

Wniosek o przeprowadzenie postępowania
w sprawie nadania stopnia
doktora habilitowanego

Załącznik 3



Dr n. farm. Witold Jamróż

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Farmaceutyczny

Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji

Spis treści

1. Dane personalne	3
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	3
2.1. Skan zaświadczenia o uzyskaniu stopnia naukowego	3
3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.	5
4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r.	6
4.1 Osiągnięcie naukowe I – cykl powiązanych tematycznie publikacji	6
4.2 Osiągnięcie II – nowelizacja Monografii Farmakopealnych.....	41
4.3 Osiągnięcie III – ocena przydatności mieszanin składników do druku metodą VPP.	43
4.4 Osiągnięcie IV – opracowanie formulacji tabletek z organicznymi bromopochodnymi o działaniu przeciwdrobnoustrojowym i immunomodulującym.	45
4.5 Piśmiennictwo	46
5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.	48
6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.	50
6.1. Działalność dydaktyczna.....	50
6.2. Osiągnięcia organizacyjne	53
6.3. Popularyzacja nauki	54
6.4. Nagrody, wyróżnienia:.....	54
7. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej.....	55



1. Dane personalne

dr n. farm. Witold Jamróz

Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum
ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków,
tel. 12 62-05-600
e-mail: witold.jamroz@uj.edu.pl

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne – z podaniem podmiotu nadającego stopień, roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- Tytuł zawodowy: magister farmacji – 2000 r. Wydział Farmaceutyczny UJ CM.
- Stopień naukowy: doktor nauk farmaceutycznych – 2009 r. Wydział Farmaceutyczny UJ CM. Tytuł rozprawy:

„Octanobursztynian hydroksypropylometylocelulozy jako substancja pomocnicza do sporządzania postaci leku w terapii przeciwgrzybiczej”

- Dyplom ukończenia: Letniej szkoły technologii i analizy leku. 02-06.07.2007 r. Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej, Gdański Uniwersytet Medyczny.

2.1. Skan zaświadczenia o uzyskaniu stopnia naukowego





ODPIS

RZECZPOSPOLITA POLSKA
UNIwersytet Jagielloński w Krakowie

WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY

(nazwa jednostki organizacyjnej szkoły wyższej albo innej placówki naukowej)

DYPLOM

Witold Jamróz

(imię i nazwisko)

URODZONY DNIA **10.01.1976**..... R. W **Krakowie**
NA PODSTAWIE PRZEDSTAWIONEJ ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
.....**„Octanobursztynian hydroksypropylometylocelulozy jako substancja pomocnicza do sporządzania postaci leku w terapii przeciwgrzybiczej”**.....

ORAZ PO ZŁOŻENIU WYMAGANYCH EGZAMINÓW UZYSKAŁ STOPIEŃ NAUKOWY

DOKTORA

NAUK **farmaceutycznych w zakresie technologii postaci leku**.....

(bliższe określenie nazwy stopnia)

NADANY UCHWAŁĄ RADY **Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego**.....

(nazwa rady i nazwa szkoły wyższej albo innej placówki naukowej)

Z DNIA **22 października 2009**..... R.

PROMOTOR W PRZEWODZIE DOKTORSKIM:

Prof. dr hab. Renata Jachowicz

RECENZENCI W PRZEWODZIE DOKTORSKIM:

Prof. UM, dr hab. Edmund Sieradzki

Prof. dr hab. Jan Krzek

Kraków, 21.12.2009 r.

(miejscowość, data)

dzikan



proraktor

Nr **2984**





3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

W 1999 roku, będąc studentem V roku, zostałem zatrudniony na stanowisku technika w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji UJCM. Po obronie pracy magisterskiej w 2000 roku zostałem zatrudniony na stanowisku asystenta w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji UJCM. Równolegle odbywałem roczny staż zawodowy w aptece ogólnodostępnej. Po uzyskaniu prawa wykonywania zawodu farmaceuty kontynuowałem pracę w aptekach ogólnodostępnych do 2010 r. W 2009 r. objąłem stanowisko Wykładowcy w ww. Katedrze. Rozprawę doktorską obroniłem w 2009 r. W 2010 r. objąłem stanowisko adiunkta w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji UJCM.





4. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r.

4.1 Osiągnięcie naukowe I – cykl powiązanych tematycznie publikacji

4.1.1 Tytuł osiągnięcia:

Ocena wytwarzania stałych doustnych postaci leku techniką druku przestrzennego (3DP) metodą warstwowego osadzania stopionych tworzyw termoplastycznych w formie filamentów (*FDM – Fused Deposition Modeling*) w aspekcie stosowania w terapii spersonalizowanej.

Podstawę osiągnięcia naukowego stanowi powiązany tematycznie cykl pięciu publikacji oryginalnych P1-P5 oraz dwóch publikacji poglądowych P6 i P7 opublikowanych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie *Web of Science (WoS)*.

Sumaryczny współczynnik oddziaływania ww. publikacji wynosi **IF = 26,804** i punktacja **MEiN = 475** pkt. (do 2018 – 135 pkt.; od 2019 – 340 pkt.).

Liczba publikacji w czasopismach przed uzyskaniem stopnia doktora = 4, MEiN = 4.

Po uzyskaniu stopnia doktora łączna liczba publikacji w czasopismach = 29; **IF = 73,368**; **MEiN = 1545**, Liczba cytowań **646**, bez autocytowań 613 (zał. 5 analiza bibliometryczna z dnia 22.08.2023 r.)

Liczba cytowań cyklu publikacji na podstawie WoS (30.10.2023 r.): **575**, w tym:

- 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications - Recent Achievements and Challenges. Pharm Res 2018 : Vol. 35, nr 9 art nr 176, s. 1-22. **[P6] - 321**
- 3D printed orodispersible films with Aripiprazole. Int. J. Pharm. 2017 Vol. 533, 413-420. **[P2] - 148**
- 3D printing of tablets containing amorphous aripiprazole by filaments co-extrusion Eur. J. Pharm. Biopharm. 2018 : Vol. 131, s. 44-47. **[P4] - 33**
- “Speed it up, slow it down”. An issue of bicalutamide release from 3D printed tablets. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2020 : Vol. 143, 105169. **[P5]- 33**
- Printing techniques: recent developments in pharmaceutical technology. Acta Pol. Pharm. 2017 : Vol. 74, nr 3, s. 753-763. **[P7] - 26**
- Multivariate design of 3d printed immediate-release tablets with liquid crystal-forming drug-itraconazole. Materials 2020, 13(21). **[P1] - 12**
- Preparation and advanced characterization of highly drug-loaded, 3D printed orodispersible tablets containing fluconazole. International Journal of Pharmaceutics 630 (2023) 122444. **[P3] - 2**





Do wniosku o wszczęcie postępowania habilitacyjnego dołączono oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład w ich powstanie (zał. 7).

4.1.2 Wykaz publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego:

P1. **Witold Jamróz**, Jolanta Pyteraf, Mateusz Kurek, Justyna Knapik-Kowalczyk, Joanna Szafraniec-Szczęsny, Karolina Jurkiewicz, Bartosz Leszczyński, Andrzej Wróbel, Marian Paluch, Renata Jachowicz. „*Multivariate design of 3d printed immediate-release tablets with liquid crystal-forming drug-itraconazole*”. *Materials* 2020, 13(21).

kwartył: **Q1** **IF: 3,623** **MEiN: 140**

Wkład własny: koncepcja pracy i metodyki badawczej, opracowanie modeli do druku, opracowanie modeli teoretycznych, druk tabletek, badanie uwalniania, analiza i interpretacja wyników, przygotowanie tekstu, opracowanie rycin: 5,6,7, abstrakt graficzny.

P2. **Witold Jamróz**, Mateusz Kurek, Ewelina Łyszczarz, Joanna Szafraniec, Justyna Knapik-Kowalczyk, Karolina Syrek, Marian Paluch, Renata Jachowicz. „*3D printed orodispersible films with Aripiprazole*”. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017 : Vol. 533, nr 2, s. 413-420.

kwartył: **Q1** **IF: 3,862** **MEiN: 40**

Wkład własny: koncepcja użycia drukarki do przygotowania filmów ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ODF), przygotowanie modeli do druku, druk filmów, badania uwalniania, przygotowanie tekstu, analiza i interpretacja wyników, opracowanie rycin, abstrakt graficzny, ryciny w materiałach dodatkowych.

P3. Jolanta Pyteraf, **Witold Jamróz**, Mateusz Kurek, Urszula Bąk, Jan Loskot, Daniel Kramarczyk, Marian Paluch, Renata Jachowicz. „*Preparation and advanced characterization of highly drug-loaded, 3D printed orodispersible tablets containing fluconazole*”. *International Journal of Pharmaceutics* 630 (2023) 122444.

kwartył: **Q1** **IF: 5,800** **MEiN: 100**

Wkład własny: koncepcja pracy i metodyki badawczej, opracowanie modeli do druku, druk tabletek, badania uwalniania, analiza czasu rozpadu w aparacie SDI, przygotowanie tekstu, analiza i interpretacja wyników, abstrakt graficzny, animacje w materiałach dodatkowych.





P4. **Witold Jamróz**, Mateusz Kurek, Anna Czech, Joanna Szafraniec, Karolina Gawlak, Renata Jachowicz. „3D printing of tablets containing amorphous aripiprazole by filaments co-extrusion”. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2018 : Vol. 131, s. 44-47.

kwartył: **Q1 IF: 4,708 MEiN: 40**

Wkład własny: koncepcja pracy i użycia głowicy do koekstruzji w technologii farmaceutycznej, przygotowanie modeli do druku, druk tabletek, badania uwalniania, przygotowanie tekstu, analiza i interpretacja wyników, opracowanie rycin, abstrakt graficzny.

P5. **Witold Jamróz**, Mateusz Kurek, Joanna Szafraniec-Szczęśny, Anna Czech, Karolina Gawlak, Justyna Knapik-Kowalczyk, Bartosz Leszczyński, Andrzej Wróbel, Marian Paluch, Renata Jachowicz. “Speed it up, slow it down”. *An issue of bicalutamide release from 3D printed tablets. European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2020 : Vol. 143, 105169.

kwartył: **Q2 IF: 4,384 MEiN: 100**

Wkład własny: koncepcja pracy, przygotowanie modeli do druku, druk tabletek, badania uwalniania, przygotowanie tekstu, analiza i interpretacja wyników, opracowanie rycin, abstrakt graficzny.

P6. **Witold Jamróz**, Mateusz Kurek, Ewelina Łyszczarz, Witold Brniak, Renata Jachowicz. „Printing techniques: recent developments in pharmaceutical technology”. *Acta Pol. Pharm.* 2017: Vol. 74, nr 3, s. 753-763.

kwartył: **Q4 IF: 0,531 MEiN: 15**

Wkład własny: koncepcja pracy, analiza i interpretacja danych z piśmiennictwa, przygotowanie tekstu i rycin.

P7. **Witold Jamróz**, Joanna Szafraniec, Mateusz Kurek, Renata Jachowicz. „3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications – Recent Achievements and Challenges”. *Pharm Res* 2018 : Vol. 35, nr 9 art nr 176, s. 1-22.

kwartył: **Q1 IF: 3,896 MEiN: 40**

Wkład własny: koncepcja pracy, analiza i interpretacja danych z piśmiennictwa, przygotowanie tekstu, rycin oraz abstraktu graficznego, edycja całości i korekta.





4.1.3 Autoreferat wraz z omówieniem osiągnięcia naukowego

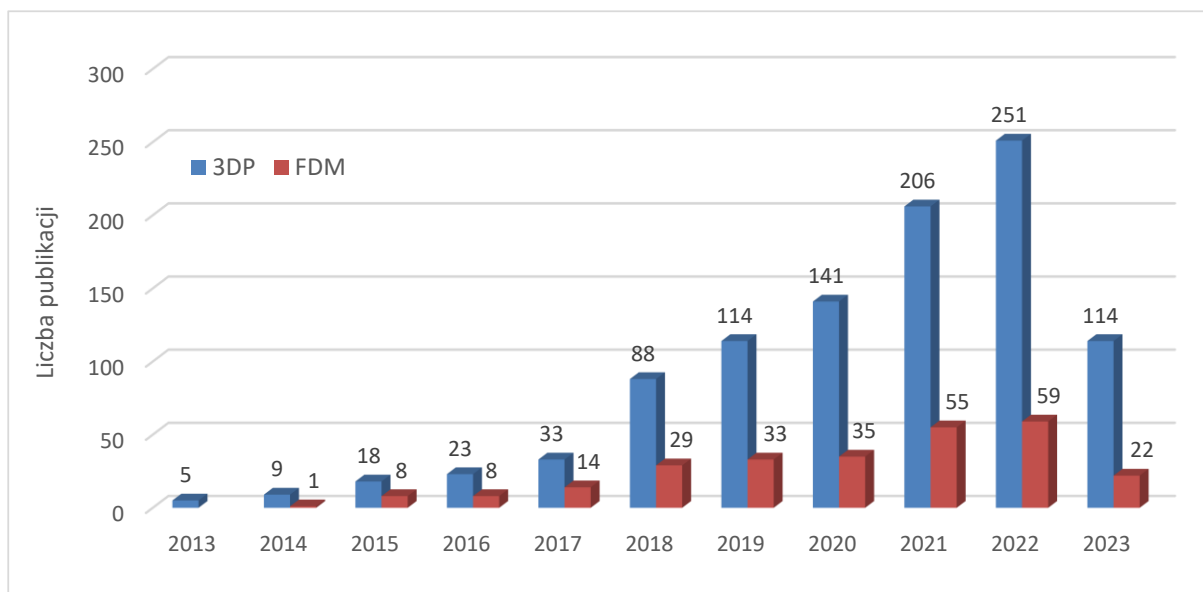
Wprowadzenie w tematykę badawczą

Zastosowanie technik druku przestrzennego (3DP – *three dimensional printing*) stało się istotnym kierunkiem badań w różnych dziedzinach. W zakresie technologii farmaceutycznej technika ta znajduje szczególne uzasadnienie ze względu na możliwość kompleksowego rozwiązania problemów dotyczących terapii spersonalizowanej. Wytwarzanie postaci leku nawet w małych seriach o właściwościach dostosowanych do wieku pacjenta i potrzeb terapii, w odpowiedniej formie dogodnej do aplikacji, zawierającej ściśle określoną dawkę substancji leczniczej wpisuje się w nowe trendy opracowania leku skoncentrowanego na pacjencie. Problem dostępności leków przydatnych zwłaszcza w terapii pediatrycznej i geriatrycznej, także w przypadku chorób rzadkich jest powszechnie znany. Z tego względu projektowanie leku w oparciu o techniki druku 3D charakteryzujące się m in. niskim kosztem wytwarzania, łatwością modyfikacji w obrębie składu i formy, możliwością przygotowania postaci leku „na życzenie”, stanowi uzasadnienie ww. kierunku badań. Warto też podkreślić, że technika ta wpisuje się w strategię przemysłu 4.0, którego idea jest wspieranie tradycyjnych technik wytwarzania poprzez zastosowanie nowoczesnych technologii informatycznych.

O istotności tej problematyki badawczej świadczy zwiększająca się z każdym rokiem liczba publikacji. Jedną z pierwszych publikacji dotyczyła możliwości zastosowania druku 3D w technologii farmaceutycznej. Wytwarzano układy metodą spajania proszkowego złoża lepiszczem, z których w początkowym etapie badano uwalnianie barwników [1], a następnie maleinianu chlorfeniraminu oraz diklofenaku [2, 3].

W okresie ostatnich dziesięciu lat liczba opublikowanych prac dotyczących zastosowania technik przyrostowych, w naukach farmaceutycznymi wyniosła 1021 z czego ponad 260 dotyczyło metody osadzania termoplastycznego tworzywa (ryc. 1.) [4].



