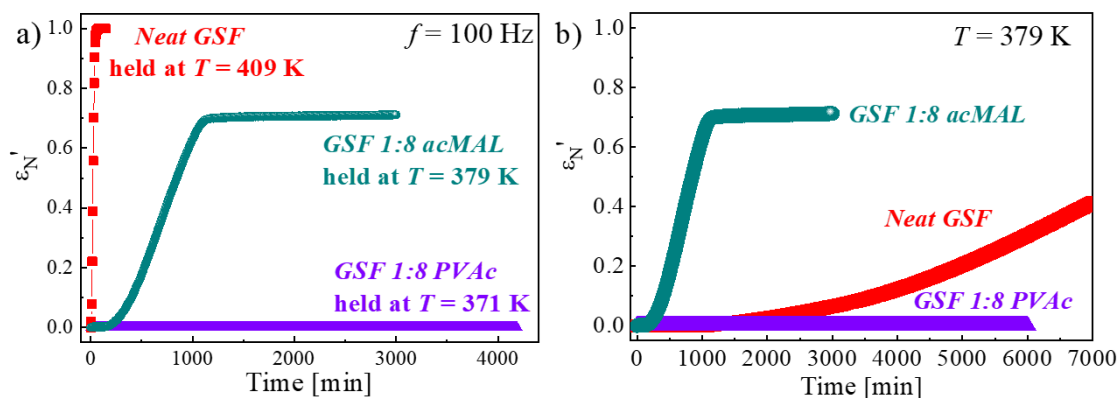
Rysunek 9. Zestawienie temperatur przejścia szklatego (T_g) oraz początku krystalizacji (T_c) dla różnych koncentracji układów binarnych (a) SIL+KVA oraz (b) SIL+PVAc.

Porównując współczynnik stabilności termicznej układów SIL + KVA oraz SIL + PVAc można zauważyć, że jest on wyższy dla układów zawierających w swoim składzie PVAc. Wynik ten sugeruje, że gdyby zastosowane polimery modyfikowały temperaturę przejścia szklistego SIL w ten sam sposób, PVAc mógłby lepiej stabilizować SIL niż KVA. W związku z powyższym w dalszej części pracy **H7** wpływ polimerowego dodatku na fizyczną stabilność amorficznego materiału leczniczego rozważano zarówno w warunkach izotermicznych jak i izochronicznych. Przeprowadzone pomiary wykazały, że przechowując układy SIL+KVA oraz SIL+PVAc w takich samych warunkach temperaturowych bezkonkurencyjnie wyższą fizyczną stabilnością charakteryzują się kompozycje zawierające w swoim składzie KVA. Porównując tendencję SIL do rekrytalizacji z badanymi układami w warunkach izochronicznych sytuacja jest bardziej złożona. Mianowicie, PVAc stosowany w niskich koncentracjach (25 % wag.) przyspiesza rekrytalizację dodanego do niego materiału leczniczego – typowe zachowanie plastyfikatora. Jednak, przy zastosowaniu większych koncentracji PVAc (75 % wag.) jego efektywność stabilizacji SIL jest porównywalny do KVA (pomimo obniżenia T_g SIL o 15 K oraz różnicy w T_g do odpowiadającego mu koncentracją układu z KVA o 50 K). Ponieważ wykazano, że SIL i PVAc nie oddziałują specyficznie ze sobą, przyczyna obserwowanej poprawy fizycznej stabilności SIL w układach z PVAc może mieć dwojakie pochodzenie. Z jednej strony polimerowy dodatek działa jako zawada steryczna utrudniając zarówno powstawanie zarodków krystalizacji jak i wzrost, propagację, kryształu SIL. Natomiast z drugiej strony wraz ze wzrostem koncentracji PVAc coraz więcej SIL rozpuszcza się w tym polimerze co jednocześnie termodynamicznie stabilizuje rozpuszczoną część substancji leczniczej. Warto dodać, że w artykule **H7** wykazano, że zdolność PVAc do rozpuszczania SIL jest lepsza w porównaniu z KVA. Co oznacza, że przy pewnej koncentracji (tzn. dla koncentracji układu nasyconego SIL + PVAc) to PVAc – polimer plastyfikujący SIL – będzie bardziej efektywnym stabilizatorem tej substancji leczniczej, w porównaniu do KVA, czyli polimeru antyplastyfikującego SIL.

Wpływ substancji pomocniczych charakteryzujących się niższą temperaturą przejścia szklistego od amorficznej substancji leczniczej na jej tendencje do rekrytalizacji została również badana w artykule **H8**. Główną bohaterką publikacji **H8** jest łatwo rekrytalizująca z cieczy przechłodzonej GSF. Do poprawy jej fizycznej stabilności stosowano dwa materiały – polimer PVAc, który w pracy **H7** stosowano do hamowania rekrytalizacji amorficznego SIL, oraz nisko-molekularną substancję – acetylowaną maltozę (acMAL). Przeprowadzone badania kalorymetryczne oraz dielektryczne dowiodły, że użyte materiały

stabilizujące: (i) faktycznie pełnią rolę plastyfikatorów GSF obniżając jej T_g oraz (ii) nawet w niewielkich ilościach (tj. GSF 8:1 stabilizator) poprawiają fizyczną stabilność badanej substancji leczniczej. W artykule **H8**, poza sprawdzeniem wpływu zastosowanych dodatków na fizyczną stabilność GSF, szczegółowo badano również tendencję do rekrytalizacji czystej amorficznej substancji leczniczej. Eksperymenty te prowadzono w czterech temperaturach równych 379, 389, 399 oraz 409 K. Analiza otrzymanych danych pozwoliła scharakteryzować proces krystalizacji GSF. Wyznaczone zostały stałe szybkości krystalizacji GSF (K), wymiarowość zarodkowania (n) oraz energia aktywacji procesu krystalizacji badanej substancji leczniczej (E_a). Aby szczegółowo sprawdzić wpływ PVAc oraz acMAL na fizyczną stabilizacji GSF, układy o najwyższej zawartości stabilizującego dodatku (tj. GSF 1:8 stabilizator) badano zarówno w warunkach izochronicznych jak i izotermicznych. Wyniki przeprowadzonych prac eksperymentalnych zestawiono na Rysunku 10, który został zaczerpnięty z publikacji **H8**. Porównując tendencję do rekrytalizacji czystej amorficznej GSF do układów GSF + acMAL oraz GSF + PVAc, podczas przechowywania ich w warunkach stałego czasu relaksacji strukturalnej ($\tau_\alpha = \text{const} = 1.59 \mu\text{s}$) można zauważyć, że najszybciej zaczyna rekrytalizować czysta amorficzna GSF, kolejno – około 2h później – zaobserwowano początek rekrytalizacji układu GSF + acMAL natomiast binarny układ z PVAc nie wykazał żadnej tendencji do rekrytalizacji w trakcie trwania pomiaru (tj. przez około 72 h) – patrz panel a Rysunku 10. Warto zauważyć, że obserwowana rekrytalizacja układu GSF + acMAL nie zachodzi w pełni. W artykule **H8** zwrócono uwagę, że z wyjściowego, przesyconego, stężenia badanej binarnej kompozycji to acMAL, a nie GSF wykrytalizowuje, w konsekwencji czego powstaje układ potrójny składający się z krystalicznej frakcji acMAL oraz roztworu nasyconego GSF + acMAL. Bazując na badaniach fizycznej stabilności prowadzonych w warunkach izochronicznych można wnioskować, że obydwa zastosowane plastyfikatory GSF spowalniają jej rekrytalizację. Ponieważ, z aplikacyjnego punktu widzenia istotne jest jednak porównanie fizycznej stabilności układów w stałych warunkach temperaturowych, analogiczne badania tendencji do rekrytalizacji czystej GSF i jej binarnych układów zostały przeprowadzone w $T = 379 \text{ K}$. Wyniki tych badań zestawiono na panelu b Rysunku 10. Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że układ GSF + acMAL zaczyna rekrytalizować po około 2 h przechowywania go w $T = 379 \text{ K}$. Warto podkreślić, że jest to aż o 14 h wcześniej od zaobserwowania początku krystalizacji czystej amorficznej GSF przechowywanej w takiej samej temperaturze. Kompozycja składająca się z GSF i plastyfikującego ją polimeru PVAc okazała się być, również i w tych warunkach,

najstabilniejsza – nie zaobserwowano rekrytalizacji tego układu nawet po 4 dniach pomiarów prowadzonych w $T = 379$ K.



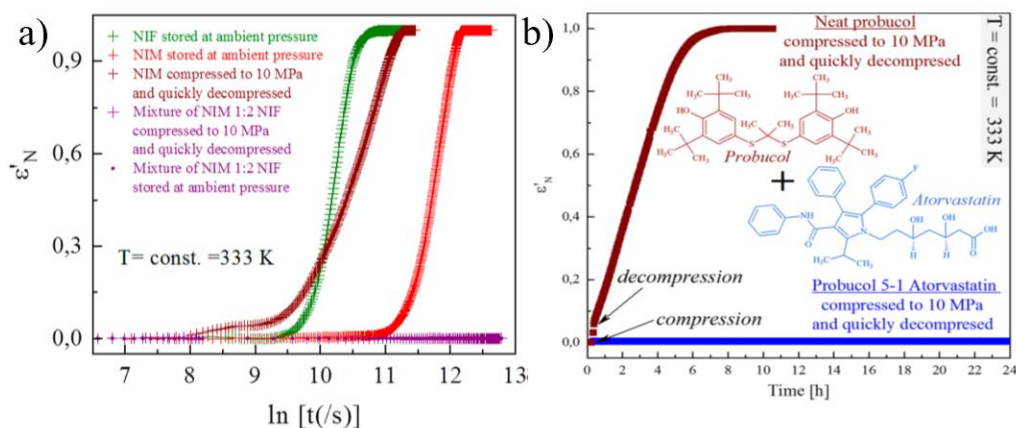
Rysunek 10. Zestawienie czasowych zależności ϵ''_N dla czystej amorficznej GSF (czerwone kwadraty), układu GSF 1:8 acMAL (zielone koła) oraz układu GSF 1:8 PVAc (fioletowe trójkąty) zarejestrowanych w (a) warunkach stałego czasu relaksacji $\tau_a = 1.59$ μ s oraz (b) stałej temperatury $T = 379$ K.