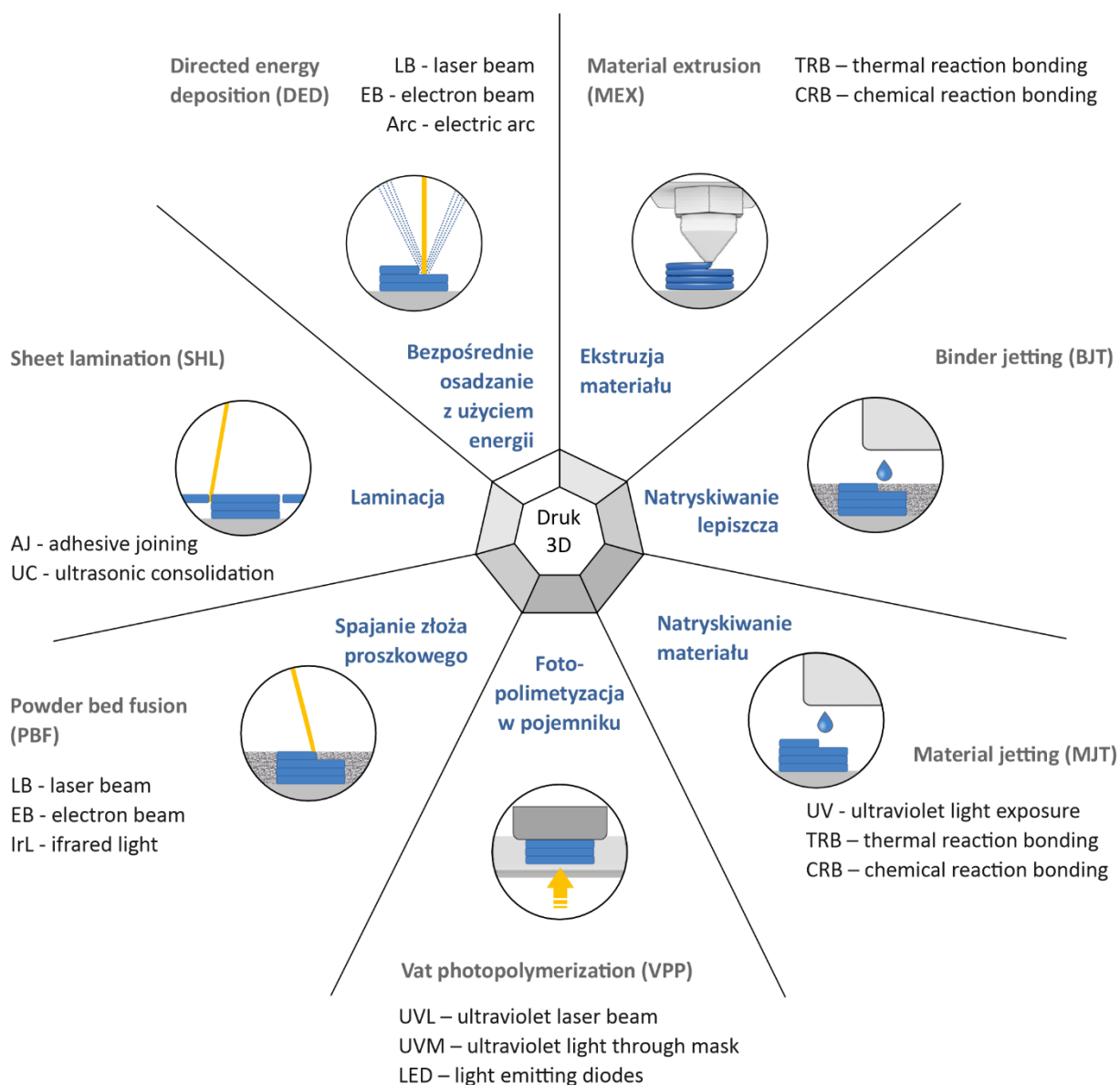


Ryc. 1. Liczba publikacji dotycząca druku 3D i techniki FDM.

Zwiększona intensywność badań odnotowywana jest od zatwierdzenia w 2015 r. przez Agencję ds. Żywności i Leków (*US Food and Drug Administration, FDA*) preparatu Spritam[®] z lewetyracetamem, pierwszego leku wytwarzanego techniką druku 3D w formie tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ang. *orally disintegrating tablet, orodispersible tablet, ODT*) [5, 6]. Agencja ta wydała również w kolejnych latach tj.: 2021-2022 zezwolenie firmie Triastek na wprowadzenie do badań klinicznych trzech preparatów, do wytwarzania których zastosowano opatentowaną technikę ekstruzyjną MED[®] (ang. *Melt extrusion deposition*[®]).

Prace rozwojowe i wdrożeniowe mające na celu rozwój technik druku przestrzennego prowadzone są od lat 70-tych XX w [7, 8]. Za początek ery druku 3D przyjmuje się rok 1984, w którym udzielony został patent na metodę druku przestrzennego z żywic światłoutwardzalnych (SLA - stereolitografia) [9]. W następnych latach opracowano kolejne metody druku oparte na spiekaniu proszków promieniem lasera (SLS – *selective laser sintering*) [10], ekstruzję topionych polimerowych filamentów (FDM – *fused deposition modeling*) [11], spajania proszków lepiszczem BJT (*binder jetting technology*) [12]. Ostatnia z ww. metod została określona przez jej twórców, po raz pierwszy w historii, jako: druk trójwymiarowy (*Tridimensional Printing Techniques*).

Druk 3D należy do technik addytywnych (przyrostowych) i definiowany jest przez normę ISO_ASTM-52900_2022-05E [13]. Polega na wytwarzaniu przedmiotów poprzez osadzanie kolejnych warstw materiału budulcowego, nakładanego przy użyciu głowicy drukującej lub wytwarzanego w procesie m.in. spiekania, lub polimeryzacji odpowiednich materiałów. Na ryc. 2 przedstawiono klasyfikację technik druku przestrzennego zgodnie z ww. normą, którą usystematyzowano biorąc pod uwagę rodzaj materiałów i sposób ich łączenia.

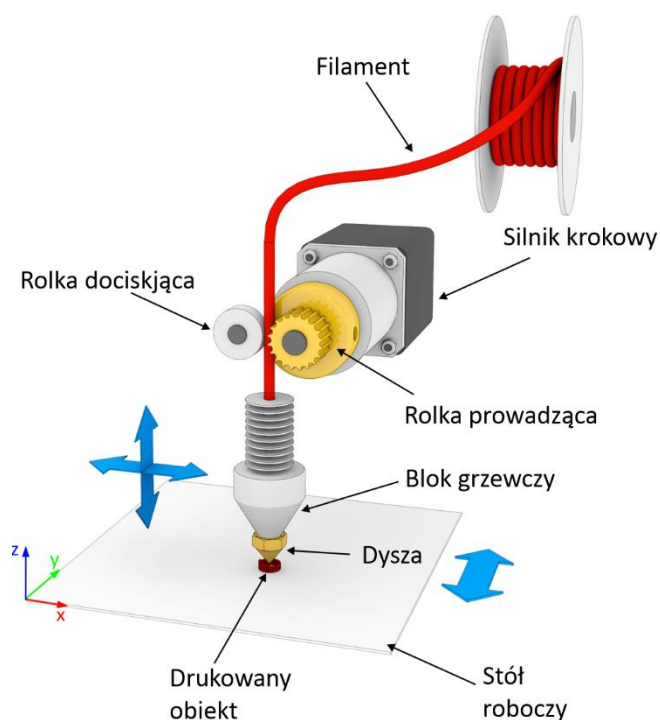


Ryc. 2. Techniki druku przestrzennego.

Spośród ww. technik szczególnie interesujące jest stosowanie metod opartych o ekstruzję (MEX). Postać leku może być formowana poprzez wytłaczanie w odpowiedniej temperaturze ze strzykawki półstałych układów lub upłynnianie termoplastycznych polimerów w głowicy drukującej (FDM). W przypadku pierwszej metody, poprzez wytłaczanie pasty zawierającej kilka substancji leczniczych oraz odpowiednie substancje pomocnicze uzyskano tabletki wieloskładnikowe o modyfikowanym profilu uwalniania substancji leczniczych. Tego rodzaju forma tabletek może być przydatna w terapii wymagającej stosowania przez pacjenta kilku leków. Zaletą ich jest m.in. zmniejszenie ryzyka pominięcia przez pacjenta przyjęcia

dawki leku [14]. Sporządzenie takiej formy leku klasycznymi metodami wytwarzania tabletek jest bardzo trudne.

W przypadku techniki FDM do głowicy drukującej podawany jest materiał termoplastyczny zazwyczaj w formie polimerowej żyłki (filamentu), którą należy uprzednio przygotować w procesie ekstruzji topliwej (HME, *Hot-melt extrusion*) stosując odpowiednie substancje pomocnicze i lecznicze, a także właściwe parametry procesu. Numerycznie sterowana głowica drukarki osadza warstwowo, zgodnie z projektem komputerowym, stopiony materiał na stole roboczym. Materiał ulega zestaleniu w wyniku chłodzenia. Schemat budowy drukarki przedstawiam na rycinie mojego autorstwa, która została opublikowana w 2022 r. w Farmacji Polskiej [15].



Ryc. 3. Schemat budowy drukarki działającej w technologii FDM [15].



W badaniach własnych skoncentrowałem się na ocenie wpływu zdefiniowanej geometrii, parametrów druku 3D oraz użytych materiałów na strukturę i jakość wytwarzanych stałych doustnych postaci leku w formie tabletek o różnych profilach uwalniania substancji leczniczej, a także tabletek oraz filmów ulegających rozpadowi w jamie ustnej. W zakresie sporządzania i oceny właściwości tabletek kierowałem się możliwością zastosowania jednego procesu technologicznego w celu:

- optymalizacji dawki,
- modyfikacji uwalniania,
- uzyskania żądanego profilu uwalniania,
- poprawy dostępności farmaceutycznej.

W przypadku filmów ulegających rozpadowi w jamie ustnej (ODF) podstawowym celem była optymalizacja projektu oraz parametrów druku w celu wytworzenia formy o:

- odpowiedniej wielkości umożliwiającej dogodne podanie,
- właściwej zawartości substancji leczniczej,
- krótkim czasie rozpadu.

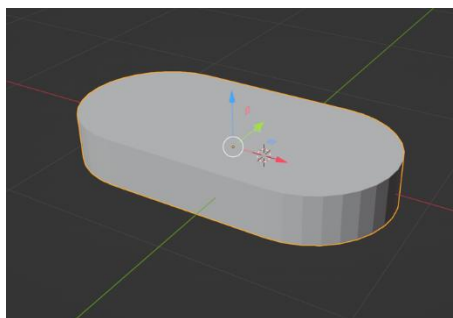
W oparciu o dogłębną analizę piśmiennictwa zostały opublikowane dwie prace przeglądowe [P6, P7] dotyczące charakterystyki metod druku przestrzennego w aspekcie wytwarzania spersonalizowanych postaci leku.



Analiza wpływu zdefiniowanej geometrii drukowanych przestrzennie postaci leku na jej cechy jakościowe [P1].

Jedną z zalet druku 3D jest możliwość przygotowania stałych postaci leku o złożonej strukturze wewnętrznej, której uzyskanie klasycznymi metodami wytwórczymi jest trudne lub praktycznie niemożliwe do osiągnięcia. Rodzaj struktury postaci leku można modyfikować na etapie projektowym poprzez przygotowanie odpowiedniej geometrii planowanej postaci leku w programie do modelowania przestrzennego lub definiując wypełnienie w programie służącym do przygotowania obiektu do druku tzw. „*slicer*”. Zmiana kształtu i stopnia wypełnienia wpływa na właściwości postaci leku np. szybkość uwalniania substancji leczniczej z drukowanych tabletek. Zależność ta jest szeroko opisywana w piśmiennictwie. W swojej pracy badawczej skupiłem się na pogłębionej analizie zależności pomiędzy projektem postaci leku, a jej właściwościami po wydruku i wpływem formy na dostępność farmaceutyczną bardzo trudno rozpuszczalnej substancji leczniczej – itrakonazolu (ITZ), a także możliwością definiowania pożądanych cech jakościowych postaci leku na etapie projektu [P1].

Jako podstawową strukturę do dalszej optymalizacji wybrałem tabletkę o kształcie „*oblong*” (ryc. 4).

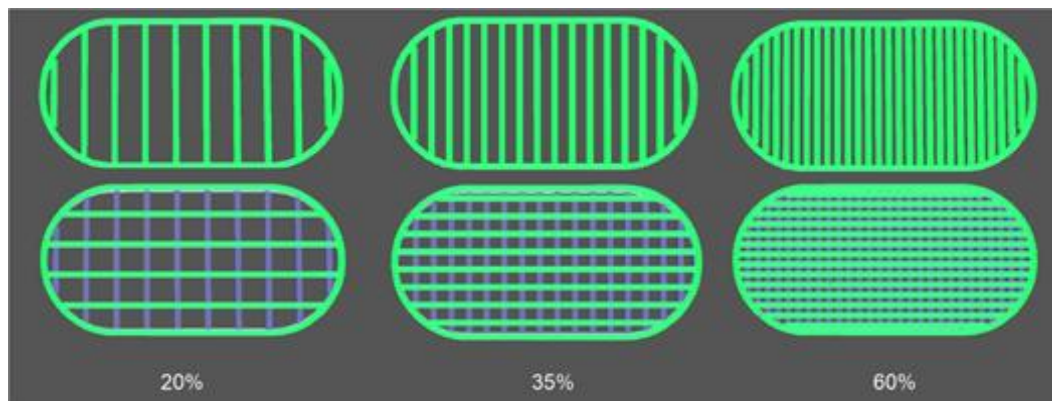


Ryc. 4. Model podstawowy, zrzut ekranu oprogramowania Blender®.

Strukturę wewnętrzną tabletki modyfikowałem przy użyciu oprogramowania przygotowującego obiekt do druku Voxelizer® 1.4.18, dedykowanego do drukarki ZMorph 2.0S. Wypełnienia wewnętrzne obiektów można wybierać z predefiniowanych bibliotek zawartych w oprogramowaniu. Do podstawowych należą: wypełnienie krzyżowe oraz struktura plastra miodu. Rodzaj oraz stopień wypełnienia mogą w znaczący sposób zmienić właściwości wydruku. Mając to na względzie do dalszych prac wybrałem wypełnienie krzyżowe ze względu na jego ażurową strukturę oraz w celach porównawczych wybrałem różne stopnie wypełnienia tj.: 20%, 35% i 60% (T_20; T_35; T_60). Wypełnienie wewnętrzne jest generowane



automatycznie, dlatego za istotną uznałem analizę jego układu i porównanie z wydrukowanym obiektem. Z tego względu na podstawie obrazów z układem warstw z oprogramowania Voxelizer (ryc. 5.) przygotowałem modele w oprogramowaniu Blender® 2.9.

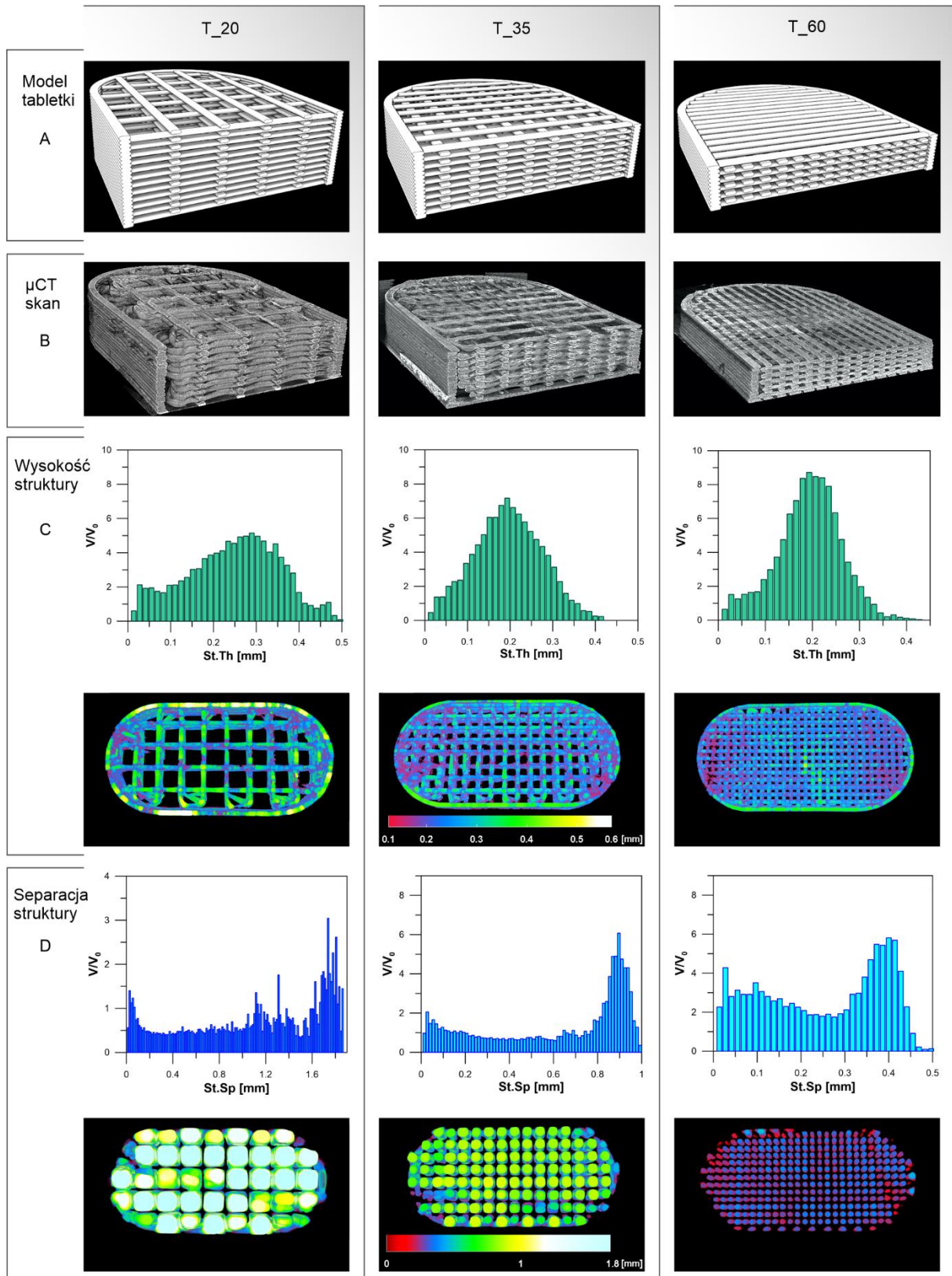


Ryc. 5. Teoretyczny układ warstw.

Modelowanie wymagało dokładnego odwzorowania nie tylko układu warstw, ale także ich ilości i wysokości. Model tabletki składał się w zależności od wypełnienia od 176 obiektów (T_20) do 238 obiektów (T_60). Wymiary ścieżki były zgodne z zadanym parametrem druku, tj. 200 μm wysokości i 400 μm szerokości.

W celu dokładnej analizy geometrii drukowanych obiektów użyto mikrotomografii komputerowej (μCT) przy współpracy z Instytutem Fizyki UJ. Modele teoretyczne, skany wydruków oraz ich analizę przedstawiono na ryc. 6.



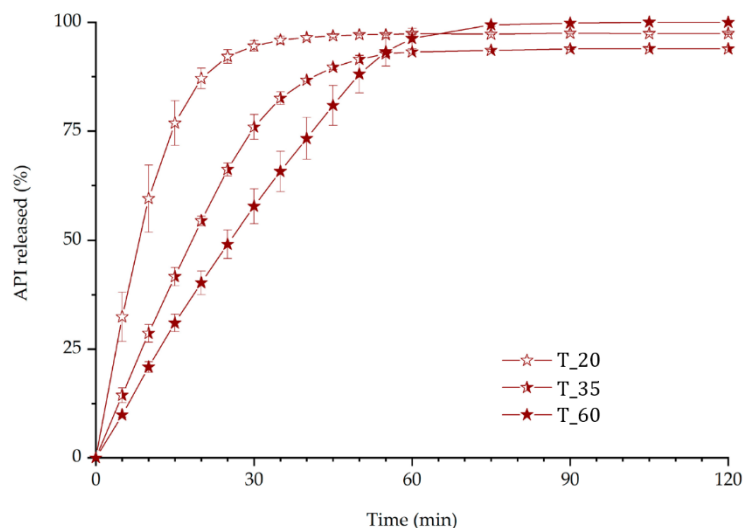


Ryc. 6. Modele teoretyczne - A, skany drukowanych tabletek - B, oraz analiza wyników badania μ CT tj. wysokości struktury - C i porowatość - D.



Na podstawie skanów oraz wyników analiz udowodniłem, że dokładność odwzorowania teoretycznej struktury zależy od stopnia wypełnienia. W przypadku wypełnienia 60% (T_60) struktura wydruku (ryc. 6 B) najlepiej odzwierciedlała model teoretyczny (ryc. 6 A). Tabletkę charakteryzowała się powtarzalnym rozkładem pasm wypełnienia oraz wąskim rozkładem wysokości struktur (ryc. 6 C), co świadczy o powtarzalności wymiarowej drukowanych ścieżek. Ponadto objętość teoretycznego modelu, oszacowana w oprogramowaniu Blender, tj. $195,9 \text{ mm}^3$ była najbliższa wartości wyznaczonej praktycznie tj. 202 mm^3 . Parametry te zmieniały się wraz ze zmniejszeniem stopnia wypełnienia i zwiększeniem odległości pomiędzy miejscami styku naprzemiennie ułożonych pasm wypełnienia. W przypadku układów T_20 widoczne były nieregularnie ułożone pasma wypełnienia, które miejscami nie dotykają obrysu (ryc. 6 B). Dodatkowo zwiększenie odległości pomiędzy miejscami styku nasila efekt Barusa, wynikiem którego jest zwiększenie objętości ekstrudowanej ścieżki. Zmiany te uwidacznia szerszy zakres wysokości drukowanych struktur (wysokość struktury - ryc. 6 C) oraz zwiększonej objętości drukowanego obiektu tj. 236 mm^3 w porównaniu do wartości teoretycznej $184,4 \text{ mm}^3$. Na fakt wpływu budowy wewnętrznej na szybkość uwalniania substancji leczniczej z drukowanych tabletek wskazuje wielu autorów publikacji. Obrona przeze mnie metoda badawcza umożliwiła wyjaśnienie podstaw tego zjawiska. W przypadku układów T_20 stwierdzono obecność porów o wymiarach powyżej 1 mm tj. 1,0-1,85 mm (separacja struktury - ryc. 6 D), podczas gdy w tabletkach T_35 nie stwierdzono porów o wielkości pow. 1 mm, a dużą objętość zajmowały pory 0,8 – 1,0 mm. W przypadku T_60 wielkość porów nie przekraczała 0,5 mm. Objętość otwartych porów T_20 (485 mm^3) jest prawie 1,7-krotnie większa od T_60 (134 mm^3). Otwarta przestrzeń struktury wewnętrznej promuje: większy przepływ medium do uwalniania, szybszy rozpad oraz zwiększone uwalnianie. Z T_20, ponad 90 % substancji leczniczej uwolnione zostało po 30 min badania (ryc. 7).





Ryc. 7. Profile uwalniania itrakonazolu z tabletek.

Wskazywany powyżej brak uporządkowanej struktury w tabletkach T_20, zbieżnej z modelem teoretycznym, miał wpływ na powtarzalność procesu druku. W przypadku prowadzonych przez mnie badań uwalniania itrakonazolu układy te charakteryzowały się największymi odchyleniami standardowymi (ryc. 7).

Uzyskanie szybkiego uwalniania bardzo trudno rozpuszczalnej substancji leczniczej, należącej do II klasy BCS, wiązało się także z wieloma pracami optymalizacyjnymi. Oprócz zasadniczego polimeru tj. alkoholu poliwinylowego (PVA), stosowano także dodatek kopowidonu (Kollidon® VA64) zwiększającego rozpuszczalność oraz krospowidonu (Kollidon® CL-M), dzięki którym rozsadzającym właściwościom uzyskano najlepsze rezultaty. Poprzez zastosowanie ekstruzji topliwej do wytworzenia filamentu oraz ponownej ekstruzji w trakcie wytłaczania upłynnionego materiału z dyszy drukarki, uzyskano zmiany w układzie krystalicznym itrakonazolu w matrycy polimerowej. W publikacji opisano po raz pierwszy przemiany fazowe ciekłych kryształów itrakonazolu w układach drukowanych przestrzennie. Jednak zwiększenie ilości uwolnionej substancji leczniczej nie jest związane tylko z dodatkiem polimerów i zmianami w strukturze krystalicznej. Z tabletek, które sporządziłem metodą tabletkowania bezpośredniego, zawierających krystaliczny ITZ z dodatkiem PVA ilość uwolnionej substancji leczniczej była ok. 7-krotnie mniejsza niż z tabletek drukowanych. W przypadku ekstrudatów, ilość rozpuszczonej substancji była ok. 1,5-krotnie mniejsza niż z drukowanych tabletek. Wyniki te potwierdzają istotny wpływ procesu drukowania i zadanej struktury wewnętrznej na profil uwalniania substancji leczniczej.



Na podstawie wyników badań stwierdziłem zasadność użycia druku 3D do otrzymania tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zawierających itrakonazol w układzie amorficznym. Istotny wpływ na uwalnianie substancji leczniczej z drukowanych tabletek, oprócz stopnia ich wypełnienia, miał dodatek Kollidon® CL-M o właściwościach rozsadzających. Jego obecność wywierała korzystniejszy efekt na uwalnianie niż zmiany w układzie ciekłokrystalicznym substancji leczniczej. Tomografia mikrokomputerowa umożliwiła analizę wpływu struktury na uwalnianie substancji leczniczej, a także na powtarzalność procesu druku.





Opracowanie i optymalizacja technologii sporządzania postaci leku ulegających rozpadowi w jamie ustnej techniką druku 3D [P2 i P3]

Ze względu na specyfikę metody FDM, drukowane postaci leku są układami, w skład których wchodzi polimery o właściwościach termoplastycznych umożliwiającym upłynnienie formułacji w podwyższonej temperaturze, ekstruzję przez dyszę drukarki i zestalenie po ochłodzeniu. Często stosowane są polimery rozpuszczalne w wodzie, np.: PVA lub PVP, które w technologii stałych postaci leku są tradycyjnie stosowane jako m. in. hydrofilowe matryce, z których uwalnianie substancji leczniczej następuje w sposób przedłużony. Efekt ten jest także widoczny w drukowanych postaciach leku i był dyskutowany w ramach publikacji **P1**. Interesującym wydawała się ocena możliwości zastosowania metody FDM do opracowania postaci leku ulegających rozpadowi w jamie ustnej tj. filmów (ODF) [P2] i tabletek (ODT) [P3] otrzymanych z użyciem ww. polimerów. Ze względu na właściwości, te postaci leku uznaje się jako szczególnie korzystne w spersonalizowanej terapii pacjentów pediatrycznych i geriatrycznych.

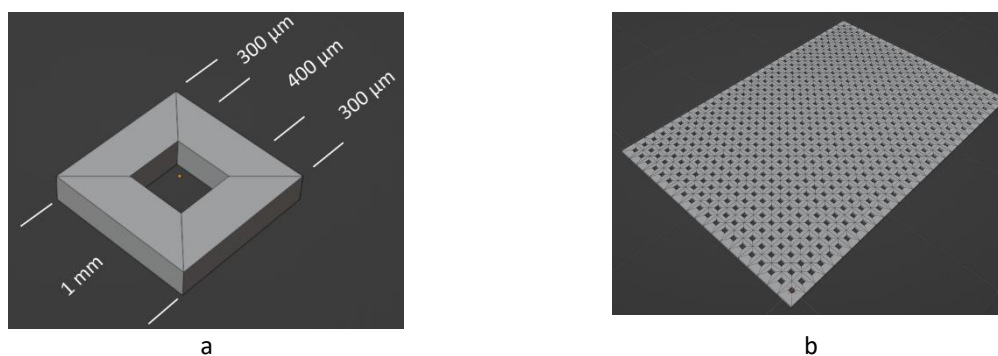
Filmy ODF

Opracowując proces wytwarzania preparatu ODF metodą druku przestrzennego [P2] wkraczałem w mało poznany obszar, gdyż na podstawie dostępnych mi danych, w tym okresie nie było publikacji dotyczących druku preparatów ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Jako substancję leczniczą użyto aripiprazol należący do leków przeciwpsychotycznych, stosowany w leczeniu schizofrenii. Podstawowym zagadnieniem opracowanym przez mnie było przygotowanie właściwego projektu oraz parametrów umożliwiających druk ODF o odpowiednich cechach jakościowych. Filmy powinny charakteryzować się właściwym rozmiarem umożliwiającym łatwe przyjęcie, krótkim czasem rozpadu oraz szybkim uwalnianiem substancji leczniczej. Właściwości drukowanego obiektu wiążą się z charakterystyką danej metody druku przestrzennego i stosowanymi w drukarce rozwiązaniami technicznymi. W celu uzyskania możliwie wąskiego pasma druku użyłem dyszy o średnicy 300 μm . Umożliwiło to wydruk ścieżki o teoretycznych wymiarach: 300 μm szerokości i 150 μm wysokości. W związku z tym drukowany obiekt musiał się składać z jednej warstwy, aby nie przekroczył 200 μm wysokości. Długość i szerokość filmu wynosiła odpowiednio 30 mm i 20 mm.

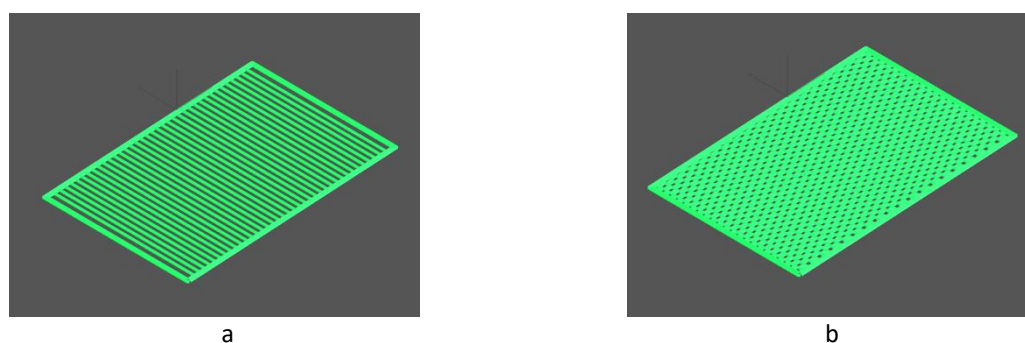


W fazie projektowej przy użyciu oprogramowania Blender® przygotowałem, przykładowy element filmu o wymiarze boku 1 mm zawierający obrys o szerokości 300 μm i wewnętrzny otwór o wymiarze boku 400 μm (ryc. 8a). Element ten powieliłem modyfikatorem *Array* w celu uzyskania obiektu o wymiarach 20 mm x 30 mm (ryc. 8b) – dane nie umieszczone w publikacji.



Ryc. 8. Modele przygotowane do druku: a) jednostka podstawowa, b) cały film.

Ze względu na złożoność struktury filmu i problemy techniczne z jej odwzorowaniem przez „slicer” oraz dokładnym wydrukiem, użyłem rozwiązań zaimplementowanych w oprogramowaniu Voxelizer®. Przygotowałem prostopadłościany o odpowiednich wymiarach tj. 20 mm x 30 mm x 0,15 mm i testowałem wypełnienia zdefiniowane w oprogramowaniu. Ze względu na możliwość zastosowania tylko jednej warstwy, wypełnienie krzyżowe (ryc. 9a) nie mogło być użyte ze względu na nieodpowiednie parametry mechaniczne uzyskanego filmu. Odpowiednimi właściwościami charakteryzował się film z wypełnieniem typu plastra miodu (ryc. 9b), który został użyty do dalszych badań.

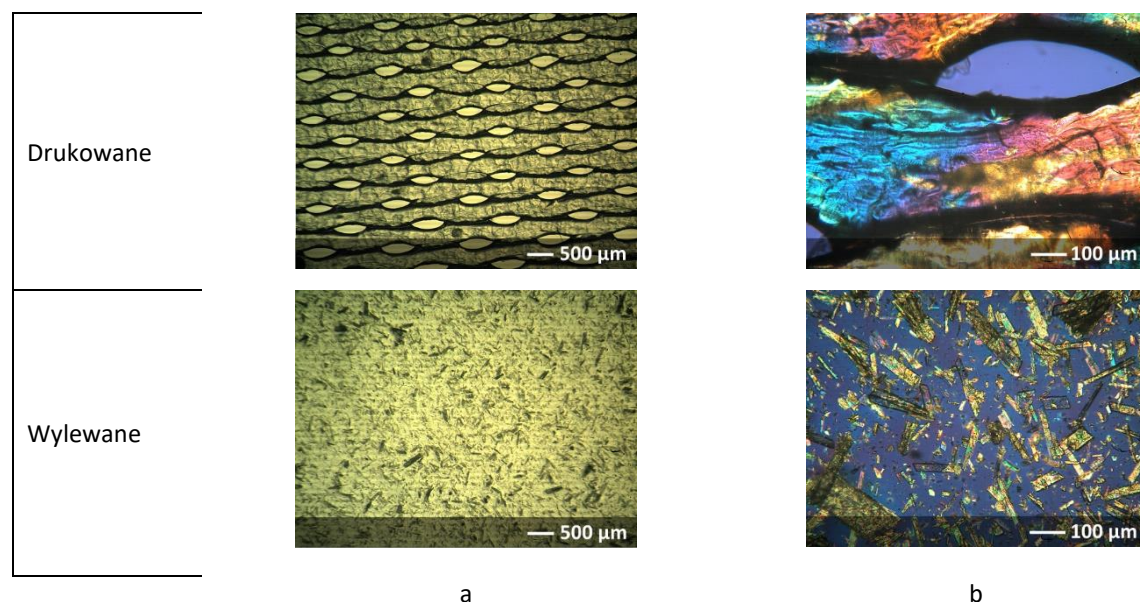


Ryc. 9. Filmy z wypełnieniem: a) krzyżowym, b) plastra miodu.