4.3.4.2. Poprawa fizycznej stabilności amorficznych substancji leczniczych szczególnym typem nisko-molekularnych dodatków jakimi są inne substancje lecznicze

Pomimo wykazanej wysokiej efektywności polimerów w stabilizacji amorficznych substancji leczniczej, w trakcie mojej pracy badawczej koncentrowałam się również na zastosowaniu do tego celu materiałów nisko-molekularnych. W przytaczanym na końcu poprzedniego podrozdziału artykule **H8** zastosowano jednego z reprezentantów tej grupy – acMAL – do stabilizacji GSF. Przywoływany cukier był jedynym nisko-molekularnym materiałem niebędącym substancją leczniczą, którego w prezentowanym cyklu publikacji, stosowano do hamowania rekrytalizacji amorficznych substancji leczniczych. Dlatego w niniejszym podrozdziale skupię się na stabilizacji materiałów amorficznych szczególną grupą stabilizatorów nisko-molekularnych jakimi są inne substancje lecznicze (zazwyczaj wykazujące wyższą fizyczną stabilnością w porównaniu do stabilizowanego materiału).

Hamowanie rekrytalizacji amorficznej substancji leczniczej innym materiałem wykazującym aktywność leczniczą jest szczególnie interesująca w przypadku układów, które, albo są już stosuje łącznie (w produktach zawierających w swoim składzie materiały lecznicze w formie krystalicznej), albo można lub zaleca się łącznie stosować. Substancjami co, do których nie ma informacji o możliwości łączego stosowania są NIF oraz NIM. Tendencja do rekrytalizacji tych substancji była opisywana w podrozdziale 4.3.3. *Fizyczna stabilność badanych substancji leczniczych*. Ponieważ

jednak materiały te są strukturalnie podobne, przy czym bardziej symetryczna NIF rekrytalizuje znacznie szybciej, w porównaniu do mniej symetryczna do niej NIM, w artykule **H3** zdecydowano się zbadać wpływ NIM na fizyczną stabilność NIF. W tym celu przygotowano trzy binarnie amorficzne układy składające się z NIF i NIM o koncentracjach wagowych 10:1, 5:1 oraz 2:1. Zarówno badania kalorymetryczne jak i dielektryczne wykazały, że fizycznie najstabilniejszym układem jest kompozycja NIF 2:1 NIM. Ponieważ amorficzna NIM, pomimo plastyfikacji NIF jest w stanie efektywnie ją stabilizować w ciśnieniu atmosferycznym, w kolejnej części prac prezentowanych w publikacji **H3** sprawdzano, czy układ ten wykazuje również lepszą odpornością na kompresję w porównaniu do czystej amorficznej NIM. Pomiar dielektryczny prowadzone w warunkach zbliżonych do tych obecnych podczas produkcji amorficznych substancji leczniczych dowiodły, że układ NIF 2:1 NIM nie wykazuje tendencji do rekrytalizacji po impulsowym narażeniu go na działanie podwyższonego ciśnienia ($p = 10$ MPa). Panel a Rysunku 11 zestawia analizę danych dielektrycznych zebranych w $T = 333$ K dla: (i) czystej amorficznej NIF oraz czystej amorficznej NIM przechowywanych w $p = 0.1$ MPa, (ii) czystej amorficznej NIM impulsowo kompresowanej do $p = 10$ MPa i szybko dekompresowanej oraz (iii) kompozycji NIF 2:1 NIM przechowywanej zarówno w warunkach ciśnienia atmosferycznego jak i impulsowo kompresowanej do $p = 10$ MPa i szybko dekompresowanej. Przedstawione dane eksperymentalne dowodzą, że nie tylko amorficzna NIM jest w stanie efektywnie ustabilizować amorficzną NIF, ale również zastosowanie NIF poprawia odporność na podwyższone ciśnienie amorficznej NIM. Wspólne stabilizacyjne korzyści płynące z połączenia NIF z NIM pokazują jak skuteczne w amorfizacji mogą okazać się układy składające się z więcej niż jednej substancji leczniczej. Dodatkowo, przy właściwym dobraniu substancji leczniczych pod ich terapeutycznym kątem, zalet płynących ze wspólnej amorfizacji kilku materiałów leczniczych może być znacznie więcej. Do wspomnianych zalet można, między innymi, zaliczyć: (i) zmniejszenie skutków ubocznych wynikające z możliwego zastosowania mniejszej ilości substancji leczniczych będące następstwem poprawy ich rozpuszczalności w wyniku amorfizacji; (ii) poprawa efektu terapeutycznego wynikająca z terapii skojarzonej; (iii) redukcja rozmiaru produktu leczniczego wynikająca ze zmniejszenia, w rdzeniu tabletki, ilości substancji leczniczej oraz substancji pomocniczych – substancje lecznicze w formie amorficzne wykazują łatwiejszą prasowalność stąd możliwa redukcja ilości substancji pomocniczych^{61–63}.



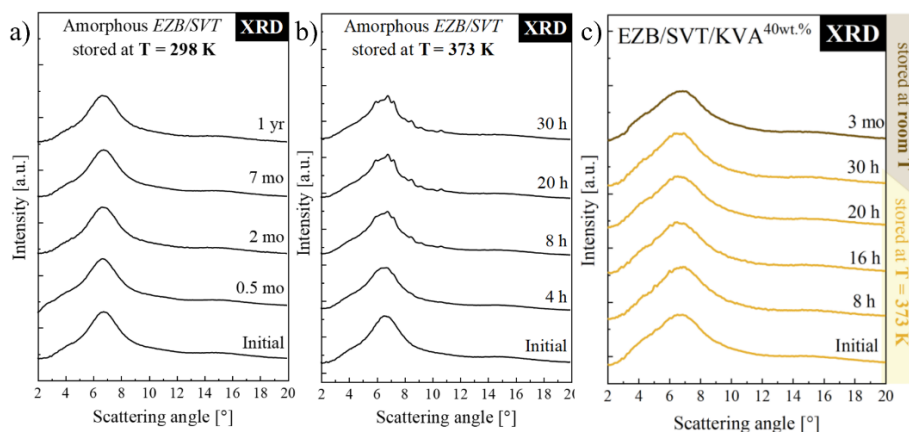
Rysunek 11. Zestawienie czasowych zależności ϵ'_{N} dla: (a) czystej amorficznej NIF przechowywanej w $p = 0.1\text{ MPa}$ (zielone krzyżyki), czystej amorficznej NIM przechowywanej w $p = 0.1\text{ MPa}$ (czerwone krzyżyki), czystej amorficznej NIM impulsowo kompresowanej do $p = 10\text{ MPa}$ i szybko dekompresowanej (brązowe krzyżyki) oraz kompozycji NIF 2:1 NIM przechowywanej zarówno w warunkach ciśnienia atmosferycznego (fioletowe punkty) jak i impulsowo kompresowanej do $p = 10\text{ MPa}$ i szybko dekompresowanej (fioletowe krzyżyki) przechowywanych w $T = 333\text{ K}$; (b) czystego amorficznego PBC impulsowo kompresowanej do $p = 10\text{ MPa}$ i szybko dekompresowanej (brązowe kwadraty) oraz układu PBC 5:1 ATR impulsowo kompresowanej do $p = 10\text{ MPa}$ i szybko dekompresowanej (niebieskie kwadraty) przechowywanych w $T = 333\text{ K}$.

Kolejnym, w porównaniu do NIM, przedstawionym w podrozdziale 4.3.3. *Fizyczna stabilność badanych substancji leczniczych*, materiałem leczniczym wykazującym wysoką fizyczną stabilność w warunkach ciśnienia atmosferycznego, jednak bardzo łatwo rekrystalizującym po narażeniu go na podwyższone ciśnienie, jest PBC. Ponieważ w literaturze wielokrotnie podkreślano, że efektywność terapeutyczna tego materiału leczniczego jest lepsza w mieszaninach z niewielką ilością ATR w artykule **H1** badano czy $\sim 17\%$ dodatek tego materiału leczniczego jest w stanie zapobiec indukowanej podwyższonym ciśnieniem rekrystalizacji PBC^{64,65}. Jak wykazano układ PBC 5:1 ATR jest odporny na podwyższone ciśnienie. Przeprowadzone badania dielektryczne oraz rentgenowskie dowiodły, że kompozycja ta nie wykazuje żadnej tendencji do rekrystalizacji zarówno natychmiast po zadziałaniu siły kompresji, jak i po 30 dniach od tego momentu. Panel b Rysunku 11 prezentuje analizę danych dielektrycznych porównującą fizyczną stabilność czystego amorficznego PBC oraz jego binarnie amorficznego układu z ATR (PBC 5:1 ATR) narażonych na impulsowe zadziałanie podwyższonego ciśnienia ($p = 10\text{ MPa}$).