W celu uzyskania filmów o powtarzalnej wysokości, kluczowym było precyzyjne ustawienie platformy roboczej wobec głowicy drukującej oraz dostosowanie parametrów druku. Dodatkowo przygotowałem dedykowany płyn zwiększający adhezję drukowanych ścieżek do platformy roboczej, gdyż bez niego dochodziło do zrywania słabo przylegających ścieżek i deformacji drukowanego obiektu.

Właściwości wydrukowanych filmów ODF zostały porównane z filmami przygotowanymi metodą klasyczną przez wylanie. Drukowane filmy charakteryzowały się większą grubością tj. $197,60 \pm 12,9 \mu\text{m}$ w porównaniu do filmów wylanych tj. $106,60 \pm 19,90 \mu\text{m}$, ale mniejszymi odchyleniami od wartości średniej. Problemy ze zmiennością wymiarową drukowanych obiektów w porównaniu do teoretycznych modeli były opisywane w piśmiennictwie. Melocchi i wsp. [16] zwrócili uwagę na problemy z wydrukiem obiektów o niewielkiej wysokości oraz wpływie ustawień stołu roboczego na powtarzalność wydruku. W przypadku dwuwarstwowych drukowanych dysków o teoretycznej wysokości $600 \mu\text{m}$, uzyskane obiekty były nawet 1,4-krotnie wyższe. W przypadku sporządzonych przez mnie jednowarstwowych filmów stwierdziłem podobne różnice. Wydrukowane filmy były 1,3-krotnie wyższe w porównaniu do modelu teoretycznego.

Wykonałem porównawczą analizę mikroskopową filmów w świetle widzialnym (ryc. 10a) i spolaryzowanym (ryc. 10b), która wykazała różnice strukturalne pomiędzy nimi.

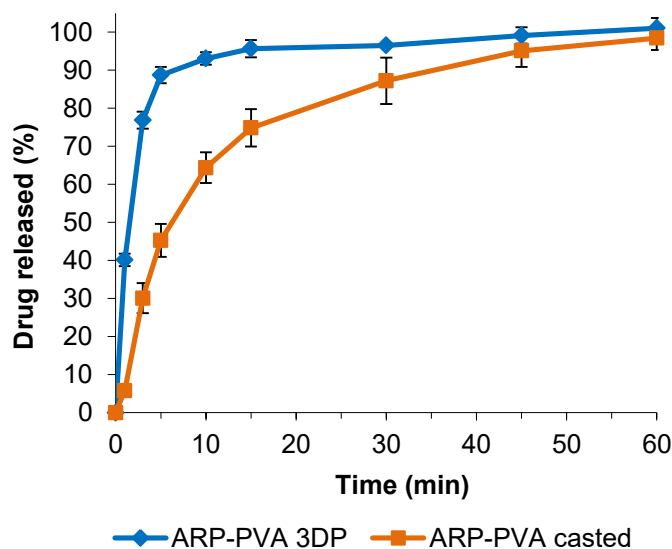


Ryc. 10. Obrazy mikroskopowe filmów drukowanych i wylanych obserwowanych w świetle: a) widzialnym i b) spolaryzowanym.

Film drukowany techniką FDM charakteryzował się porowatą strukturą dzięki odpowiedniemu ułożeniu wydrukowanych ścieżek, Natomiast w przypadku filmów sporządzanych metodą wylewania struktura była jednolita, a w świetle spolaryzowanym widoczne były kryształy substancji leczniczej.

Różnice strukturalne znalazły odzwierciedlenie w wynikach badań uwalniania substancji leczniczej (ryc. 11). Po 15 min. z filmów drukowanych uwolnione zostało ponad 95% substancji leczniczej, podczas gdy z filmów wylewanych ok. 75%. Zwiększenie ilości uwolnionej substancji leczniczej należy przypisać nie tylko porowatej strukturze, ale także stwierdzonej amorfizacji substancji leczniczej podczas wytwarzania filamentów w procesie ekstruzji topliwej oraz podczas ponownej ekstruzji z głowicy drukarki. Świadczą o tym wyniki badań różnicowej kalorymetrii skaningowej oraz dyfrakcji rentgenowskiej przeprowadzone we współpracy z Wydziałem Fizyki UŚ.

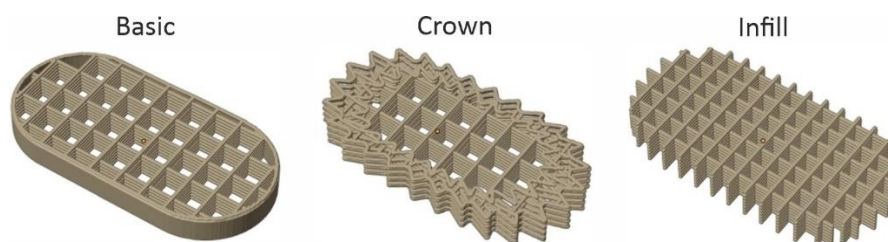
Zgodnie z moją wiedzą jest to pierwszy opublikowany artykuł dotyczący filmów ODF sporządzonych metodą druku FDM. Jak dotąd był on cytowany 148-krotnie (baza WoS 30.10.2023 r.).



Ryc. 11. Profile uwalniania arypiprazolu z filmów drukowanych (3DP) i wylewanych (casted).

Tabletki ODT

W przypadku tabletek ODT [P3] również ich struktura przestrzenna ma istotne znaczenie dla finalnych właściwości postaci leku. W celu analizy jej wpływu opracowałem trzy struktury różniące się stopniem wypełnienia i rodzajem obrysu (ryc. 12) [P3]. Użyłem je również w badaniach dotyczących tabletek ODT z paracetamolem i domperidonem opublikowanych w czasopiśmie *Pharmaceuticals* [17].

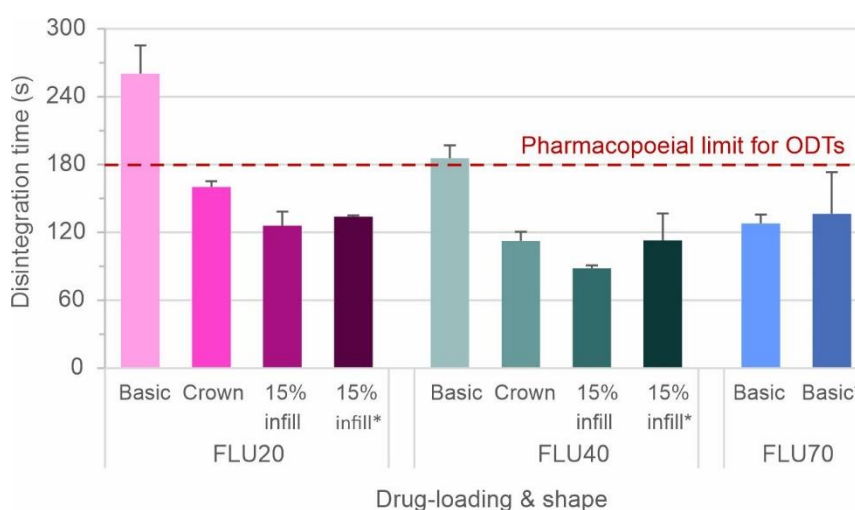


Ryc. 12. Projekty tabletek ODT [P3].

Do wytworzenia filamentu z flukonazolem użyto PVA jako polimeru matrycowego. Projekty modeli tabletek optymalizowałem w celu uzyskania struktury o odpowiednim czasie rozpadu tj. poniżej 3 min. zgodnie z wymogami FP XII. Ich modyfikacje prowadziłem w oprogramowaniu *Voxelizer*[®] poprzez zastosowanie jednolitego obrysu (tabletki *Basic*), obrysu o zwiększonej porowatości (tabletki *Crown*) oraz rezygnując z obrysu i zwiększając stopień wypełnienia w celu utrzymania planowanej dawki 50 mg (tabletki typu *Infill*). Obrazy tabletek przedstawione na ryc. 12, uzyskałem w procesie odwrotnej vokselizacji. Przy użyciu oprogramowania *Voxelizer*[®] z pliku wykonawczego *gcode* zawierającego listę poleceń numerycznych, na podstawie których drukarka wytwarza obiekt, odtworzona została trójwymiarowa struktura obiektu drukowanego w formie pliku *stl*. Dzięki tej metodzie uzyskałem możliwość importu pliku *stl* do oprogramowania *Blender*[®] oraz analizy geometrii i właściwości tabletek przed wydrukowaniem. Poprzez zastosowanie tej innowacyjnej metody mogłem już w etapie projektowym dokonać optymalizacji modelu, w celu uzyskania największej powierzchni w stosunku do masy tabletki, co teoretycznie pozwala na skrócenie czasu rozpadu. W przypadku tabletek o 20% zawartości substancji leczniczej w filamencie, teoretyczna masa tabletki, zawierająca dawkę 50 mg flukonazolu, wynosiła 250 mg. Oszacowane powierzchnie tabletek *Basic*, *Crown* i *Infill* wynosiły odpowiednio 1914,48 mm²; 2296,99 mm²; 2745,09 mm², co wskazuje, że najlepszymi parametrami charakteryzowały się tabletki typu *Infill*. Oprócz filamentów o 20% zawartości substancji leczniczej (FLU20), dodatkowo przygotowany został filament o 40% i 70% zawartości flukonazolu odpowiednio: FLU40 i FLU70. Drukowałem tabletki ODT z filamentów bezpośrednio po ich sporządzeniu

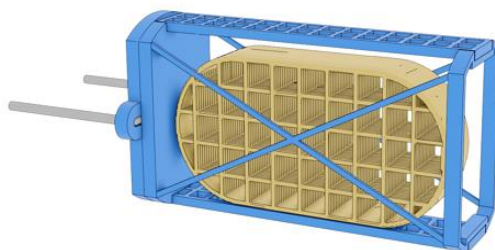
jak również z filamentów po 12 miesięcznym okresie przechowywania w temperaturze pokojowej. Co istotne, używałem w procesie drukowania dyszy o średnicy 0,2 mm, co pozwoliło na wydruk obiektów składających się ze ścieżki o szerokości 0,2 mm i wysokości 0,15 mm. Dzięki temu uzyskano tabletki o delikatnej strukturze. Wymagało to jednak optymalizacji parametrów w celu uzyskania tabletek o odpowiednich właściwościach mechanicznych. Filamenty o 20% i 40% zawartości substancji leczniczej charakteryzowały się bardzo dobrą drukowalnością, zarówno bezpośrednio po sporządzeniu, jak i po przechowywaniu. Filamenty o 70% zawartości flukonazolu były najmniej odporne mechanicznie i wymagały ręcznego podawania do głowicy drukującej. Uzyskano w ten sposób tabletki o odpowiedniej masie i strukturze. Po raz pierwszy metodą druku 3D sporządzono tabletki ODT z filamentów o tak wysokiej zawartości substancji leczniczej tj. 70%. Na ten fakt zwrócili uwagę recenzenci oceniający wyniki tych badań przedstawionych do publikacji w *International Journal of Pharmaceutics*.

Czas rozpadu tabletek o najkorzystniejszym stosunku powierzchni do masy tj. typu *Infill* był najkrótszy. Potwierdzono to w badaniach przeprowadzonych przy użyciu aparatu farmakopealnego, jak i z obrotowym cylindrem (BJKSN-13) [18], symulującym siły oddziaływujące na tabletkę w jamie ustnej. Tabletki typu *Crown* ulegały rozpadowi w czasie dłuższym niż tabletki typu *Infill* ale także poniżej 3 min. Natomiast tabletki *Basic* nie uległy rozpadowi w ciągu 3 min (ryc. 13)



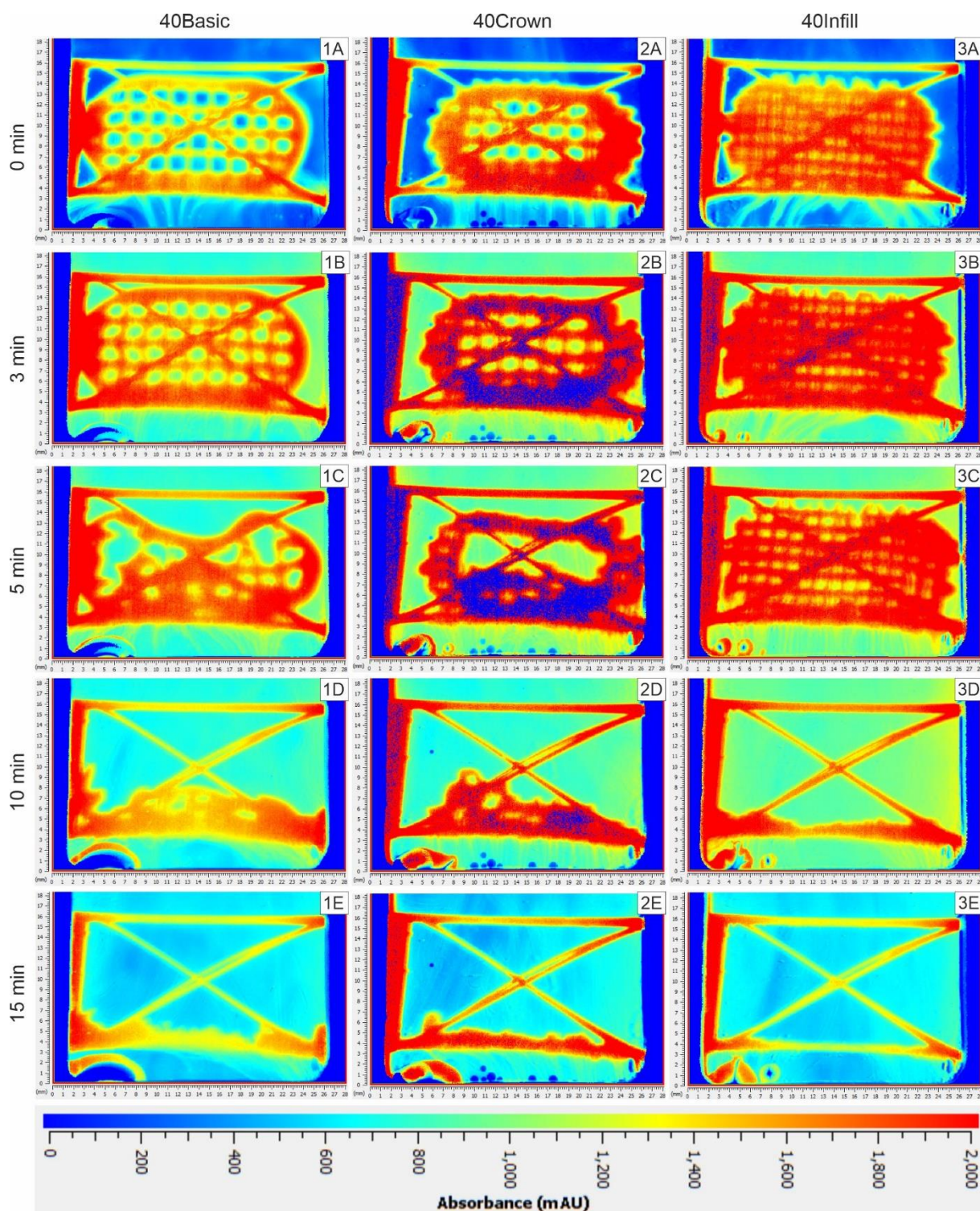
Ryc. 13. Wyniki badania czasu rozpadu tabletek w aparacie farmakopealnym. *- tabletki z filamentu po 12 mies. przechowywaniu.

Dzięki zastosowaniu obrazowania powierzchni uwalniania (*Surface dissolution imaging*), przy użyciu aparatu PION SDI-2 możliwe było również dokonanie analizy porównawczej czasu rozpadu ww. tabletek. Urządzenie to gromadzi w czasie rzeczywistym obrazy przy dwóch zadanych długościach fal z zakresu UV i w świetle widzialnym. Aparat jest wyposażony komorę przepływową o wymiarach odpowiadających dużej komorze (22,6 mm) aparatu 4 wg. FP XII. W celu odpowiedniego wypozycjonowania tabletek zaprojektowałem oraz wydrukowałem dedykowany uchwyt (ryc. 14).



Ryc. 14. Dedykowany uchwyt do tabletek.

Umożliwiło to przeprowadzenie badań i analizę porównawczą czasu rozpadu trzech ww. typów tabletek ODT. Stwierdziłem, że w trakcie rozpadu tabletki dochodzi w pierwszej kolejności do zaniku struktury wewnętrznej, a następnie do zapadnięcia się obrysu tabletki (ryc. 15). Ze względu na jednolitą strukturę obrys w tabletkach typu *Basic* utrzymywał się najdłużej, w tabletkach typu *Crown* zanikał później. Czas rozpadu tabletek typu *Infill* pomimo największego stopnia wypełnienia był najkrótszy. Według mojej wiedzy, ocena drukowanych postaci leku na podstawie wyników badań przeprowadzonych przy użyciu aparatu PiON *Surface Dissolution Imaging* (SDi-2) dokonana została po raz pierwszy. Przeprowadziłem także badania uwalniania w aparacie przepływowym (wg. FP XII) w celu stwierdzenia wpływu przechowywania filamentów na profil uwalniania substancji leczniczej. W oparciu o obliczone współczynniki podobieństwa f_2 stwierdziłem, że wysokie jego wartości wynoszące w przypadku tabletek FLU20 typu *Infill* i FLU70 typu *Basic* odpowiednio 78,2 i 72,5; świadczą o braku wpływu przechowywania na profil uwalniania substancji czynnej. W przypadku tabletek typu *Infill* drukowanych z filamentu FLU40 nie wyliczono wartości współczynnika f_2 gdyż bezpośrednio po sporządzeniu jak i po przechowywaniu po 15 min. uwolniło się z nich ponad 85% substancji czynnej.



Ryc. 15. Obrazy z aparatu SDI-2 dla formułacji FLU40, ($\lambda = 255$ nm).

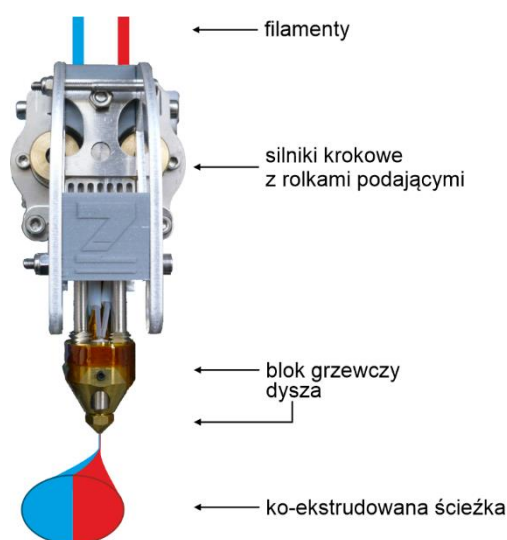
Wyniki badań jednoznacznie wskazują na zasadność użycia techniki FDM do sporządzenia postaci leku ulegających rozpadowi w jamie ustnej. Stosując PVA jako polimer matrycowy możliwe jest sporządzenie filamentów o odpowiedniej drukowalności, zawierających nawet 70 % flukonazolu. Bezpośrednio po sporządzeniu substancja lecznicza w filamentach jest



amorficzna i w trakcie przechowywania może, w zależności od jej stężenia, dojść do jej rekrytalizacji w filamencie. Istotnym jest, że proces ten w przypadku układów z flukonazolem nie wpłynął niekorzystnie na drukowalność filamentów i po 12 miesiącach przechowywania w temperaturze pokojowej można z nich drukować tabletki. W trakcie tego procesu może dochodzić do ponownej amorfizacji substancji leczniczej, która wpływa korzystnie na szybkość uwalniania substancji leczniczej z postaci leku. Dzięki zastosowaniu nowatorskich metod badania czasu rozpadu przy użyciu aparatu BJKS-13 oraz wizualizację procesu rozpadu przy użyciu SDI-2 możliwa była pogłębiona analiza procesu rozpadu ODT.

Opracowanie technologii sporządzania zaprojektowanych postaci leku o zadanym profilu uwalniania substancji leczniczej [P4 i P5]

Opracowałem także metodę sporządzania tabletek, z których substancja lecznicza może być uwalniana zgodnie z zaplanowanym profilem [P4 i P5]. Jako założenie badawcze przyjąłem, że istnieje możliwość sporządzania tabletek metodą druku 3D poprzez łączenie filamentów o różnych właściwościach fizykochemicznych. Użycie dwumateriałowej głowicy w miejsce dotychczas stosowanej jednomateriałowej zwiększyło szansę modyfikacji struktury wewnętrznej tabletek. W tym celu użyłem głowicy DualPro® z zestawu ZMorph 2.0S umożliwiającej koekstruzję dwóch materiałów (ryc. 16).

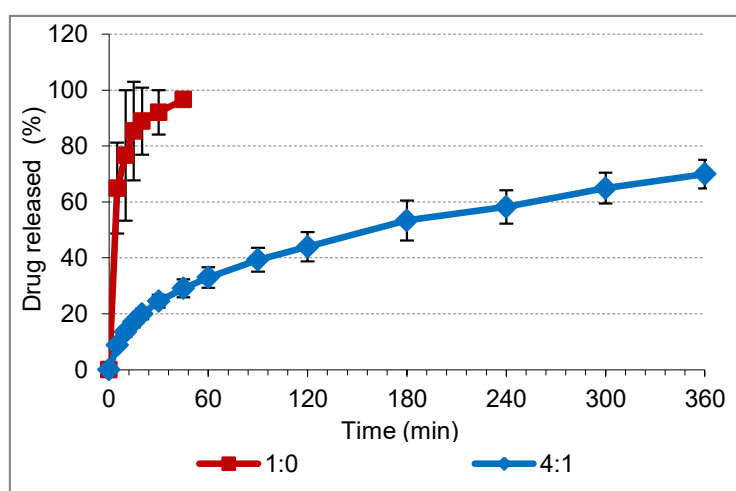


Ryc. 16. Budowa głowicy DualPro®.

Użycie polimerów rozpuszczalnych w wodzie do sporządzania filamentów sprzyja uzyskaniu w procesie druku 3D postaci leku o natychmiastowym uwalnianiu, natomiast poprzez modyfikację wypełnienia tabletek tj. zwiększenie ich gęstości, uzyskać także można postacie leku o przedłużonym uwalnianiu. Zastosowanie dodatkowego filamentu sporządzonego z polimeru nierozpuszczalnego w wodzie, którego zawartość w tabletkce można zmieniać w zakresie od 1% do 99%, znacznie zwiększa wachlarz możliwości wpływu na profil uwalniania substancji leczniczej.

W celu weryfikacji hipotezy badawczej do druku 3D użyłem dwa rodzaje filamentów tj. z arypiprazolem (A) na bazie rozpuszczalnego w wodzie polimeru - Kollicoat® IR (KIR) oraz modyfikującego filamentu wykonanego z nierozpuszczalnego w wodzie kwasu polimlekowego

(PLA), jako filamentu *placebo* [P4]. Przygotowałem odpowiednie modele tabletek i wydrukowałem dwa ich rodzaje tj. zbudowane tylko z filamentu z Kollicoat® IR zawierającego substancję leczniczą (bez filamentu placebo - AKIR 1:0) oraz z dodatkiem filamentu PLA (AKIR:PLA 4:1). Kluczowym okazał się dobór materiałów oraz ustalenie parametrów wydruku. Aby w sposób prawidłowy przeprowadzić proces drukowania przy użyciu głowicy DualPro®, filamenty powinny się charakteryzować zbliżoną temperaturą topnienia. Filamenty były podawane symultanicznie do wspólnego bloku grzewczego, w którym ulegały upłynnieniu. W celu uzyskania powtarzalnego efektu proces prowadzono w temp. poniżej 210°C bez chłodzenia, dostosowując szybkość obrotową silników krokowych do zmian w średnicy filamentu. Ze sporządzonych w ten sposób tabletek przeprowadziłem badanie szybkości uwalniania substancji leczniczej metodą łopatkową (ryc. 17).

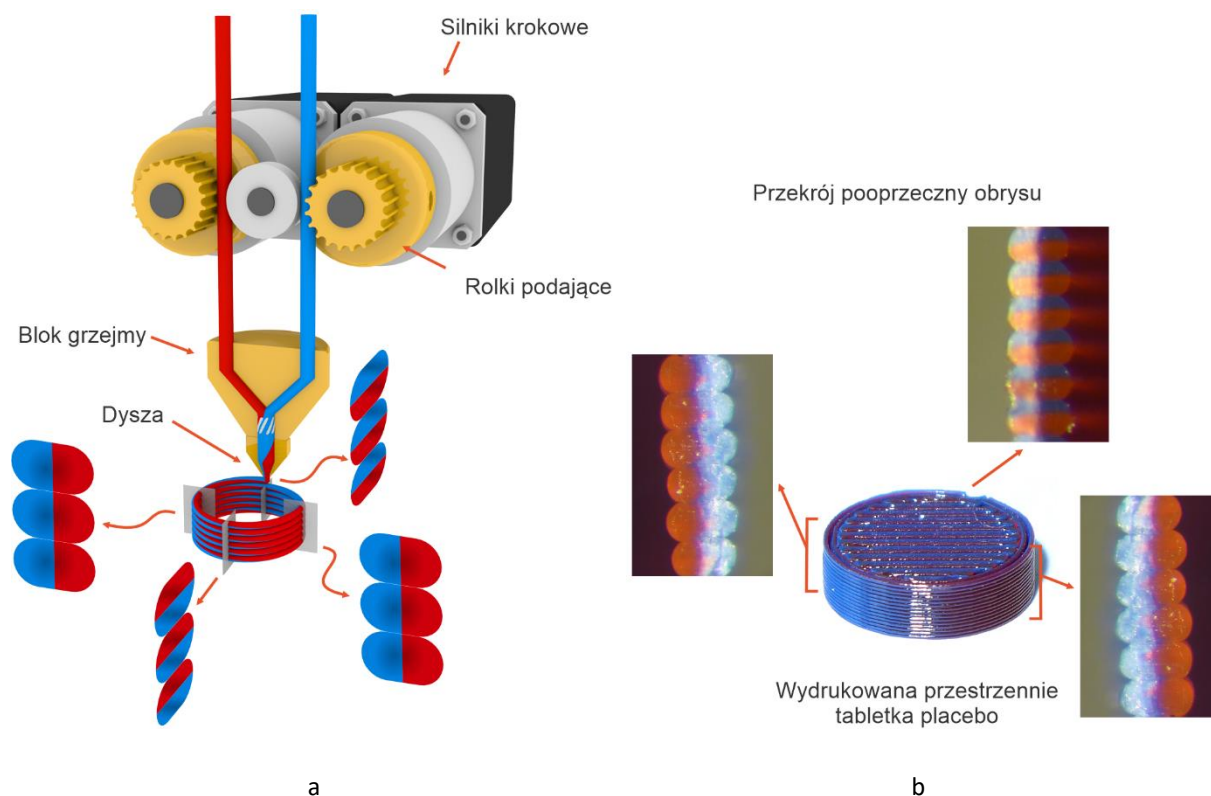


Ryc. 17. Profile uwalniania arypiprazolu.

Z tabletek sporządzonych tylko z rozpuszczalnego filamentu na bazie Kollicoat® IR (AKIR 1:0), po 45 min uwolnione zostało ponad 90% arypiprazolu. Natomiast z tabletek sporządzonych z dwoma rodzajami filamentu (AKIR:PLA 4:1), po 6-ciu godzinach ilość rozpuszczonej substancji leczniczej nie przekroczyła 70%. Interesującym jest fakt, że substancja lecznicza w filamencie była w formie krystalicznej. Spowodowane to było prowadzeniem ekstruzji topliwej w temperaturze niższej od temperatury topnienia arypiprazolu. Dopiero podczas druku 3D dochodziło do stopienia substancji leczniczej i jej amorfizacji.

Pozytywne wyniki powyższych badań skłoniły mnie do dogłębnej analizy działania głowicy DualPro®, co jest treścią publikacji [P5]. W pracach wstępnych wydrukowałem model tabletki z filamentów placebo na bazie PLA zabarwionych na kolor niebieski i czerwony w celu lepszej

wizualizacji procesów zachodzących w trakcie druku (ryc. 18). Na podstawie obrazów mikroskopowych (ryc. 18b) opracowałem w oprogramowaniu Blender® trójwymiarową (ryc. 18a) reprezentację układu warstw materiałów ekstrudowanych przez głowicę DualPro®. Stwierdziłem, że materiały nie ulegają zmieszaniu w trakcie procesu druku, tylko są ekstrudowane symultanicznie. Wydrukowałem tabletkę ustalając w oprogramowaniu Voxelizer proporcje filamentów 1:1. Uzyskałem w ten sposób wydrukowane ścieżki składające się z jednakowych ilości materiału zabarwionego na czerwono i na niebiesko.



Ryc. 18. Schemat działania głowicy DualPro – a oraz układ warstw w tabletkę placebo – b.

Dodatkowo stwierdziłem naprzemienny układ pasm materiałów w obrysie tabletki powstający w wyniku okrężnego ruchu głowicy drukującej. W przypadku wypełnienia układ pasm jest równoległy. Na podstawie przeprowadzonych analiz mikroskopowych stwierdziłem, że modyfikacja uwalniania substancji leczniczej wynika z utrudnienia dostępu płynu do wnętrza struktury tabletki. Możliwe jest zatem opracowanie modeli tabletek o różnych strukturach i profilach uwalniania, stosując jedynie dwa filamenty o różnych właściwościach.

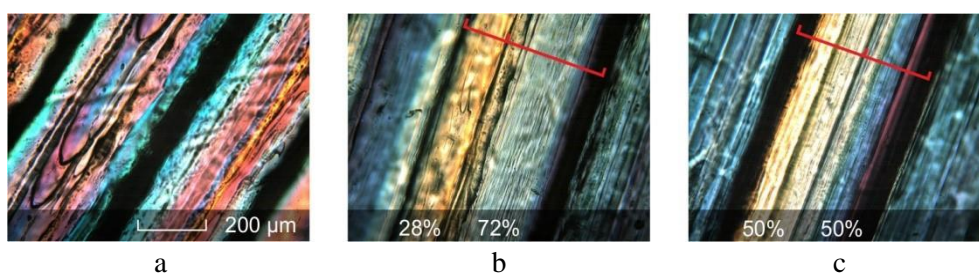
W celu weryfikacji dokładności z jaką głowica drukująca osadza materiał wydrukowałem cztery rodzaje tabletek (tab. 1 - formułacje placebo Pb1-Pb4) sporządzone z dwóch rodzajów filamentów placebo tj. rozpuszczalnego w wodzie (PVA) i nierozpuszczalnego w wodzie

(PLA), użytych w różnych proporcjach. Analizując zmianę masy tabletek po rozpuszczeniu PVA stwierdziłem, że ilość materiału osadzanego przez głowicę odpowiada teoretycznym nastawom (tab. 1).

Tab. 1. Formulacje placebo.

Formulation	PLA amount (%)	PVA amount (%)	Average 3DP tablet mass (mg)	Average tablet mass after PVA dissolution (mg)	Mass loss (%)
Pb1	100	0	128.42	128.18	0.19
Pb2	50	50	130.04	65.17	49.90
Pb3	25	75	133.83	35.42	74.50
Pb4	0	100	133.43	0.00	100.00

W oparciu o wyniki powyższych badań sporządziłem tabletki używając zamiast filamentu placebo z PVA filament na bazie rozpuszczalnego w wodzie polimeru Kollicoat IR (KIR), zawierającego modelową substancję leczniczą, tj. bikalutamid (B). Jako filament nierozpuszczalny użyłem PLA. Analizując w świetle spolaryzowanym pojedynczą wydrukowaną warstwę z filamentu B-KIR (ryc. 19a) oraz z 25% i 50% dodatkiem filamentu PLA (ryc. 19b i 19c) stwierdziłem obecność widocznego na obrazach podziału ścieżki na dwa pasma o szerokościach zbliżonych do wartości zadanych.