Innym świetnie znanym połączeniem dwóch krystalicznych substancji leczniczych jest kompozycja na bazie EZB oraz SVT. H. E. Bays i in. dowiedli, że jednoczesne podanie 10 mg EZB i 10 mg SVT lub monoterapia 80 mg samej SVT w ten sam sposób zmniejszają stężenie lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein-Cholesterol* – LDL-C) w osoczu⁶⁶. Skuteczność i bezpieczeństwo łącznego stosowania

obu wyżej wymienionych substancji leczniczych zaowocowało pojawieniem się na rynku produktów złożonych zawierających w swoim składzie EZB i SVT⁶⁷. Warto wspomnieć, że komercyjnie dostępne, krystaliczne formy tych materiałów leczniczych wykazują niską biodostępność po podaniu doustnym, którą przypisuje się ich słabej rozpuszczalności w wodzie. EZB, którego rozpuszczalność w wodzie wynosi 8,46 ng/L, charakteryzuje się biodostępnością równą 35%^{4,68}. Natomiast rozpuszczalność w wodzie i biodostępność SVT wynoszą odpowiednio 1,45 mg/l oraz 5%⁶⁹. Warto podkreślić, że zarówno EZB jak i SVT charakteryzują się wysoką przenikalnością przez błony biologiczne, przez co klasyfikują się do drugiej klasy Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (ang. *Biopharmaceutics Classification System* – BCS). W konsekwencji obydwie te substancje są świetnymi kandydatami do amorfizacji, ponieważ zmiana ich formy może skutkować poprawą biodostępności. Powyższe fakty sprawiły, że w pracy **H9** postanowiono wykorzystać możliwość łączenia EZB z SVT i wspólnie je amorfizować. Ponieważ amorficzna forma EZB znana jest z wysokiej tendencji do rekrytalizacji (zaczyna rekrytalizować po 14 dniach od momentu amorfizacji podczas przechowywania w $T = 298$ K) w artykule **H9** sprawdzano, czy przechłodzona SVT jest w stanie poprawić fizyczną stabilność amorficznej formy EZB⁵⁷. Długoterminowe badania fizycznej stabilności binarnie amorficznego układu EZB 1:1 SVT dowiodły, że kompozycja ta nie wykazuje żadnej tendencji do rekrytalizacji przez minimum rok przechowywania jej w temperaturze pokojowej ($T = 298$ K). Układ ten jednak rekrytalizuje w obszarze cieczy przechłodzonej – pierwszy znak rekrytalizacji zarejestrowano po 210 min przechowywania go w $T = 373$ K. Biorąc pod uwagę, że: (i) fizyczna stabilność badanego układu nie jest wystarczająca, aby bez wahania móc produkować ją przy pomocy metod bazujących na topieniu próbki oraz (ii) lepkość kompozycji w jej temperaturze topienia jest zbyt niska, aby odpowiednio przeprowadzić taki proces w dalszej części artykułu **H9** zbadano także wpływ dodatku polimeru KVA do układu EZB 1:1 SVT. Dodatek ten został zastosowany z dwóch powodów. Po pierwsze miał poprawić fizyczną stabilność przechłodzonej kompozycji na bazie EZB i SVT, a po drugie miał za zadanie zwiększyć lepkość tego układu. Przeprowadzone badania wykazały, że nawet 5 % wag. KVA zapobiega rekrytalizacji układu EZB 1:1 SVT w $T = 373$ K. Do otrzymania odpowiedniej lepkości niezbędne jest jednak zastosowanie większej ilości tego dodatku – minimum 40 % wag.. Ostatecznie układ EZB z SVT zawierający w swoim składzie 40 % wag. KVA został przygotowany, a jego wysoką fizyczną stabilność zarówno w

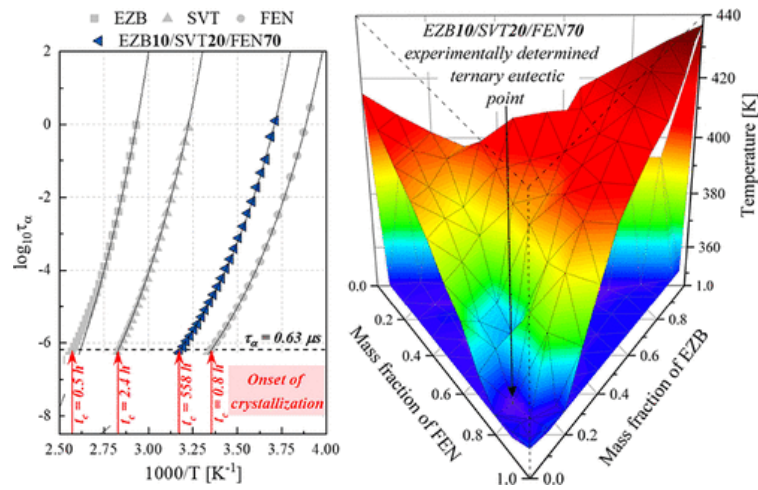
warunkach $T = 298$ oraz 373 K potwierdzono długoterminowymi badaniami strukturalnymi (XRD). Rysunek 12 zestawia wybrane dyfraktogramy XRD układów EZB 1:1 SVT oraz (EZB 1:1 SVT) + 40 % wag. KVA zarejestrowane podczas wspomnianych badań prowadzonych w temperaturach równych 298 oraz 373 K.



Rysunek 12. Wybrane dyfraktogramy rentgenowskie zarejestrowane podczas długoterminowego pomiaru fizycznej stabilności układu: (a) EZB 1:1 SVT przechowywanego w $T = 298$ K, (b) układu EZB 1:1 przechowywanego w $T = 373$ K oraz (c) układu (EZT 1:1 SVT) + 40 % wag. KVA przechowywanego zarówno w temperaturze $T = 298$ K (brązowy dyfraktogram) oraz $T = 373$ K (żółte dyfraktogramy).

Pozostając w tematyce EZB oraz SVT warto przywołać badania kliniczne prowadzone przez M. Farnier i in., które wykazały, że wspólne stosowanie 10 mg EZB, 20 mg SVT oraz 160 mg FEN poprawiła, wybranej grupie 611 pacjentów, ogólny profil lipidowy skuteczniej niż można to było osiągnąć podając EZB, SVT lub FEN w monoterapii lub binarnej terapii kombinowanej⁷⁰. Wspomniane w przytaczanym artykule niezwykle terapeutyczne właściwości potrójnego układu EZB+SVT+FEN intrygują, dlatego kompozycja ta stała się bohaterem ostatniej mojej publikacji, którą prezentuję w przedstawianym cyklu – tj. publikacji **H10**. Ponieważ zarówno EZB, SVT jak i FEN należą do II grupy BCS podejrzewano, że obserwowana efektywność terapeutyczna układu EZB 5.3/SVT 10.5/FEN 84.2 związana jest ze zwiększeniem ich rozpuszczalności wynikającym ze wspólnego podania. Wielokrotnie wykazywano, że układy eutektyczne odgrywają ważną rolę w poprawie wchłaniania substancji leczniczych ze względu na zwiększoną rozpuszczalność składających się na nie materiałów^{71–73}. Dlatego w artykule **H10** podejrzewano, że obserwowana w pracy M. Farnier i in. poprawa właściwości terapeutycznych badanego układu złożonego może być związana z bezwiednym otrzymaniem i stosowaniem kompozycji EZB/SVT/FEN o koncentracji eutektyka. Aby odpowiedzieć na pytanie, czy badany przez M. Farnier i in. układ odpowiada stężeniu eutektycznemu w pracy **H10** wyznaczono zarówno teoretycznie jak i eksperymentalnie diagram fazowy trójskładnikowego układu

EZB/SVT/FEN. Przeprowadzone badania i analizy wykazały, że układ EZB 5.3/SVT 10.5/FEN 84.2 nie jest kompozycją eutektyczną, jednakże warto podkreślić, że jest jej bliski. Wyznaczone w sposób teoretyczny oraz eksperymentalny stężenie eutektyczne układu EZB/SVT/FEN wynosi odpowiednio EZB7/SVT10/FEN73 oraz EZB10/SVT20/FEN70. Ponieważ alternatywną do tworzenia układu eutektycznego, efektywną metodą poprawy rozpuszczalności substancji leczniczych należących do II klasy BCS jest amorfizacja, w kolejnej części artykułu **H10** przygotowywano oraz charakteryzowano amorficzną formę badanych układów. Pierwszy etap prac prowadzonych nad układami potrójnie amorficznymi polegał na zbadaniu termicznych właściwości trzydziestu siedmiu mieszanin zawierających w swoim składzie różne koncentracje EZB, SVT oraz FEN. Badania te prowadzono przy pomocy DSC. Kolejno wybrano osiem najbardziej charakterystycznych koncentracji (w tym koncentrację eutektyczną oraz terapeutyczną (tj. tą stosowaną w pracy M. Farnier i in.)) w celu sprawdzenia ich odpowiedzi dielektrycznej w szerokim zakresie częstotliwości oraz temperatur. Na podstawie analizy otrzymanych danych dielektrycznych wyznaczono temperaturową zależność czasów relaksacji strukturalnej ($\tau_{\alpha}(T)$) badanych potrójnych kompozycji, które następnie zestawiono z $\tau_{\alpha}(T)$ czystych amorficznych substancji leczniczych wchodzących w skład badanych kompozycji. Zestawienie to pozwoliło prawidłowo dobrać warunki temperaturowe do dalszych – izochronicznych – badań fizycznej stabilności. Eksperymenty prowadzone w warunkach stałego czasu relaksacji strukturalnej jednoznacznie pokazały, że układ amorficzny o stężeniu eutektycznym charakteryzuje się zdecydowanie mniejszą tendencją do rekrytalizacji w porównaniu do czystych amorficznych substancji leczniczych oraz innych badanych stężeń (w tym kompozycji o koncentracji terapeutycznej). Ostatni etap prac prowadzonych w artykule **H10** polegał na badaniu, przy pomocy dyfrakcji rentgenowskiej, długoterminowej fizycznej stabilności potrójnie amorficznych układów. Wyniki tych badań są konsystentne z wynikami badań fizycznej stabilności prowadzonych w warunkach izochronicznych. Fakt ten wskazuje, że specyficzne oddziaływania, które z jednej strony są odpowiedzialne za tworzenie układu eutektycznego mogą odgrywać znaczącą rolę w hamowaniu tendencji do rekrytalizacji amorficznych odpowiedników takich mieszanin. Zaprezentowany poniżej graficzny abstrakt artykułu **H10** świetnie prezentuje oraz podsumowuje opisane wyżej wyniki badań – Rysunek 13.



Rysunek 13. (lewy panel) Temperaturowa zależność czasów relaksacji strukturalnej wyznaczona przy użyciu techniki BDS dla czystego amorficznego EZB (szare kwadraty), czystej amorficznej SVT (szare trójkąty), czystego amorficznego FEN (szare kółka) i ich trójskładnikowego amorficznego układu EZB/SVT/FEN o koncentracji eutektyka; na czerwono podano czas po jakim zaobserwowano początek rekrytalizacji przywołanych materiałów badanych w warunkach izochronicznych dla $\tau_\alpha = 0.63 \mu\text{s}$. (prawy panel)

Trójwymiarowy diagram fazowy systemu EZB/SVT/FEN stworzony na podstawie danych eksperymentalnych; strzałką zaznaczono punkt potrójnie eutektyczny.

4.3.5. Podsumowanie

Badania opisane w prezentowanym cyklu dziesięciu publikacji zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego:

1. umożliwiły ocenić fizyczną stabilność trzynastu badanych amorficznych substancji leczniczych oraz pozwoliły podzielić je na dwie grupy biorąc pod uwagę ich tendencję do rekrytalizacji (**H1 – H10**);
2. przyczyniły się do odkrycia efektywnych metody stabilizacji wymagających tego amorficznych form badanych substancji leczniczych (**H1, H3, H6 – H10**);
3. dowiodły, że substancje lecznicze w formie amorficzne, które na pozór wykazują wysoką fizyczną stabilność w warunkach zarówno standardowego przechowywania leków jak i podwyższonej temperatury mogą z łatwością rekrytalizować po narażeniu ich na warunki obecne w trakcie procesu ich produkcji (np. podwyższone ciśnienie, siła ścinająca) (**H1 – H3, H5**);
4. pokazały, że przy pracy nad rozwojem amorficznych substancji leczniczych niezwykle istotne jest, aby już na etapie badań pilotażowych, prowadzone były eksperymenty mające na celu sprawdzenie ich fizycznej stabilności w warunkach imitujących proces ich produkcji (**H1, H2, H3**);
5. były motywacją do odkrycia nowatorskiej metody badania fizycznej stabilności amorficznych substancji leczniczej w warunkach zbliżonych do tych panujących podczas procesu ich produkcji, która bazuje na wysokociśnieniowym układzie do szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej (**H1**);
6. wykazały, że stosunek tautomerów ma duży wpływ na fizyczną stabilność tautomeryzujących materiałów amorficznych (**H2**);
7. dowiodły, że przy ocenie fizycznej stabilności amorficznych substancji leczniczych nie można kierować się wyłącznie ich dynamiką molekularną w temperaturze pokojowej, którą pośrednio odzwierciedla wartość temperatury przejścia szklistego – pokazano, że niektóre substancje lecznicze nie wykazują dużej tendencji do rekrytalizacji, pomimo że w temperaturze pokojowej znajdują się w obszarze cieczy przechłodzonej, podczas gdy inne, o T_g znacznie wyższym od temperatury pokojowej, z łatwością rekrytalizują (**H3**);
8. wykazały, że jeśli ruchy molekularne odzwierciedlane w relaksacji strukturalnej są kluczowym czynnikiem odpowiedzialnym za rekrytalizację amorficznej substancji leczniczej można, w stosunkowo łatwy sposób, przewidywać minimalny czas ich fizycznej stabilności (**H4**);

9. dowiodły, że przekonwertowany do amorficznej formy, nowy materiał o leczniczym potencjale – MD20 – wykazuje wysoką fizyczną stabilność (**H4**);
10. pokazały, że poprzez ścinanie można modyfikować ciekłokrystaliczne uporządkowanie materiału leczniczego, co pozwala sterować jego właściwościami (**H5**);
11. potwierdziły wysoką efektywność polimerów antyplastyfikujących amorficzne substancje lecznicze w ich stabilizacji (**H6, H7**);
12. przyczyniły się do zaproponowania szybkiej, trzy-stopniowej, procedury przydatnej w ocenie efektywności danego polimeru w hamowaniu rekrytalizacji amorficznej formy dodanej do niego substancji leczniczej oraz produkcji takiego układu metodą ekstruzji na gorąco (**H6**);
13. pozwoliły znaleźć termodynamicznie stabilne koncentracje układów składających się z wybranej substancji leczniczej oraz polimeru – roztwór nasycony (**H6, H7**);
14. wykazały, że dodatki plastyfikujące fizycznie niestabilny w amorficznej formie materiał leczniczy są w stanie równie efektywnie hamować jego rekrytalizację jak dodatki antyplastyfikujące go (**H3, H7 – H10**);
15. udowodniły, że amorficzne substancje lecznicze łącznie stosowane w terapiach kombinowanych mogą dostarczać sobie obopólnie stabilizujących korzyści (**H1, H3, H9 – H10**);
16. sugerują, że w przypadku układów tworzących kompozycje eutektyczne, fizyczna stabilność jej amorficznego odpowiednika jest wyższa zarówno od wyjściowych, czystych substancji jak i pozostałych koncentracji (**H10**).

Kończąc chciałabym podkreślić, że wszystkie dotychczas prowadzone przeze mnie badania naukowe wykazały, że trudno znaleźć unitarny wzór zachowania amorficznych substancji leczniczych, który mógłby zostać powielany przy stabilizacji kolejnych bezpostaciowych materiałów. Przeprowadzone eksperymenty pokazują, że każdą amorficzną substancję leczniczą należy traktować unikatowo, aby prawidłowo ją ustabilizować. Amorficzne substancje lecznicze oferują nam wiele zalet, wymagają jednak wyjątkowej uwagi oraz jednostkowego i bezprecedensowego traktowania.

4.4. Bibliografia

- (1) Craye, G.; Löbmann, K.; Grohgan, H.; Rades, T.; Laitinen, R. Characterization of Amorphous and Co-Amorphous Simvastatin Formulations Prepared by Spray Drying. *Molecules* **2015**, *20* (12), 21532–21548. <https://doi.org/10.3390/molecules201219784>.
- (2) Kalepu, S.; Nekkanti, V. Insoluble Drug Delivery Strategies: Review of Recent Advances and Business Prospects. *Acta Pharm. Sin. B* **2016**, *5* (5), 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>.
- (3) Löbmann, K.; Grohgan, H.; Laitinen, R.; Strachan, C.; Rades, T. Amino Acids as Co-Amorphous Stabilizers for Poorly Water Soluble Drugs - Part 1: Preparation, Stability and Dissolution Enhancement. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2013**, *85* (3 PART B), 873–881. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.03.014>.
- (4) Kumari Nanam, P.; Thadkala, K.; Sailu, C.; Aukunuru, J. Investigation of Various Practical Techniques to Enhance Dissolution of Ezetimibe from Oral Tablets: A Comparative Study. *J. Young Pharm.* **2014**, *6* (1), 8–14. <https://doi.org/10.5530/jyp.2014.1.2>.
- (5) Willems, L.; Van Der Geest, R.; De Beule, K. Itraconazole Oral Solution and Intravenous Formulations: A Review of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2001**, *26* (3), 159–169. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2710.2001.00338.X>.
- (6) Atorvastatin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online <https://go.drugbank.com/drugs/DB01076> (accessed Apr 22, 2022).
- (7) Strachan, C. J.; Grohgan, H.; Löbmann, K.; Laitinen, R.; Rades, T. Emerging Trends in the Stabilization of Amorphous Drugs. *Int. J. Pharm.* **2012**, *453* (1), 65–79. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.04.066>.
- (8) Kawakami, K. Modification of Physicochemical Characteristics of Active Pharmaceutical Ingredients and Application of Supersaturatable Dosage Forms for Improving Bioavailability of Poorly Absorbed Drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier May 1, 2012, pp 480–495. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.10.009>.
- (9) Braun, D. E.; Gelbrich, T.; Kahlenberg, V.; Tessadri, R.; Wieser, J.; Griesser, U. J. Conformational Polymorphism in Aripiprazole: Preparation, Stability and Structure of Five Modifications. *J. Pharm. Sci.* **2009**, *98* (6), 2010–2026. <https://doi.org/10.1002/jps.21574>.
- (10) Babu, N. J.; Nangia, A. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Crystal Growth and Design*. American Chemical Society July 6, 2011, pp 2662–2679. <https://doi.org/10.1021/cg200492w>.
- (11) Surana, R.; Pyne, A.; Suryanarayanan, R. Effect of Preparation Method on Physical Properties of Amorphous Trehalose. *Pharm. Res.* **2004**, *21* (7), 1167–1176. <https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000033003.17251.c3>.
- (12) Adrjanowicz, K.; Grzybowska, K.; Kaminski, K.; Hawelek, L.; Paluch, M.; Zakowiecki, D. Comprehensive Studies on Physical and Chemical Stability in Liquid and Glassy States of Telmisartan (TEL): Solubility Advantages given by Cryomilled and Quenched Material. *Philos. Mag.* **2011**, *91* (13–15), 1926–1948. <https://doi.org/10.1080/14786435.2010.534742>.
- (13) Van den Mooter, G.; Wuyts, M.; Bleton, N.; Busson, R.; Grobet, P.; Augustijns, P.; Kinget, R. Physical Stabilisation of Amorphous Ketoconazole in Solid Dispersions with Polyvinylpyrrolidone K25. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, *12* (3), 261–269. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(00\)00173-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(00)00173-1).
- (14) Bhardwaj, S. P.; Suryanarayanan, R. Molecular Mobility as an Effective Predictor of the Physical Stability of Amorphous Trehalose. *Mol. Pharm.* **2012**, *9* (11), 3209–3217. <https://doi.org/10.1021/mp300302g>.
- (15) Bhardwaj, S. P.; Arora, K. K.; Kwong, E.; Templeton, A.; Clas, S. D.; Suryanarayanan, R. Correlation between Molecular Mobility and Physical Stability of Amorphous Itraconazole. *Mol. Pharm.* **2013**, *10* (2), 694–700. <https://doi.org/10.1021/mp300487u>.
- (16) Amidon, G. L.; Lennernäs, H.; Shah, V. P.; Crison, J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm. Res.* **1995**, *12* (3), 413–420. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>.
- (17) Forster, A.; Hempenstall, J.; Rades, T. Characterization of Glass Solutions of Poorly Water-Soluble Drugs Produced by Melt Extrusion with Hydrophilic Amorphous Polymers. *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, *53* (3), 303–315. <https://doi.org/10.1211/0022357011775532>.
- (18) Hancock, B. C.; Parks, M. What Is the True Solubility Advantage for Amorphous Pharmaceuticals? *Pharm. Res.* **2000**, *17* (4), 397–404. <https://doi.org/10.1023/A:1007516718048>.
- (19) Murdande, S. B.; Pikal, M. J.; Shanker, R. M.; Bogner, R. H. Solubility Advantage of Amorphous Pharmaceuticals: I. A Thermodynamic Analysis. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *99* (3), 1254–1264. <https://doi.org/10.1002/jps.21903>.