Ryc. 19. Obrazy ścieżek w świetle spolaryzowanym, a – 100% B-KIR, b – 25% PLA/75% B-KIR, c – 50% PLA/50% B-KIR.

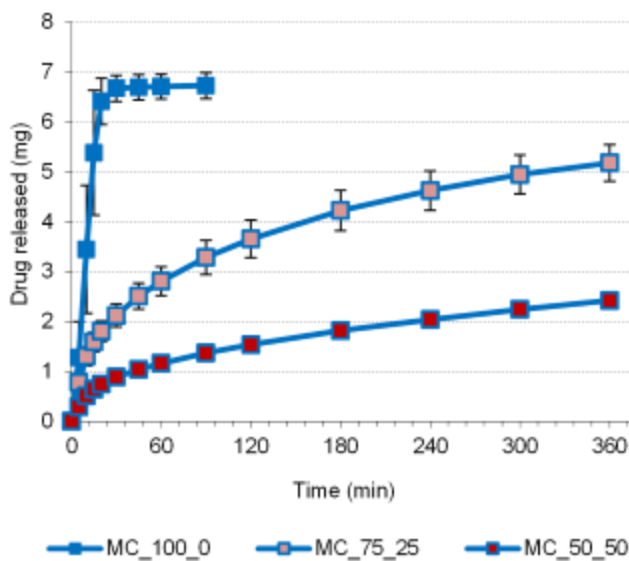
Do dalszych badań opracowałem modele i wydrukowałem tabletki o różnych strukturach (tab. 2) tj.:

- zbudowane z jednego kompartmentu (MC) o 100% wypełnieniu krzyżowym (#100) z filamentu B-KIR (formulacja MC_100_0) oraz B-KIR z dodatkiem PLA w ilości 25% (MC_75_25) i 50% (MC_50_50),

- zbudowane z dwóch kompartmentów (BC) powstałych przez połączenie kształtki z B-KIR o różnych stopniach wypełnienia (25%, 50% i 100%) i rodzajach wypełnienia (krzyżowe - # lub plaster miodu - &) z kształtką MC_72_25,
- trójkompartimentowej (TC_100#) powstałą przez połączenie kształtki MC_100_0 z MC_75_25 z dodatkowym elementem rozdzielającym te kształtki.

W celu wizualizacji analizowanych tabletek opracowałem, przy użyciu oprogramowania Blender[®], ich kolorowe modele koncepcyjne (tab. 2 kolumna 2).

Analizowałem wpływ ilości PLA na profil uwalniania bikalutamidu z tabletek MC. Na podstawie wyników badań szybkości uwalniania, stwierdziłem, że z tabletek B-KIR (MC_100_0) bez dodatku PLA po 20 min uwolniło się ponad 90% bikalutamidu. Dodanie PLA (25%) do B-KIR (tabletki MC_75_25) spowodowało, wydłużenie uwalniania substancji leczniczej. Ilość uwolnionego bikalutamidu po 6 godz. nie przekraczała 80%, natomiast z tabletek o dwukrotnie większej zawartości PLA (50 %) tj. z tabletek MC_50_50 po tym czasie uwolniło się tylko 36 % bikalutamidu (ryc. 20).









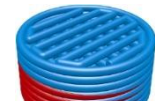







Ryc. 20. Profile uwalniania bikalutamidu z tabletek (MC_100_0) oraz z dodatkiem 25% (MC_75_25) i 50% (MC_50_50) PLA.

s



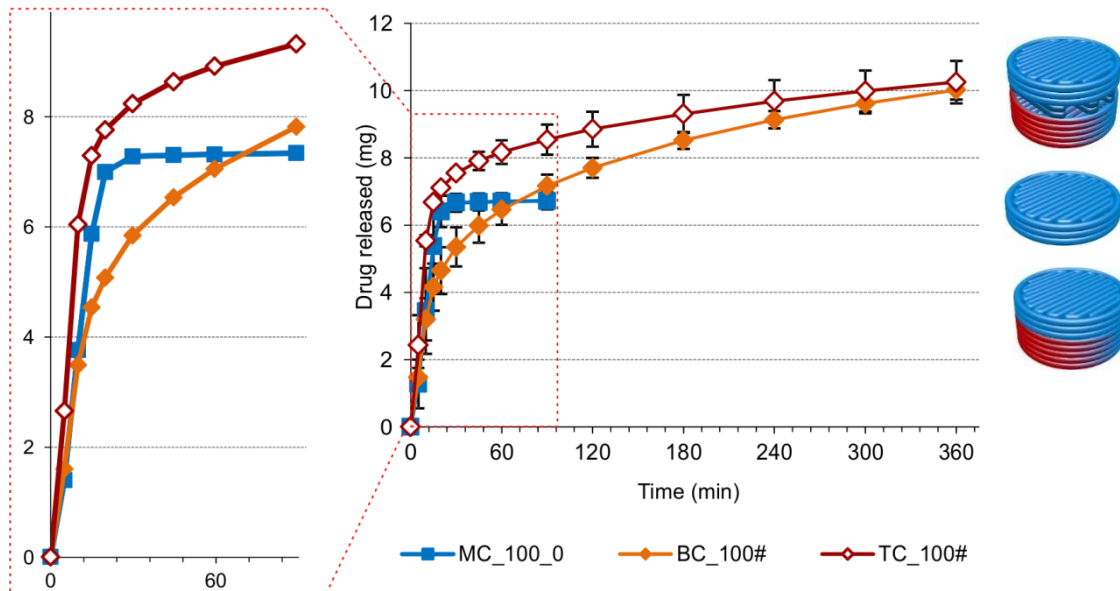
Tab. 2. Zestawienie tabletek. Oznaczenia: tabletki jedno- (MC), dwu- (BC) i trój- (TC) kompartmentowe; # wypełnienie krzyżowe; & wypełnienie plastra miodu.

Formulacje	Model koncepcyjny	B-KIR zawartość (%)	PLA zawartość (%)	Rodzaj i typ wypełnienia w %	Ilość warst	Tabletka 3DP
MC_100_0		100	-	# 100	10	
MC_75_25		75	25	# 100	14	
MC_50_50		50	50	# 100	20	
BC_100#		100	-	# 100	10	
		75	25	# 100	14	
BC_50#		100	-	# 50	15	
		75	25	#100	14	
BC_25&		100	-	& 25	15	
		75	25	#100	14	
TC_100#		100	-	#100	10	
		100	-	5 distance bars	2	
		75	25	#100	14	

Poprzez wydrukowanie, w trakcie jednego procesu, kształtek o przedłużonym uwalnianiu (MC_75_25) oraz umiejscowionych na nich kształtek o natychmiastowym uwalnianiu (MC_100_0), uzyskałem tabletki dwukompartmentowe (BC_100#) (tab. 2). Ilość uwolnionego

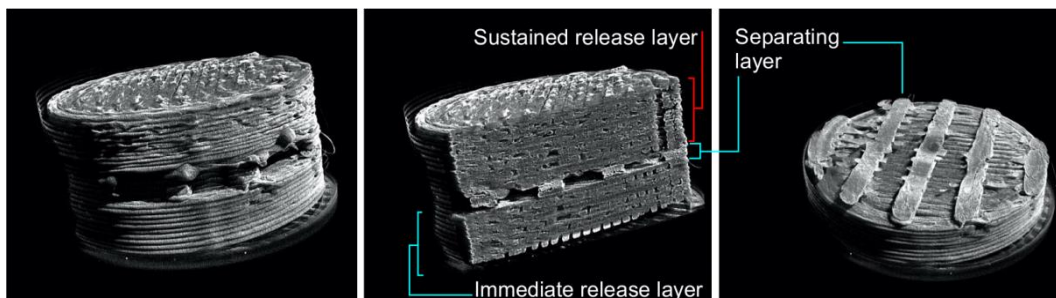


bikalutamidu z tabletek BC_100# była mniejsza w początkowej fazie uwalniania w porównaniu do kształtek MC_100_0. Powodem tego było zmniejszenie powierzchni uwalniania z górnej warstwy tabletek BC_100# ze względu na powierzchnię styku kształtki o natychmiastowym uwalnianiu do kształtki o przedłużonym uwalnianiu (ryc. 21).



Ryc. 21. Porównanie profili uwalniania bikalutamidu z układu jednokompartimentowego (MC_100_0), dwukompartimentowego (BC_100#) i trójkompartimentowego z warstwą rozdzielającą (TC_100#).

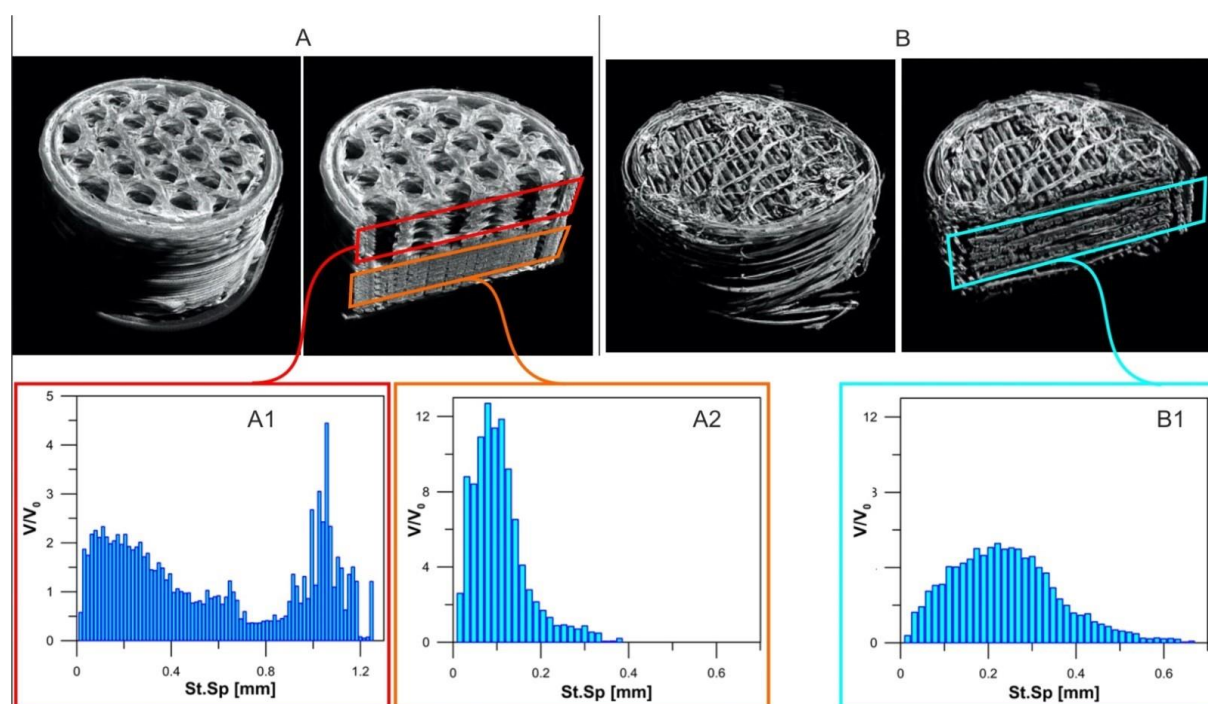
W celu zwiększenia powierzchni uwalniania opracowałem model elementu rozdzielającego warstwę o natychmiastowym oraz przedłużonym uwalnianiu. Wydrukowałem trójkompartimentową tabletkę (TC_100#). Na obrazach otrzymanych techniką mikrotomografii komputerowej (μ -CT) przy współpracy z Instytutem Fizyki UJ, widoczna jest warstwa rozdzielająca (ryc. 22).



Ryc. 22. Obrazy μ -CT tabletek TC 100#.

Wyniki powyższych badań uwalniania potwierdziły słuszność zakładanej koncepcji. Z tabletek trójkompartimentowych TC_100# uzyskano efekt natychmiastowego i przedłużonego uwalniania substancji leczniczej (ryc. 21).

Po zakończeniu badań uwalniania substancji leczniczej pozostałe w naczyniu kształtki, po ich wysuszeniu, analizowałem metodą μ -CT. Na ryc. 23 przedstawiłem obrazy μ -CT tabletki dwukompartimentowej (BC) z górną warstwą o natychmiastowym uwalnianiu w formie plastra miodu o wypełnieniu 25% (25&) wykonane przed badaniem (ryc. 23A) i po badaniu uwalniania (ryc. 23B). Stwierdziłem zmiany struktury warstwy o przedłużonym uwalnianiu. W wyniku rozpuszczenia fragmentu tabletki zbudowanego z filamentu B_KIR uległa ona rozluźnieniu. Na zmienioną strukturę wewnętrzną wskazują także zmiany w dystrybucji wielkości porów (ryc. 23 A2 i B1).



Ryc. 23. Obrazy μ -CT tabletki dwukompartimentowej (BC 25&) przed (A) i po (B) badaniu uwalniania. Histogramy (A1, A2 and B1) ukazują zmiany w dystrybucji wielkości porów.

Wyniki powyższych badań jednoznacznie wskazują na zalety zastosowania druku 3D w technologii stałych form. Szczególnie, innowacyjne zastosowanie głowicy dwumateriałowej do celów farmaceutycznych umożliwiło wytworzenie w jednym cyklu wytwórczym postaci leku o zadanym profilu uwalniania, przy użyciu jedynie dwóch rodzajów filamentów tj.: z substancją leczniczą i *placebo*. Optymalizacja modeli tabletek w połączeniu z zastosowaniem technik



obrazowych umożliwiła wyjaśnienie zjawisk zachodzących w tkackie badania uwalniania i w efekcie przygotowanie form o „żądanym” profilu uwalniania substancji leczniczej.

Charakterystyka metod druku i analiza ich użycia w technologii farmaceutycznej [P6 i P7]

Rozpoczynając pracę z drukiem przestrzennym istotnym było zgromadzenie wiedzy o technikach druku i możliwościach ich użycia w technologii farmaceutycznej. Na podstawie danych z piśmiennictwa dokonałem analizy sposobów projektowania obiektów przestrzennych oraz mechanizmów ich powstawania w zależności od użytych materiałów budulcowych oraz zastosowanych technik. Wynikiem tych prac było opracowanie artykułu, opublikowanego w *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research (2017 r.)* [P6], w którym dokonałem klasyfikacji i charakterystyki technik druku oraz możliwości ich aplikacji w technologii farmaceutycznej. W sposób syntetyczny przedstawiłem główne etapy powstawania drukowanego obiektu tj. od trójwymiarowego modelu poprzez eksport do pliku STL, a następnie import do „slicera” i przygotowanie obiektu do druku. Istotnym było opracowanie klasyfikacji metod druku w oparciu o sposób formowania warstwy tj.: poprzez ekstruzję, warstwowe nakładanie kropli oraz zestalenie płynnych żywic promieniem lasera, ponieważ w chwili pisania artykułu norma ISO/ASTM 52900 [13] była w trakcie opracowania i z tego względu przeprowadzona ocena technik druku wiązała się z analizą porównawczą wielu źródeł. W celu pełniejszego opisu techniki pracy ww. typów drukarek sporządziłem schematy ilustrujące mechanizm ich działania oraz dokonałem krótkiej charakterystyki materiałów budulcowych oraz parametrów procesowych techniki FDM. Chcąc umieścić jak najwięcej przykładów zastosowań druku w technologii farmaceutycznej przygotowałem w formie tabelarycznej zestawienie użytych substancji leczniczych i pomocniczych oraz postaci leku z uwzględnieniem metody druku służącej do ich sporządzenia. Na uwagę zasługuje fakt, że obok druku przestrzennego opisano także inne techniki druku tj. druk dwuwymiarowy oraz jego użycie w wytwarzaniu filmów ODT. Interesującym jest, że był to pierwszy artykuł dotyczący druku 2D i 3D opublikowany w tym czasopiśmie.