- (20) Kawakami, K.; Harada, T.; Miura, K.; Yoshihashi, Y.; Yonemochi, E.; Terada, K.; Moriyama, H. Relationship between Crystallization Tendencies during Cooling from Melt and Isothermal Storage: Toward a General Understanding of Physical Stability of Pharmaceutical Glasses. *Mol. Pharm.* **2014**, *11* (6), 1835–1843. <https://doi.org/10.1021/mp400679m>.
- (21) Bhugra, C.; Pikal, M. J. Role of Thermodynamic, Molecular, and Kinetic Factors in Crystallization from the Amorphous State. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008, pp 1329–1349. <https://doi.org/10.1002/jps.21138>.
- (22) Grohganz, H.; Priemel, P. A.; Löbmann, K.; Nielsen, L. H.; Laitinen, R.; Mullertz, A.; Van Den Mooter, G.; Rades, T. Refining Stability and Dissolution Rate of Amorphous Drug Formulations. *Expert Opinion on Drug Delivery*. Informa Healthcare 2014, pp 977–989. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.911728>.
- (23) Mistry, P.; Amponsah-Efah, K. K.; Suryanarayanan, R. Rapid Assessment of the Physical Stability of Amorphous Solid Dispersions. *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17* (5), 2478–2485. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b01901>.
- (24) Zhou, D.; Zhang, G. G. Z.; Law, D.; Grant, D. J. W.; Schmitt, E. A. Physical Stability of Amorphous Pharmaceuticals: Importance of Configurational Thermodynamic Quantities and Molecular Mobility. *J. Pharm. Sci.* **2002**, *91* (8), 1863–1872. <https://doi.org/10.1002/jps.10169>.
- (25) Prasad, D.; Chauhan, H.; Atef, E. Amorphous Stabilization and Dissolution Enhancement of Amorphous Ternary Solid Dispersions: Combination of Polymers Showing Drug-Polymer Interaction for Synergistic Effects. *J. Pharm. Sci.* **2014**, *103* (11), 3511–3523. <https://doi.org/10.1002/jps.24137>.
- (26) Craig, D. Q. M.; Royall, P. G.; Kett, V. L.; Hopton, M. L. The Relevance of the Amorphous State to Pharmaceutical Dosage Forms: Glassy Drugs and Freeze Dried Systems. In *International Journal of Pharmaceutics*; Elsevier, 1999; Vol. 179, pp 179–207. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(98\)00338-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(98)00338-X).
- (27) Ozaki, S.; Kushida, I.; Yamashita, T.; Hasebe, T.; Shirai, O.; Kano, K. Evaluation of Drug Supersaturation by Thermodynamic and Kinetic Approaches for the Prediction of Oral Absorbability in Amorphous Pharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.* **2012**, *101* (11), 4220–4230. <https://doi.org/10.1002/jps.23306>.
- (28) Descamps, M.; Dudognon, E. Crystallization from the Amorphous State: Nucleation-Growth Decoupling, Polymorphism Interplay, and the Role of Interfaces. *Pharm. Assoc. J Pharm Sci* **2014**, *103*, 2615–2628. <https://doi.org/10.1002/jps.24016>.
- (29) Descamps, M.; Willart, J. F. Perspectives on the Amorphisation/Milling Relationship in Pharmaceutical Materials. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier May 1, 2016, pp 51–66. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.01.011>.
- (30) Dantuluri, A. K. R.; Amin, A.; Puri, V.; Bansal, A. K. Role of R-Relaxation on Crystallization of Amorphous Celecoxib above T_g Probed by Dielectric Spectroscopy. *Mol. Pharm.* **2011**, *8*, 814–822. <https://doi.org/10.1021/mp100411v>.
- (31) Marsac, P. J.; Konno, H.; Taylor, L. S. A Comparison of the Physical Stability of Amorphous Felodipine and Nifedipine Systems. *Pharm. Res.* **2006**, *23* (10), 2306–2316. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9047-9>.
- (32) Graeser, K. A.; Patterson, J. E.; Zeitler, J. A.; Gordon, K. C.; Rades, T. Correlating Thermodynamic and Kinetic Parameters with Amorphous Stability. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2009**, *37* (3–4), 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2009.04.005>.
- (33) Szczurek, J.; Rams-Baron, M.; Knapik-Kowalczyk, J.; Antosik, A.; Szafranec, J.; Jamróz, W.; Dulski, M.; Jachowicz, R.; Paluch, M. Molecular Dynamics, Recrystallization Behavior, and Water Solubility of the Amorphous Anticancer Agent Bicalutamide and Its Polyvinylpyrrolidone Mixtures. *Mol. Pharm.* **2017**, *14* (4), 1071–1081. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b01007>.
- (34) Grzybowska, K.; Capaccioli, S.; Paluch, M. Recent Developments in the Experimental Investigations of Relaxations in Pharmaceuticals by Dielectric Techniques at Ambient and Elevated Pressure. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *100*, 158–182. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.008>.
- (35) Grzybowska, K.; Paluch, M.; Grzybowski, a; Wojnarowska, Z.; Hawelek, L.; Kolodziejczyk, K.; Ngai, K. L. Molecular Dynamics and Physical Stability of Amorphous Anti-Inflammatory Drug: Celecoxib. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114* (40), 12792–12801. <https://doi.org/10.1021/jp1040212>.
- (36) Kremer, F.; Schonhals, A. *Broadband Dielectric Spectroscopy*; 2003. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-56120-7>.
- (37) Grzybowska, K.; Adrjanowicz, K.; Paluch, M. Application of Broadband Dielectric Spectroscopy to Study Molecular Mobility in Pharmaceutical Systems. In *Disordered Pharmaceutical Materials*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2016; pp 301–360. <https://doi.org/10.1002/9783527652693.ch11>.
- (38) Wojnarowska, Z.; Paluch, M. Tautomerism in Drug Delivery. In *Disordered Pharmaceutical Materials*; Wiley-VCH Verlag, 2016; pp 183–200. <https://doi.org/10.1002/9783527652693.ch7>.

- (39) Katritzky, A. R.; Dennis Hall, C.; El-Gendy, B. E. D. M.; Draghici, B. Tautomerism in Drug Discovery. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2010**, *24* (6–7), 475–484. <https://doi.org/10.1007/s10822-010-9359-z>.
- (40) Rams-Baron, M.; Wlodarczyk, P.; Dulski, M.; Wlodarczyk, A.; Kruk, D.; Rachocki, A.; Jachowicz, R.; Paluch, M. The Indications of Tautomeric Conversion in Amorphous Bicalutamide Drug. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, *110* (February), 117–123. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.06.034>.
- (41) Rams-Baron, M.; Wojnarowska, Z.; Grzybowska, K.; Dulski, M.; Knapik, J.; Jurkiewicz, K.; Smolka, W.; Sawicki, W.; Ratuszna, A.; Paluch, M. Toward a Better Understanding of the Physical Stability of Amorphous Anti-Inflammatory Agents: The Roles of Molecular Mobility and Molecular Interaction Patterns. *Mol. Pharm.* **2015**, *12* (10), 3628–3638. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00351>.
- (42) Wojnarowska, Z.; Grzybowska, K.; Adrjanowicz, K.; Kaminski, K.; Paluch, M.; Hawelek, L.; Wrzalik, R.; Dulski, M.; Sawicki, W.; Mazgalski, J.; et al. Study of the Amorphous Glibenclamide Drug: Analysis of the Molecular Dynamics of Quenched and Cryomilled Material. *Mol. Pharm.* **2010**, *7* (5), 1692–1707. <https://doi.org/10.1021/mp100077c>.
- (43) Snutch, T. P.; Zamponi, G. W. Recent Advances in the Development of T-Type Calcium Channel Blockers for Pain Intervention. *Br. J. Pharmacol.* **2018**, *175* (12), 2375–2383. <https://doi.org/10.1111/bph.13906>.
- (44) Schaller, D.; Gündüz, M. G.; Zhang, F. X.; Zamponi, G. W.; Wolber, G. Binding Mechanism Investigations Guiding the Synthesis of Novel Condensed 1,4-Dihydropyridine Derivatives with L-/T-Type Calcium Channel Blocking Activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *155*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.05.032>.
- (45) Zamponi, G. W.; Striessnig, J.; Koschak, A.; Dolphin, A. C. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. *Pharmacol. Rev. Pharmacol Rev* **2015**, *67*, 821–870. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009654>.
- (46) Tarnacka, M.; Adrjanowicz, K.; Kaminska, E.; Kaminski, K.; Grzybowska, K.; Kolodziejczyk, K.; Wlodarczyk, P.; Hawelek, L.; Garbacz, G.; Kocot, A.; et al. Molecular Dynamics of Itraconazole at Ambient and High Pressure. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15* (47), 20742–20752. <https://doi.org/10.1039/c3cp52643g>.
- (47) Mapesa, E. U.; Tarnacka, M.; Kamińska, E.; Adrjanowicz, K.; Dulski, M.; Kossack, W.; Tress, M.; Kipnusu, W. K.; Kamiński, K.; Kremer, F. Molecular Dynamics of Itraconazole Confined in Thin Supported Layers. *RSC Adv.* **2014**, *4* (54), 28432–28438. <https://doi.org/10.1039/C4RA01544D>.
- (48) Gómez, J.; Gujral, A.; Huang, C.; Bishop, C.; Yu, L.; Ediger, M. D. Nematic-like Stable Glasses without Equilibrium Liquid Crystal Phases. *J. Chem. Phys.* **2017**, *146* (5). <https://doi.org/10.1063/1.4974829>.
- (49) Laitinen, R.; Löbmann, K.; Grohgan, H.; Priemel, P.; Strachan, C. J.; Rades, T. Supersaturating Drug Delivery Systems: The Potential of Co-Amorphous Drug Formulations. *Int. J. Pharm.* **2017**, *532* (1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.123>.
- (50) Kissi, E. O.; Khorami, K.; Rades, T. Determination of Stable Co-Amorphous Drug–Drug Ratios from the Eutectic Behavior of Crystalline Physical Mixtures. *Pharmaceutics* **2019**, *11* (12). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11120628>.
- (51) Kawabata, Y.; Wada, K.; Nakatani, M.; Yamada, S.; Onoue, S. Formulation Design for Poorly Water-Soluble Drugs Based on Biopharmaceutics Classification System: Basic Approaches and Practical Applications. *International Journal of Pharmaceutics*. Elsevier B.V. November 25, 2011, pp 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.08.032>.
- (52) Knopp, M. M.; Olesen, N. E.; Holm, P.; Langguth, P.; Holm, R.; Rades, T. Influence of Polymer Molecular Weight on Drug-Polymer Solubility: A Comparison between Experimentally Determined Solubility in PVP and Prediction Derived from Solubility in Monomer. *J. Pharm. Sci.* **2015**, *104* (9), 2905–2912. <https://doi.org/10.1002/jps.24410>.
- (53) Baird, J. A.; Taylor, L. S. Evaluation of Amorphous Solid Dispersion Properties Using Thermal Analysis Techniques. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64* (5), 396–421. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.07.009>.
- (54) Hancock, B. C.; Shamblin, S. L.; Zografi, G. Molecular Mobility of Amorphous Pharmaceutical Solids Below Their Glass Transition Temperatures. *Pharm. Res. An Off. J. Am. Assoc. Pharm. Sci.* **1995**, *12* (6), 799–806. <https://doi.org/10.1023/A:1016292416526>.
- (55) Fung, M. H.; DeVault, M.; Kuwata, K. T.; Suryanarayanan, R. Drug-Excipient Interactions: Effect on Molecular Mobility and Physical Stability of Ketoconazole–Organic Acid Coamorphous Systems. *Mol. Pharm.* **2018**, *15* (3), 1052–1061. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00932>.
- (56) Fung, M. H.; Suryanarayanan, R. Use of a Plasticizer for Physical Stability Prediction of Amorphous Solid Dispersions. *Cryst. Growth Des.* **2017**, *17* (8), 4315–4325. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00625>.
- (57) Knapik, J.; Wojnarowska, Z.; Grzybowska, K.; Hawelek, L.; Sawicki, W.; Wlodarski, K.; Markowski, J.; Paluch, M. Physical Stability of the Amorphous Anticholesterol Agent (Ezetimibe): The Role of Molecular Mobility. *Mol. Pharm.*

- 2014, 11 (11), 4280–4290. <https://doi.org/10.1021/mp500498e>.
- (58) Shi, Q.; Zhang, C.; Su, Y.; Zhang, J.; Zhou, D.; Cai, T. Acceleration of Crystal Growth of Amorphous Griseofulvin by Low-Concentration Poly(Ethylene Oxide): Aspects of Crystallization Kinetics and Molecular Mobility. *Mol. Pharm.* **2017**, 14 (7), 2262–2272. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.7b00097>.
- (59) Aho, J.; Edinger, M.; Botker, J.; Baldursdottir, S.; Rantanen, J. Oscillatory Shear Rheology in Examining the Drug-Polymer Interactions Relevant in Hot Melt Extrusion. *J. Pharm. Sci.* **2016**, 105 (1), 160–167. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.11.029>.
- (60) Kolter, K.; Karl, M.; Gryczke, A. *Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers Hot-Melt Extrusion with BASF Pharma Polymers*; 2012.
- (61) Petry, I.; Löbmann, K.; Grohgan, H.; Rades, T.; Leopold, C. S. Solid State Properties and Drug Release Behavior of Co-Amorphous Indomethacin-Arginine Tablets Coated with Kollicoat® Protect. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2017**, 119, 150–160. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.06.007>.
- (62) Arnfast, L.; Kamruzzaman, M.; Löbmann, K.; Aho, J.; Baldursdottir, S.; Rades, T.; Rantanen, J. Melt Extrusion of High-Dose Co-Amorphous Drug-Drug Combinations. *Pharm. Res.* **2017**, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2254-8>.
- (63) Martínez-Jiménez, C.; Cruz-Angeles, J.; Videa, M.; Martínez, L.; Martínez-Jiménez, C.; Cruz-Angeles, J.; Videa, M.; Martínez, L. M. Co-Amorphous Simvastatin-Nifedipine with Enhanced Solubility for Possible Use in Combination Therapy of Hypertension and Hypercholesterolemia. *Molecules* **2018**, 23 (9), 2161. <https://doi.org/10.3390/molecules23092161>.
- (64) X., L.; Y., W.; Z., L.; Y., Z.; J., X.; R., Z.; H., C. Atorvastatin Combining with Probuocol Can Reduce Serum Uric Acid Level during Perioperative Period of Intervention. *EuroIntervention* **2012**, 8, N132.
- (65) Endo, K.; Miyashita, Y.; Sasaki, H.; Ebisuno, M.; Ohira, M.; Saiki, A.; Koide, N.; Oyama, T.; Takeyoshi, M.; Shirai, K. Probuocol and Atorvastatin Decrease Urinary 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine in Patients with Diabetes and Hypercholesterolemia. *J. Atheroscler. Thromb.* **2006**, 13 (1), 68–75.
- (66) Bays, H. E.; Ose, L.; Fraser, N.; Tribble, D. L.; Quinto, K.; Reyes, R.; Johnson-levonas, A. O.; Sapre, A.; Donahue, S. R.; Study, E. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Factorial Design Study to Evaluate the Lipid-Altering Efficacy and Safety Profile of the Ezetimibe / Simvastatin Tablet Compared with Ezetimibe and Simvastatin Monotherapy in Patients with P. **2004**, No. 11.
- (67) Landray FRCP, M. J.; Reith MRCP, C.; Emberson, J.; Lewis MRCP, D.; Herrington MRCP, W.; Mafham, M.; Wallendszus, K.; Armitage FRCP, J.; Baxter, A. B.; Bray, C.; et al. The Effects of Lowering LDL Cholesterol with Simvastatin plus Ezetimibe in Patients with Chronic Kidney Disease (Study of Heart and Renal Protection): A Randomised Placebo-Controlled Trial. *Lancet* **2011**, 377, 2181–2192. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3).
- (68) Bandyopadhyay, S.; Katare, O. P.; Singh, B. Optimized Self Nano-Emulsifying Systems of Ezetimibe with Enhanced Bioavailability Potential Using Long Chain and Medium Chain Triglycerides. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2012**, 100 (May), 50–61. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.05.019>.
- (69) Rao, M.; Mandage, Y.; Thanki, K.; Bhise, S. Dissolution Improvement of Simvastatin by Surface Solid Dispersion Technology. *Dissolution Technol.* **2010**, 17 (2), 27–34. <https://doi.org/10.14227/DT170210P27>.
- (70) Farnier, M.; Roth, E.; Gil-Extremera, B.; Mendez, G. F.; Macdonell, G.; Hamlin, C.; Perevozskaya, I.; Davies, M. J.; Kush, D.; Mitchel, Y. B. Efficacy and Safety of the Coadministration of Ezetimibe/Simvastatin with Fenofibrate in Patients with Mixed Hyperlipidemia. *Am. Heart J.* **2007**, 153 (2), 335.e1–335.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.031>.
- (71) Bi, M.; Hwang, S. J.; Morris, K. R. Mechanism of Eutectic Formation upon Compaction and Its Effects on Tablet Properties. *Thermochim. Acta* **2003**, 404 (1–2), 213–226. [https://doi.org/10.1016/S0040-6031\(03\)00185-0](https://doi.org/10.1016/S0040-6031(03)00185-0).
- (72) Araya-Sibaja, A. M.; Vega-Baudrit, J. R.; Guillén-Girón, T.; Navarro-Hoyos, M.; Cuffini, S. L. Drug Solubility Enhancement through the Preparation of Multicomponent Organic Materials: Eutectics of Lovastatin with Carboxylic Acids. *Pharmaceutics* **2019**, 11 (3), 1–16. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030112>.
- (73) Figueirêdo, C. B. M.; Nadvorny, D.; de Medeiros Vieira, A. C. Q.; Soares Sobrinho, J. L.; Rolim Neto, P. J.; Lee, P. I.; de La Roca Soares, M. F. Enhancement of Dissolution Rate through Eutectic Mixture and Solid Solution of Posaconazole and Benzimidazole. *Int. J. Pharm.* **2017**, 525 (1), 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.04.021>.