Na zaproszenie edytora czasopisma *Pharmaceutical Research* została przygotowana przeglądowa publikacja: „*3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications - Recent Achievements and Challenges*” [P7], w której przedstawiłem w sposób kompleksowy historię rozwoju metod druku przestrzennego łącząc ją z historią użycia biodruku. Ze względu na dynamiczny rozwój technik druku i ich aplikacji w technologii farmaceutycznej dokonałem rozszerzonego podziału technik druku z uwzględnieniem sposobu tworzenia warstwy





drukowanego obiektu oraz rodzaju użytego materiału budulcowego. Opis procesu powstawania drukowanego obiektu od fazy projektowej do wydruku uzupełniłem o nowe informacje dotyczące formatu plików umożliwiające dodatkowo kodowanie kolorów obiektu, a nie tylko jego geometrii. Chcąc ukazać różnorodność używanych metod i uzyskanych dzięki nim postaci leku przygotowałem graficzne ich zestawienie. Skupiłem się na charakterystyce technik druku oraz zilustrowałem zasady działania drukarek wytwarzających obiekty poprzez: spajanie proszków na drodze stapiania lub zlepiania oraz utwardzania żywic światłoczułych. Rozwinięciem opisu ww. technik była charakterystyka tych metod w aspekcie ich użycia w technologii farmaceutycznej. W przypadku technik bazujących na spajaniu proszków dokonałem analizy cech jakościowych jakimi powinny się charakteryzować materiały budulcowe tj. układy proszkowe oraz lepiszcza, a także drukowane postaci leku w nawiązaniu do pierwszego preparatu drukowanego przestrzennie tj. tabletek Spritam®. Analizując przykłady zastosowań żywic światłoutwardzalnych dokonałem krytycznej analizy ich składu z uwzględnieniem fotoinicjatorów oraz potencjalnych zagrożeń ich użycia w preparatach farmaceutycznych. Szczególną uwagę, ze względu na realizowane przez mnie prace badawcze, poświęciłem technikom opartym o ekstruzję, a zwłaszcza metodzie FDM. Dokonałem przeglądu polimerów używanych komercyjnie do wytworzenia filamentów oraz rozwoju metod wytwarzania filamentów do celów farmaceutycznych, począwszy od pierwszych prób polegających na wysycaniu komercyjnie dostępnych filamentów placebo roztworami substancji leczniczych, aż po sporządzanie filamentów przy użyciu techniki ekstruzji topliwej. Skupiłem się także na charakterystyce wpływu geometrii na właściwości drukowanych obiektów oraz na możliwościach technologicznych jakie niesie ze sobą druk wielomateriałowy. Dużą uwagę poświęcono także zmianom jakie może przynieść druk 3D na masową skalę, szczególnie w aspekcie terapii zorientowanej na pacjenta. Zwrócono także uwagę na wyzwania jakie stoją przed wdrożeniem metod druku 3D na szerszą skalę m.in. walidacja metod wytwórczych, certyfikacja maszyn i surowców, stabilność filamentów oraz wytworzonych postaci leku oraz związane z nimi aspekty prawne. Dokonano także charakterystyki zastosowań druku przestrzennego w obszarze biomedycznym. Przedstawiono zastosowanie druku 3D do przygotowania wyrobów medycznych takich jak opatrunki, implanty i protezy. Szczególnie interesującym jest przygotowanie modeli przedoperacyjnych na podstawie wyników badań obrazowych. Opisano także ostatnie osiągnięcia z dziedziny biodruku tkanek i organów, druku 4-wymiarowego oraz Biorobotyki. Bogata warstwa graficzna artykułu, została doceniona przez czytelników i znalazła odbicie w prezentacjach wygłoszonych w formie wykładów plenarnych na konferencjach międzynarodowych oraz szkoleniach z zakresu druku 3D. Treści zawarte w





artykule oraz sposób ich przedstawienia spotkał się z uznaniem środowiska naukowego czego wynikiem jest ponad 300 cytowań. W związku z powyższym w bazie WoS artykuł został oznaczony jako publikacja o wysokim współczynniku cytowalności co oznacza, że znalazł się w obrębie 1% najwyżej cytowanych publikacji w danym okresie z kategorii: Farmacja, należącej do działu Farmakologia i Toksykologii.

4.1.4 Podsumowanie

Jednym z kluczowych elementów dynamicznego rozwoju druku przestrzennego jest możliwość fabrykacji skomplikowanych przestrzennie struktur oraz łatwość ich modyfikacji w fazie projektowej. Zastosowanie druku 3D, w porównaniu do metod klasycznych, pozwala na redukcję ilości etapów koniecznych do wytwarzania obiektów, a także na ograniczenie strat materiału i zmniejszenie śladu węglowego. Różnorodność stosowanych metod i materiałów umożliwia coraz liczniejsze zastosowania druku przestrzennego, w tym również w medycynie i farmacji. Wyniki przedstawione w cyklu publikacji wchodzące w skład osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym stanowią wkład w rozwój procesów technologii sporządzania stałych postaci leku o zróżnicowanej dostępności farmaceutycznej substancji leczniczych. Kompleksowa ocena druku przestrzennego w połączeniu z modelowaniem struktur postaci leku „*in silico*” i optymalizacją ich parametrów, a także właściwości fizykochemicznych substancji leczniczych i pomocniczych oraz zmian ich parametrów w wyniku zastosowanych procesów technologicznych tj. ekstruzji topliwej i druku 3D, umożliwiły holistyczne spojrzenie na możliwość zastosowania technologii druku przestrzennego do sporządzania stałych, doustnych form leku. Nowatorstwo przeprowadzonych badań polega na opracowaniu i sporządzeniu postaci leku o natychmiastowym i modyfikowanym uwalnianiu techniką druku przestrzennego FDM. Wykazano, że na etapie tworzenia komputerowego projektu postaci leku można modyfikować jego cechy jakościowe tj. czas rozpadu i profil uwalniania substancji leczniczej. Udowodniono, że użycie topliwej ekstruzji na etapie tworzenia filamentów oraz druku FDM umożliwia wytworzenie układów zawierających amorficzną substancję leczniczą o zwiększonej rozpuszczalności. Uzyskane w wyniku prowadzonego procesu układy amorficzne substancji leczniczej charakteryzują się odpowiednią stabilnością, co może znaleźć odzwierciedlenie w zwiększeniu dostępności farmaceutycznej i biologicznej. Potwierdzono także możliwość sporządzenia filamentów o wysokiej zawartości substancji leczniczej do 70%, które w trakcie 12 miesięcznego przechowywania w temperaturze pokojowej są stabilne i umożliwiają po tym





okresie sporządzenie postaci leku o właściwościach zbliżonych do początkowych. Zaprojektowano także struktury przestrzenne o odpowiednich właściwościach postaci leku ulegających rozpadowi w jamie ustnej. Opracowano technologię sporządzania 2- i 3-warstwowych tabletek o różnych profilach uwalniania przy użyciu głowicy dwumateriałowej, pozwalającej na fabrykację w trakcie jednego procesu addytywnego postaci leku o zadanym profilu uwalniania substancji leczniczej. Na przykładzie opracowanych postaci leku o zróżnicowanej strukturze wykazałem, że techniki przyrostowe, do których zaliczana jest metoda FDM stwarzają możliwość szerokiej modyfikacji wytworzonych obiektów. Uzyskane postaci leku o różnych stopniach wypełnienia daje podstawę do uzyskania formułacji o różnej zawartości substancji leczniczej. Stosując ten sam skład recepturowy można uzyskać preparaty w kilku dawkach. Ponadto technologia ta może być szczególnie przydatna do wytworzenia niewielkich serii preparatów, co nabiera szczególnego znaczenia w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich. Należy też podkreślić, że obecność mniejszej ilości substancji pomocniczej niż w postaciach leku otrzymywanych przez prasowanie, może okazać się korzystne zwłaszcza dla grupy pacjentów z objawami alergii lub nietolerancji pokarmowej. Przedstawione powyższe korzyści wynikające z zastosowania technik FDM do wytwarzania stałych postaci leku stanowią pewnego rodzaju rozwiązanie problemów dotyczących braku odpowiednich preparatów dostosowanych do indywidualnych potrzeb pacjentów zwłaszcza z grupy pediatrycznej i geriatrycznej. Raz jeszcze pragnę podkreślić, że możliwość wytwarzania nawet małych serii preparatów z ograniczoną ilością substancji pomocniczych zawierających różne dawki tej samej substancji leczniczej o modyfikowanym i niemodyfikowanym uwalnianiu otwiera nowe możliwości projektowania postaci leku przeznaczonych do terapii spersonalizowanej.





4.2 Osiągnięcie II – nowelizacja Monografii Farmakopealnych

W związku z koniecznością dostosowania monografii Farmakopei Polskiej (FP) do wymagań i metodyki badań Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur.) rozpoczęto prace nad modyfikacją i aktualizacją monografii narodowych. Do VIII wydania Farmakopei Polskiej wprowadzono dział Monografii Narodowych, które nie posiadają odpowiedników w Farmakopei Europejskiej, a znajdowały się w poprzednich wydaniach Farmakopei Polskiej i były obowiązujące zgodnie z VI wydaniem FP (2002).

Jako osiągnięcie uznaję opracowanie czterech projektów Monografii Narodowych powstałych preparatów do IX wydania Farmakopei Polskiej (2011) tj.:

- *Unguentum macrogoli* – Maść makrogolowa
- *Zinci oxidi pasta* – Pasta cynkowa
- *Zinci oxidi unguentum* – Maść z tlenkiem cynku
- *Zinci salicylatis pasta* – Pasta cynkowa z kwasem salicylowym

Z mojej pozostałej aktywności naukowo-badawczej zdecydowałem się wskazać opracowanie monografii powstałych preparatów, ze względu na znaczenie monografii farmakopealnych. Zawarte w nich wymagania gwarantują jakość wytwarzanego produktu. Stosowanie wymagań farmakopealnych w sposób prawidłowy określa art. 25 [Farmakopea Europejska i Polska; wymagania jakościowe] ustawy Prawo farmaceutyczne z dnia 6 września 2001 r. (tekst jedn. Dz. U. 2022.2301). Zaproszenie mnie jako specjalistę do nowelizacji ww. monografii uznałem jako szczególne wyróżnienie.

Monografie wymienionych powyżej preparatów były zamieszczone w FP VI. Ich nowelizacja wymagała weryfikacji metod sporządzania, aktualizacji metodyki badań z dostosowaniem do obowiązujących wymogów zgodnie z FP/Ph. Eur. z uwzględnieniem wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA), a także zmian redakcyjnych treści monografii. Preparaty sporządzono stosując surowce od kilku wytwórców. Po ich analizie dokonałem praktycznej weryfikacji metod sporządzania ww. preparatów i oceny ich jakości. Preparaty wykonywałem metodą klasyczną oraz z użyciem miksera recepturowego w celu oceny wpływu metody sporządzania i parametrów procesowych na jakość produktu. W przypadku maści typu zawiesin istotnym parametrem oceny jest analiza wielkości cząstek rozproszonych w podłożu umożliwiająca, poprzez wyznaczenie wartości granicznej wielkości cząstek, analizę wpływu procesu sporządzania na równomierność rozproszenia składników stałych w preparacie. W związku z



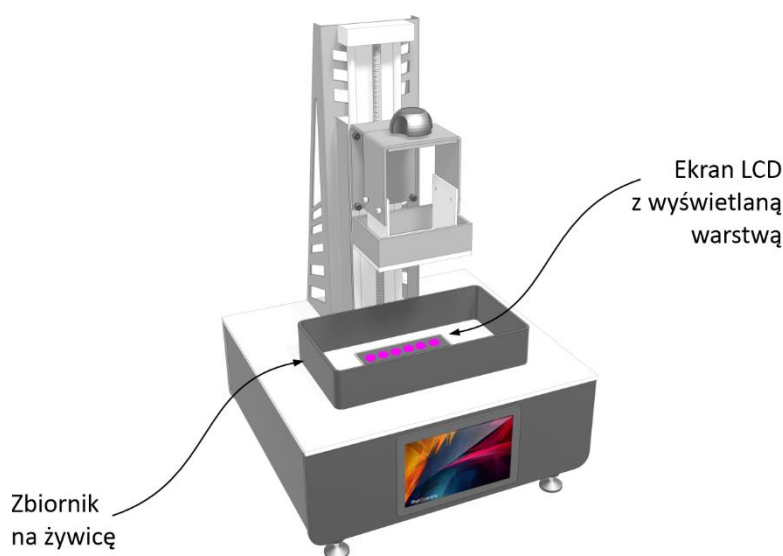


tym w miejsce zalecanej w FP VI metody „Pomiar wielkości cząstek substancji leczniczych rozproszonych w maściach (monografia ogólna *Unguenta*) do badań wzięto pod uwagę monografię FP IX *Mikroskopia optyczna* (2.9.37). Po praktycznym wykonaniu badań, zaproponowano wprowadzenie w tekstach nowelizowanych monografii preparatów zawierających cząstki rozproszone w podłożu tj. *Zinci oxidi unguentum*, *Zinci salicylatis pasta*, *Zinci oxidi pasta*, opisu wykonania pomiaru gdyż w monografii *Mikroskopia optyczna* (2.9.37) „Badanie wartości granicznej wielkości cząstek przy pomocy mikroskopu” nie podano sposobu wykonania pomiaru w maściach. Zaproponowano zmianę granicznej wielkości cząstek rozproszonych w maści z tlenkiem cynku. Zmiany wymagała także ocena badania straty masy po suszeniu w przypadku maści makrogolowej (*Unguentum macrogoli*). Spośród zalecanych badań praktycznie wykonano badania: tożsamości, przezroczystości, liczby kwasowej, straty masy po suszeniu, popiół siarczanowy. Do oznaczenia straty masy po suszeniu wg. FP VI należało użyć gruboziarnistego piasku. Ze względu na problemy z pozyskaniem tego składnika o powtarzalnej charakterystyce oraz z powtarzalnością wyników badań również w przypadku braku jego obecności, zaproponowano wprowadzenie badania zawartości wody zgodnie z monografią *Woda – oznaczenie w skali półmikro* (2.5.12). Na podstawie wyników analiz optymalizowano stężenia odczynników użytych do badań jakościowych (*Unguentum macrogoli*), a w przypadku pasty cynkowej oraz pasty cynkowej z kwasem salicylowym zaproponowano zmianę dopuszczalnego odchylenia od teoretycznej zawartości tlenu cynku. Zgodnie z przyjętym ogólnym założeniem układu tekstów monografii dokonano modyfikacji ww. czterech monografii z uzupełnieniem odnośników do monografii szczegółowych substancji, odczynników, metod badania postaci leku.



4.3 Osiągnięcie III – ocena przydatności mieszanin składników do druku metodą VPP.

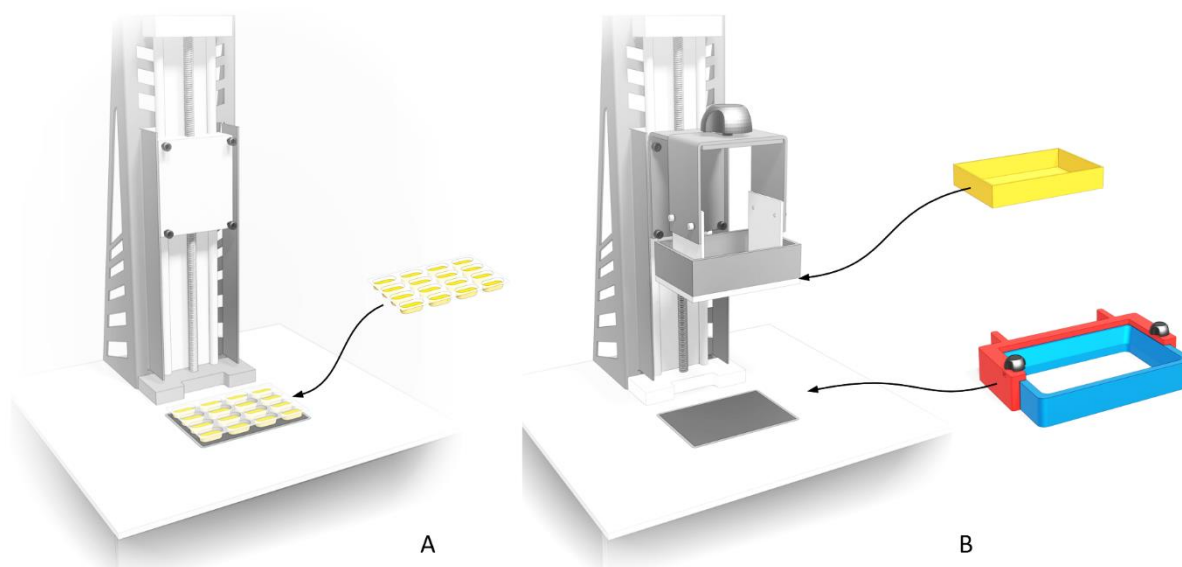
Fotopolimeryzacja w zbiorniku (VPP, ryc. 2) jest techniką druku przestrzennego umożliwiającą fabrykację obiektu poprzez utwardzanie umieszczonej w zbiorniku żywicy światłoczułej światłem o odpowiedniej długości fali. W przypadku użytego w badaniu urządzenia (Liquid Crystal PRECISION 1.5 *Photocentric Ltd. UK*) warstwy drukowanego obiektu wyświetlane są sekwencyjnie na ekranie LCD znajdującym się pod zbiornikiem z żywicą (ryc. 24). Warto podkreślić, że emitowane jest światło widzialne o długości fali 460 nm co zmniejsza ryzyko niekorzystnych zmian substancji leczniczej.