4.5. Wykaz skrótów

PBC – probukol	BCS – System Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (ang. <i>Biopharmaceutics Classification System</i>)
CLP – chloramfenikol	
NIF – nifedypina	
NIM – nimodypina	T_m – temperatura topnienia
NIS – nisoldypina	T_g – temperatura przejścia szklanego
MD20 – isobutyl 2,6,6-trimethyl-4-(2-hydroxy-3,5-dinitrophenyl)-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxylate	T_c – temperatura początku krystalizacji
ITR – itrakonazol	$\Delta\epsilon$ – siły dielektrycznej ($\Delta\epsilon \sim N\mu^2$).
ARP – aripiprazol	μ – moment dipolowy
SIL – sildenafil	K – stała szybkości krystalizacji
GSF – gryzeofulwina	n – wymiarowość zarodkowania
ATR – atorwastatyna	E_a – energia aktywacji procesu krystalizacji
SVT – symwastatyna	τ_a – czas relaksacji strukturalnej
EZB – ezetymib	HR – tempo grzania (ang. <i>heating rate</i>)
FEN – fenofibrat	TGA – Analiza termogravimetryczna (ang. <i>Thermogravimetric Analysis</i>)
KVA – <i>Kollidon VA64</i> (czyli kopolimer 1-winylo-2-pirolidonu i octanu winylu)	BDS – Szerokopasmowa Spektroskopia Dielektryczna (ang. <i>Broadband Dielectric Spectroscopy</i>)
SOP – <i>Soluplus</i> (czyli kwas octowy etenylo ester, polimer z 1-etenylheksahydro-2H-azepin-2-onu i alfa-hydro-omega-hydroksypoli(oksy-1,2-etanediyl))	DSC – Skaningowa Kalorymetria Różnicowa (ang. <i>Differential Scanning Calorimetry</i>)
PVAc – poli(octan winylu)	XRD – Dyfrakcja Rentgenowska (ang. <i>X-Ray Diffraction</i>)
acMAL – acetylowana maltoza	FT IR – Spektroskopia Podczerwieni (ang. <i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>)
LDL-C – lipoproteiny o niskiej gęstości (ang. <i>Low-Density Lipoprotein-Cholesterol</i>)	HME – ekstruzji na gorąco (ang. <i>Hot Melt Extrusion</i>)

5. INFORMACJA O WYKAZYWANIU SIĘ ISTOTNĄ AKTYWNOŚCIĄ NAUKOWĄ REALIZOWANĄ W WIĘCEJ NIŻ JEDNEJ UCZELNI LUB INSTYTUCJI NAUKOWEJ, W SZCZEGÓLNOŚCI ZAGRANICZNEJ

Moją aktywność naukową, którą realizowałam w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej można podzielić na trzy typy.

Aktywność pierwszego typu polegała na krótkoterminowej, lecz ciągłej pracy w obcej jednostce naukowej. Przed uzyskaniem stopnia doktora odbyłam dwutygodniowy staż naukowy w **Leibniz Institute of Polymer Research Dresden**, Drezno, Niemcy (07 – 21.06.2015r.). W trakcie tego stażu realizowałam, pod kierownictwem dr. Jürgena Pionteck’a, temat badawczy o tytule: *Investigation and analysis of PVT and rheological behaviour of amorphous pharmaceuticals*. Dzięki badaniom prowadzonym w Dreźnie miałam zaszczyt uczyć się od najlepszych dwóch – nowych na tamten czas dla mnie – technik pomiarowych jakimi są PVT oraz reologia. Wiedza zdobyta na stażu zaowocowała przeniesieniem tych technik (w szczególności reologii) do instytucji macierzystej czego dowodem są powstałe po odbytym stażu publikacje naukowe wykorzystujące te techniki (w tym artykuły z cyklu: **H4** – **H6** oraz **H9**). Po uzyskaniu stopnia doktora odbyłam miesięczny staż w **National Institute for Material Science**, Tsukuba, Japonia (11.11. – 06.12.2019r.). Staż, w tak wybitnej jednostce naukowej zajmującej się nanomateriałami pozwolił mi poszerzyć wiedzę z zakresu materiałów o nanoarchitekturze. Skoncentrowana i bardzo intensywna praca eksperymentalna w grupie badawczej Prof. Kohsaku Kawakamiego przyczyniła się do odkrycia nowego mechanizmu stabilizacji amorficznych substancji leczniczych mezoporowatymi materiałami o nanometrycznych porach. Przeprowadzone eksperymenty oraz wspomniany nowatorski mechanizm stabilizacji amorficznych materiałów leczniczych został opisany w publikacji (Knapik-Kowalczyk, J.*, Kramarczyk, D., Chmiel, K., Romanova, J., Kawakami, K., Paluch, M., *Importance of Mesoporous Silica Particle Size in the Stabilization of Amorphous Pharmaceuticals — The Case of Simvastatin*. *Pharmaceutics*, 2020, 12(4), 384). O ważności mojego wkładu w powstanie przywoływanego artykułu świadczy fakt, że jestem w nim zarówno pierwszym jak i korespondencyjnym autorem. Przedstawione w tej publikacji badania powstały po części na mojej macierzystej uczelni (Uniwersytecie Śląskim w Katowicach) oraz po części w jednostce, w której odbywałam staż (National Institute for Material Science w Tsukubie), czego dowodem jest moja podwójna afiliacja. Przywołanego artykułu nie zawarłam w cyklu prezentowanych publikacji, ponieważ dotyczy stabilizacji amorficznych farmaceutyków inną grupą materiałów niż stosowane w pozostałych pracach. Obecnie kontynuuję

rozpoczęte na stażu w Japonii prace i w najbliższej przyszłości planuję rozwijać tę tematykę dalej.

Aktywność drugiego typu polegała na długoterminowej współpracy z **Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie**. Wspomniana współpraca jest efektem mojego uczestnictwa w dwóch wspólnie realizowanych przez Uniwersytet Śląski i Uniwersytet Jagielloński projektach badawczych SYMFONIA 3 oraz OPUS 16. W projekcie SYMFONIA 3 (19.11.2015r. – 18.11.2021r.) o tytule: *Wpływ procesów fizycznych oraz substancji pomocniczych na charakterystykę właściwości substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych w wodzie*, którego kierownikiem był Prof. Marian Paluch, uczestniczyłam na początku w roli doktoranta, a po uzyskaniu stopnia doktora w roli wykonawcy. W projekcie OPUS 16 (03.09.2019r. – 02.09.2022r.) o tytule: *Badanie właściwości polimerowych matryc z substancjami leczniczymi otrzymanych techniką druku 3D*, którego kierownikiem jest Prof. Renata Jachowicz biorę udział w roli wykonawcy. Ze względu na niewielką odległość między Uniwersytetem Śląskim, a Uniwersytetem Jagiellońskim wielokrotnie udało mi się uczestniczyć w jednodniowych pracach badawczych polegających głównie na ekstruzji na gorąco badanych układów oraz nauce tej techniki produkcji amorficznych substancji leczniczych. W ramach mojej współpracy z Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie powstało siedemnaście wspólnych artykułów naukowych, w których jestem współautorem, w tym dwie prace z prezentowanego cyklu (**H4** i **H6**).

W ramach trzeciego typu mojej aktywności naukowej realizowanej w więcej niż jednej instytucji chciałabym wyróżnić prowadzoną przeze mnie współpracę z naukowcami z zagranicznych uczelni. Wspomnianymi naukowcami, z którymi łączą mnie podobne zainteresowania badawcze są: **Prof. Lidia Tajber z Kolegium Trójcy Świętej w Dublinie, Irlandia**, **Prof. Miyase Gözde Gündüz z Uniwersytetu Hacettepe w Ankarze, Turcja** oraz z **Prof. Kia L. Ngai z Uniwersytetu w Pizie, Włochy**. Prof. Lidię Tajber poznałam na konferencji naukowej. Prowadzone przez nas zbliżone badania, a zarazem stosowanie odmiennych technik pomiarowych złączyło nasze badawcze losy. Ponieważ Prof. Tajber jest specjalistą w dziedzinie badań amorficznych substancji leczniczych i ich oddziaływań metodą spektroskopii w podczerwieni niejednokrotnie radziłam się jej w tej materii i prosiłam o wykonanie dodatkowych badań FT IR, które pozwoliły mi szerzej spojrzeć na problem fizycznej stabilności amorficznych materiałów leczniczych. W efekcie tej współpracy powstało jedenaste prac naukowych, z czego trzy prace z prezentowanego cyklu publikacji (**H2**, **H4** oraz **H7**). Prof. Miyase Gözde Gündüz jest chemikiem

pracującym nad powstawaniem nowych substancji leczniczych i to dzięki jej pracy (pracy syntetyka) byłam w stanie badać jedną z pochodnych 1,4 - dihydropirydyny (tj. substancję MD20), będącej bohaterem artykułu **H4**. Prof. Kia L. Ngai jest specjalistą w dziedzinie drugorzędowych procesów relaksacyjnych, dlatego też prowadzę z nim współpracę właśnie pod tym kątem. Współpraca ta przyczyniła się do powstania trzech wspólnych publikacji naukowych. Z czego dyskusje prowadzone na temat II-rzędowych procesów relaksacyjnych PBC zaowocowały powstaniem jednej z nich – będącej częścią prezentowanego cyklu publikacji (**H1**).

6. INFORMACJA O OSIĄGNIĘCIACH DYDAKTYCZNYCH, ORGANIZACYJNYCH ORAZ POPULARYZUJĄCYCH NAUKĘ LUB SZTUKĘ

6.1. Informacje o osiągnięciach dydaktycznych

Działalność dydaktyczna stanowi istotny element mojej pracy zawodowej. Od początku mojej pracy zawodowej (tj. od 2014 roku) prowadzę zajęcia dydaktyczne na różnych kierunkach m.in. *Biofizyka, Fizyka Medyczna, Ochrona Środowiska, Kulturoznawstwo, Informatyka Stosowana*. Tematyka prowadzonych przeze mnie zajęć związana jest z fizyką, fizyką medyczną, biologią, ochroną środowiska oraz informatyką i jej aplikacją. W ramach moich osiągnięć dydaktycznych mogę poszczycić się również faktem, że pełniłam rolę promotora pomocniczego w jednym przewodzie doktorskim, wypromowałam jednego magistranta oraz pięciu dyplomantów. Szczegółowe informacje na temat moich osiągnięć dydaktycznych przedstawiam poniżej.

6.1.1. Spis prowadzonych przez habilitanta zajęć dydaktycznych

1. *Technologia informacyjna – laboratorium*

semestr zimowy 2014/2015 – kierunek Kultury Mediów, Wydział Humanistyczny UŚ;
semestr letni 2014/2015 – kierunek Dziennikarstwo, Wydział Nauk Społecznych UŚ;
semestr zimowy 2015/2016 – kierunek Kultury Mediów, Wydział Humanistyczny UŚ;
semestr zimowy 2015/2016 – kierunek Kulturoznawstwo, Wydział Humanistyczny UŚ;
semestr zimowy 2016/2017 – kierunek Dziennikarstwo, Wydział Nauk Społecznych UŚ;
semestr zimowy 2016/2017 – kierunek Kultury Mediów, Wydział Humanistyczny UŚ;

2. *Metody fizyczne w medycynie i biologii – konwersatorium*

semestr letni 2015/2016 – kierunek Fizyka Medyczna, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;

3. *Laboratorium fizyki medycznej – laboratorium*

semestr zimowy 2016/2017 – kierunek Fizyka Medyczna, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;

4. *Podstawy fizyczne metod diagnostyki i terapii – laboratorium*

semestr zimowy 2017/2018 – kierunek Fizyka Medyczna, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;

5. *Współczesne metody fizyki eksperymentalnej* – wykład

semestr letni 2016/2017 – kierunek Fizyka (studia doktoranckie), Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;

6. *Naturalne i antropogeniczne zanieczyszczenia środowiska* – wykład

semestr zimowy 2016/2017 – Kierunek Ochrona Środowiska, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska UŚ;
semestr zimowy 2017/2018 – Kierunek Ochrona Środowiska, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska UŚ;
semestr zimowy 2018/2019 – Kierunek Ochrona Środowiska, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska UŚ;

7. *Wstęp do pomiarów i automatyki* – laboratorium

semestr zimowy 2016/2017 – kierunek Informatyka Stosowana, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;
semestr zimowy 2017/2018 – kierunek Informatyka Stosowana, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;
semestr zimowy 2018/2019 – kierunek Informatyka Stosowana, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;
semestr zimowy 2019/2020 – kierunek Informatyka Stosowana, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;
semestr zimowy 2020/2021 – kierunek Informatyka Stosowana, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;

8. *Użytkowanie oprogramowania inżynierskiego* – laboratorium

semestr letni 2016/2017 – kierunek Informatyka Stosowana, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;
semestr letni 2017/2018 – kierunek Informatyka Stosowana, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;
semestr letni 2018/2019 – kierunek Informatyka Stosowana, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;
semestr letni 2019/2020 – kierunek Informatyka Stosowana, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;
semestr letni 2021/2022 – kierunek Informatyka Stosowana, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;

9. *Projektowanie CAD i modelowanie FEM* – laboratorium

semestr letni 2019/2020 – kierunek Informatyka Stosowana, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;

10. *Seminarium dyplomowe, pracownia dyplomowa, wykonanie pracy dyplomowej* – laboratorium

semestr letni 2018/2019 – kierunek Fizyka, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;
semestr letni 2019/2020 – kierunek Biofizyka, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;
semestr letni 2020/2021 – kierunek Biofizyka, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;

11. *Pracownia magisterska cz. 1, wykonanie pracy magisterskiej* – laboratorium

semestr zimowy 2019/2020 – kierunek Fizyka Medyczna, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;

12. *Pracownia magisterska cz. 2, wykonanie pracy magisterskiej* – laboratorium

semestr letni 2019/2020 – kierunek Fizyka Medyczna, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych UŚ;

13. *Tutoring ekspercki* - tutoring

semestr letni 2019/2020 – studia doktoranckie, Szkoła Doktorska UŚ;
semestr zimowy 2020/2021 – studia doktoranckie, Szkoła Doktorska UŚ;

6.1.2. *Lista prac dyplomowych, magisterskich lub doktorskich, przy których habilitant brał udział w roli promotora lub promotora pomocniczego*

- Wypromowane w roli promotora pomocniczego przewody doktorskie

Krzysztof Chmiel, *Badanie rozpuszczalności amorficznych substancji leczniczych w matrycach polimerowych z wykorzystaniem spektroskopii dielektrycznej* (Promotor: Marian Paluch, data egzaminu: 13 października 2020r.)

- Wypromowane prace magisterskie

Daniel Kramarczyk, *Wpływ amorficznej formy fenofibratu na termiczne własności oraz dynamikę molekularną amorficznego ezetymibu* (data egzaminu: 16 lipca 2020r.)

- Wypromowane prace dyplomowe

Julia Hypnar, *Wpływ amorficznego posakonazolu na fizyczną stabilność oraz ciekłokrystaliczne uporządkowanie amorficznego itrakonazolu* (data egzaminu: 4 marca 2022r.);

Alfred Błażytko, *Badanie binarnie amorficznego połączenia ezetimibu z symwastatyną - problem fizycznej stabilności* (data egzaminu: 5 października 2020r.);

Zuzanna Mrozek, *Badanie wpływu symwastatyny na fizyczną stabilność amorficznej formy fenofibratu* (data egzaminu: 30 lipca 2020r.);

Piotr Zigler, *Badanie własności reologicznych i dielektrycznych Kollidonu VA64* (data egzaminu: 5 listopada 2018r.);

Magdalena Soboszczyk, *Badanie fizycznej stabilności amorficznej formy Aripiprazolu* (data egzaminu: 23 czerwca 2017r.);

6.2. Informacje o osiągnięciach organizacyjnych

Uczestniczyłam w tworzeniu studiów magisterskich **BIOPHAM Erasmus Mundus** (Bio & Pharmaceutical materials science) prowadzonych przez konsorcjum czterech uniwersytetów – Uniwersytet Śląski w Katowicach (Polska), Uniwersytet w Lille (Francja), Uniwersytet w Pizie (Włochy) oraz Politechnika Katalonii w Barcelonie (Hiszpania). Więcej informacji na temat opisanych studiów znaleźć można na stronie internetowej: <https://www.master-biopham.eu/>.


6.3. Informacje o pracach wykonanych w ramach popularyzacji nauki

- Brałam udział w wywiadach lub tworzeniu tekstów popularnonaukowych mających na celu promowanie przeprowadzanych prac badawczych lub otrzymanych patentów:
 - <https://us.edu.pl/en/leki-amorficzne-szansa-dla-osob-z-chorobami-ukladu-krazenia/>;
 - <https://zdrowie.gazeta.pl/Zdrowie/7,101580,23764767,naukowcy-z-uniwersytetu-slaskiego-stworzyli-lek-ktory-jednoczesnie.html>;
 - <https://mgr.farm/nauka/amorficzne-leki-dzialaja-w-mniejszych-dawkach/>;
 - <https://us.edu.pl/patent-ktory-pomoze-w-leczeniu-chorob-serca/>;
 - <https://us.edu.pl/dr-justyna-knapik-kowalczyk-covid-19-dlaczego-tak-dlugomusimy-czekac-na-nowy-lek/>;
- Wielokrotnie prowadziłam staże dla licealistów, podczas których uczniowie mogli zapoznać się z pracą w laboratorium;
- Uczestniczyłam w roli tutora w programie tutoringowym organizowanym przez Instytut Fizyki i SMCEBI UŚ;
- Prezentowałam wykłady popularyzujące naukę w liceach oraz wykłady połączone z warsztatami w trakcie trwania Dni Otwartych Instytutu Fizyki UŚ;

7. INNE INFORMACJE, WAŻNE Z PUNKTU WIDZENIA WNIOSKODAWCY, DOTYCZĄCE JEGO KARIERY ZAWODOWEJ

7.1. Nagrody i wyróżnienia

- 2019 – 2022 Laureatka Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych uczonych (nagroda w dziedzinie nauk farmaceutycznych);
- 2017 – Stypendystka programu START 2017 Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (FNP) dla młodych, utalentowanych naukowców (nagroda w dziedzinie nauk farmaceutycznych);
- 2016 – Drugie miejsce w konkursie na najlepszą rozprawę doktorską w kategorii: Health and Applications in Healthcare programu PROGRES 3;
- 2014 – 2016 Laureatka Stypendium dla najlepszych doktorantów Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego;
- 2014 – 2015 Stypendystka programu PWP-partnerstwo-informatyka-nanofizyka-PIN;


.....
(podpis wnioskodawcy)