Ryc. 24. Drukarka 3D VPP.

W celu uzyskania formułacji odpowiednich do sporządzania stałych postaci leku, należy dobrać właściwe proporcje składników żywicy. Analizowano mieszaniny zawierające m.in. diakrylan polietylenoglikolu, makrogol 400 oraz ryboflawinę jako fotoinicjator. Aby zmniejszyć ilość używanej żywicy oraz skrócić czas potrzebny do weryfikacji przydatności różnych formułacji zaproponowano innowacyjne rozwiązanie polegające na umieszczeniu kilku gramów badanych próbek w blistrach PVC. Uzyskano w ten sposób 10-krotne zmniejszenie ilości żywicy potrzebnej do wstępnych badań. W celu zapewnienia powtarzalnych i zbliżonych do zakładanych warunków testowych, zaproponowałem, aby poszczególne formułacje umieszczano w blistrach bezpośrednio na ekranie LCD drukarki (ryc. 25 A) i zabezpieczano pokrywą na czas analizy. Dodatkowo zaprojektowałem oraz wydrukowałem przy użyciu techniki FDM mocowanie zbiornika na żywicę o mniejszej pojemności oraz nakładkę na stół roboczy co w znaczący sposób powiększyło obszar wydruku, umożliwiło zmniejszenie ilości

używanej do wydruku tabletek żywicy oraz zwiększyło jakość drukowanych tabletek (ryc. 25 B).



Ryc. 25. Wstępna ocena formulacji w bistrach (A) i modyfikacje drukarki (B).

W celu oceny drukowanych tabletek opracowałem metodę analityczną oznaczania substancji czynnej oraz przeprowadziłem badania dostępności farmaceutycznej metodą łopatkową wg. FP XII. Z tabletek drukowanych metodą VPP uzyskano przedłużone uwalnianie modelowej substancji czynnej tj. chlorowodoru mebeweryny do 6 godzin.

Wyniki powyższych badań opublikowano w czasopiśmie *Pharmaceutics* 2022, 14, 843 (zał. 4, rozdz. I.2.3) oraz przedstawiono na 2 konferencjach międzynarodowych (zał. 4, rozdz. II. 4 poz. 33K, 38K).



4.4 Osiągnięcie IV – opracowanie formulacji tabletek z organicznymi bromopochodnymi o działaniu przeciwdrobnoustrojowym i immunomodulującym.

Tauryna należąca do niebiałkowych aminokwasów występuje w wysokich stężeniach w cytozolu neutrofilii biorąc udział w neutralizacji wysoce toksycznych kwasów: podchlorawego i podbromawego. W wyniku reakcji powstaje N-cholrotauryna (NCT) lub N-bromotauryna (NBT) o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych i immunomodulujących. Są to jednak związki nietrwałe i możliwe do użycia jedynie w formie wodnego roztworu.

W celu ułatwienia podania pochodnych tauryny i wydłużenia ich kontaktu w miejscu aplikacji podjąłem się opracowania półstałych form o właściwościach żelujących „*in situ*”. Jako polimerów użyłem m.in. poloksameru oraz karbomeru. Analizowałem wpływ temperatury na właściwości reologiczne półstałych form. Pomimo wytworzenia układów żelujących w temperaturze ciała ludzkiego nie udało się ustabilizować pochodnych tauryny i w trakcie przechowywania dochodziło do ich rozkładu. Spośród badanych polimerów jedynie w obecności karbomeru nie dochodziło do zmniejszenia aktywności badanych substancji. Wyniki powyższych analiz stały się podstawą do opracowania stałych postaci leku ze stabilnymi, stałymi pochodnymi tauryny tj. monobromo- oraz dibromo- dimetylotauryną, a także z bromaminą T (BAT) o podobnych właściwościach oksydacyjnych.

Opracowałem formulację minitabletek, z użyciem polimeru o właściwościach bioadhezyjnych tj. Carbopolu[®], które w środowisku wodnym ulegają żelowaniu i charakteryzują się kontrolowanym uwalnianiem substancji czynnej zgodnie z kinetyką 0-rzędu, w trakcie 4 godz. badania.

Wyniki powyższych badań zostały opublikowane w 2 artykułach naukowych (zał. 4, rozdz. I.2.4) oraz przedstawione na 3 konferencyjnych międzynarodowych (zał. 4, rozdz. II. 4 poz. 14K, 16K, 18K).



4.5 Piśmiennictwo

1. Benjamin M. Wu, Scott W. Borland, Russell A. Giordano, Linda G. Cima, Emanuel M. Sachs, Michael J. Cima. Solid free-form fabrication of drug delivery devices. *Journal of Controlled Release* 40 (1996) 77-87. [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(95\)00173-5](https://doi.org/10.1016/0168-3659(95)00173-5)
2. W.E Katstra, R.D Palazzolo, C.W Rowe, B Giritlioglu, P Teung, M.J Cima, Oral dosage forms fabricated by Three Dimensional Printing *Journal of Controlled Release* 66 (2000) 1-9. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00225-4](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00225-4)
3. C.W Rowe, W.E Katstra, R.D Palazzolo, B Giritlioglu, P Teung, M.J Cima. Multimechanism oral dosage forms fabricated by three dimensional printing. *Journal of Controlled Release* 66 (2000) 11 –17. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(99\)00224-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00224-2)
4. Baza Web of Science <https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>. Kategoria: Artykuły, Farmacja i farmakologia. Szukane frazy: 3D printing or three dimensional printing or 3D printed or 3 dimensional printing (All Fields) AND FDM or FFF or Fused deposition modeling (Abstract). Dostęp 12.07.2023 r.
5. Yoo J. et al. Three-dimensional printing system and equipment *assembly US Patent 8888480 B2*
6. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207958Orig1s000Approv.pdf
7. Ciraud Pierre Alfred Leon. Verfahren und vorrichtung zur herstellung beliebiger gegenstaende aus beliebigem schmelzbarem material. *DE Patent 2263777A1*
8. Gottwald Johannes F. Liquid metal recorder. *US Patent 3596285*
9. Hull C. Apparatus for production of three-dimensional objects by stereolithography. *US Patent 4575330*
10. Deckard C. R. Method and apparatus for producing parts by selective sintering. *US Patent 4863538*.
11. Crump S. S. Apparatus and method for creating three-dimensional objects *US Patent 5121329*
12. Sachs E. M. Three-dimensional printing techniques *US Patent 5204055*
13. PN-EN-ISO_ASTM-52900_2022-05E
14. Shaban A. Khaled, Jonathan C. Burley, Morgan R. Alexander, Jing Yang, Clive J. Roberts, 3D printing of five-in-one dose combination polypill with defined immediate and sustained release profiles, *Journal of Controlled Release* 271 (2015) 308-314. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.028>.
15. Pyteraf Jolanta, Jamróz Witold, Mateusz Kurek, Jachowicz Renata. Druk 3D metodą osadzania termoplastycznego tworzywa jako metoda wytwarzania leków personalizowanych. *Farm Pol*, 2022, 78(12): 685–694 DOI: 10.32383/farmpol/163605
16. Melocchi, A., Parietti, F., Maroni, A., Foppoli, A., Gazzaniga, A., Zema, L., 2016. Hotmelt extruded filaments based on pharmaceutical grade polymers for 3D printing by fused deposition modeling. *Int. J. Pharm.* 509, 255–263. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.036>.
17. Thao Tranová, Jolanta Pyteraf, Mateusz Kurek Witold Jamróz, Witold Brniak, Dita Spálovská, Jan Loskot, Karolina Jurkiewicz, Joanna Grelska, Daniel Kramarczyk, Jitka Mužíková, Marian Paluch, Renata Jachowicz. Fused



Deposition Modeling as a Possible Approach for the Preparation of Orodispersible Tablets. *Pharmaceuticals* 2022, 15(1), 69; <https://doi.org/10.3390/ph15010069>.

18. Brniak, W., Jachowicz, R., Krupa, A., Skorka, T., Niwiński, K., 2013. Evaluation of coprocessed excipients used for direct compression of orally disintegrating tablets (ODT) using novel disintegration apparatus. *Pharm. Dev. Technol.* 18, 464–474. <https://doi.org/10.3109/10837450.2012.710238>.





5. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

W 2021 r. rozpocząłem współpracę z zespołem dr hab. Jitki Mužíková z **Katedry Technologii Farmaceutycznej Uniwersytetu Karola w Hradec Kralowe** w trakcie stażu doktorantki Thao Tranová z ww. Katedry. Podczas pobytu doktorantki zapoznałem ją z zasadami projektowania modeli trójwymiarowych w oprogramowaniu Blender[®], przygotowaniem modeli do druku, obsługą drukarki 3D FDM oraz ustaleniem odpowiednich parametrów druku. W trakcie wspólnych prac zaprojektowałem modele tabletek, które posłużyły do dalszych badań. Ponadto w czerwcu 2022 r. odbyłem 14 dniowy staż w ww. Uniwersytecie, w trakcie którego rozwiązałem problem badawczy dotyczący opracowania układów z flukonazolem metodą suszenia rozpyłowego. Zaproponowałem skład formułacji, a w trakcie wspólnych prac optymalizowałem parametry procesowe w celu uzyskania produktu o najlepszych parametrach oraz dokonałem wstępnej analizy właściwości fizycznych produktu, który może znaleźć zastosowanie w druku przestrzennym oraz do sporządzania filamentów metodą topliwej ekstruzji. Ponadto, w trakcie stażu w Hradec Kralove prowadziłem badania z dr Janem Loskot z **Katedry Fizyki, Wydziału Nauk z Uniwersytetu w Hradec Kralowe** w zakresie analizy obrazowej drukowanych tabletek. Przygotowałem tabletki do badań oraz w trakcie trwających analiz SEM wskazałem na obszary konstrukcyjne tabletek, które mają istotny wpływ na ich właściwości. W wyniku wspólnych badań z ww. Katedrami powstały prace opublikowane w *Pharmaceuticals* (zał. 4, rozdz. II.3.2, poz. 16) oraz *International Journal of Pharmaceutics* (P3), a także dwa komunikaty konferencyjne (zał. 4, rozdz. II.4 poz. 32.K, K35.) Kolejna publikacja jest w trakcie opracowywania.

Współpracę z ośrodkami naukowymi rozpocząłem jeszcze przed obroną rozprawy doktorskiej w 2006 r. biorąc udział w pracach zespołu ds. e-edukacji w ramach programu *Lenoardo Standards of Continuing and Professional Development Education in Specific Fields of Pharmacy on the European Level 2006 – 2008*. Nowatorskie rozwiązania z zakresu zdalnego nauczania dyskutowane w trakcie prac zespołu oraz krótkie staże w 2008 r. na **Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu w Hamburgu oraz Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu w Barcelonie** w znaczący sposób podniosły moje kompetencje dydaktyczne.





Bezpośrednio po obronie rozprawy doktorskiej moim głównym kierunkiem prac badawczych było opracowanie stałych form o modyfikowanym uwalnianiu zawierających N-bromotaurynę, endogenną substancję o właściwościach przeciwzapalnych. We współpracy z prof. Waldemarem Gottardi oraz prof. Marcusem Nagl z *Department of Hygiene, Microbiology and Social Medicine, Division of Hygiene and Medical Microbiology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria*, a także z zespołem prof. dr hab. Janusza Marcinkiewicza z *Katedry Immunologii UJCM* oraz z dr Anną Białecką z *Centrum Badań Mikrobiologicznych i Autoszczepionek imienia dr. Jana Bobra w Krakowie* dokonano wielowymiarowej analizy aktywności immunologicznej i przeciwdrobnoustrojowej chalogenowych pochodnych tauryny oraz innowacyjnej formy bioadhezyjnych minitabletek. Wyniki prac opublikowano w *Advances in Experimental Medicine and Biology* (zał. 4, rozdz. II.3.2, poz. 9) oraz w formie komunikatów konferencyjnych: (zał. 4, rozdz. II.4 poz. 14.K; 16.K; 18.K).

Brałem udział jako wykonawca w dwóch projektach NCN: Symfonia 3 „*Wpływ procesów fizycznych oraz substancji pomocniczych na charakterystykę właściwości substancji leczniczych trudno rozpuszczalnych w wodzie*” (2015/16/W/NZ7/00404) kierowanego przez prof. Mariana Palucha i OPUS 16 „*Badanie właściwości polimerowych matryc z substancjami leczniczymi otrzymanych techniką druku 3D*” (2018/31/B/ST8/01327) kierowanego przez prof. Renatę Jachowicz. W trakcie realizacji ww. projektów współpracowałem z jednostkami krajowymi. Wraz z zespołem prof. Mariana Palucha z *Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych, Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach* dokonana została ocena fizycznych właściwości układów proszkowych oraz filamentów i drukowanych przestrzennie tabletek co było podstawą 12 publikacji (P1-P5; zał. 4, rozdz. II.3.2, poz. 10;12; 13; 15-18) oraz 14 komunikatów konferencyjnych (zał. 4, rozdz. II.4 poz. 19.K; 23.K-27.K; 30.K; 32.K-34.K; 37.K; 39.K), Jestem także współautorem monografii: „*Amorphous drugs: benefits and challenges*” wydaną przez *Springer International Publishing* w 2018 r (zał. 4, rozdz. II.1.2, poz. 2.M).

Analizy rentgenograficzne sporządzonych próbek opracowałem we współpracy z dr Karoliną Gawlak z *Zakładu Chemii Fizycznej i Elektrochemii Wydział Chemii UJ* – publikacje (P4; P5).

Badania drukowanych tabletek z użyciem spektroskopii ramanowskiej przeprowadzono we współpracy z dr Ditą Spálovská z *Katedry Chemii Analitycznej Uniwersytetu Chemii i Technologii w Pradze* – wspólna publikacja *Pharmaceuticals* (zał. 4, rozdz. II.3.2, poz. 16).





Obrazowanie drukowanych tabletek metodą mikrotomografii komputerowej realizowane było we współpracy z dr Andrzejem Wróblem z *Instytutu Fizyki im. Mariana Smoluchowskiego UJ* – publikacje (P1; P5), a także dr hab. inż. Jackiem Tarasiukiem, prof. AGH z *Katedry Fizyki Materii Skondensowanej, Wydział Fizyki i Informatyki Stosowanej, Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie* – publikacja (zał. 4, rozdz. II.3.2, poz. 15).

Współpraca z dr hab. Władysławem Węglarzem z *Zakładu Tomografii Magnetyczno-Rezonansowej PAN* – publikacje (zał. 4, rozdz. II.3.2, poz. 7, 11) oraz dr hab. inż. Piotr Kulinowskim, prof. UP z *Katedry Mechatroniki i Materiałów Biomedycznych Uniwersytet Pedagogiczny w Krakowie* dotyczyła oceny jakości postaci leku metodą MRI – publikacje (zał. 4, rozdz. II.3.2, poz. 7, 8, 11, 14).

Podsumowując współpracowałem i współpracuję z 4 ośrodkami zagranicznymi oraz 9 jednostkami krajowymi. Jestem autorem 33 publikacji w czasopismach o sumarycznym współczynnik oddziaływania **IF = 73,368** i punktacji **MEiN = 1545 pkt. Liczba cytowań: 646.**

Jestem recenzentem 17 prac opublikowanych w czasopismach międzynarodowych i krajowych: *Powder Technology, Saudi Pharmaceutical Journal, Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Pharmaceutical Research, European Journal of Pharmaceutical Sciences, International Journal of Pharmaceutics, Pharmaceutics, Polymers*

6. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

6.1. Działalność dydaktyczna

6.1.1. Kształcenie przeddyplomowe

Od roku akademickiego 2022/23 r. jestem koordynatorem przedmiotu **technologia postaci leku**, który obejmuje zajęcia na 3, 4 i 5 roku studiów.

Zajęcia dydaktyczna

Od 2000 r. prowadzę zajęcia ze studentami 3, 4 i 5 roku na kierunku Farmacja.





- 3 rok studiów - współpracowanie konspektu i receptariusza oraz sprawozdań dla przedmiotu technologia postaci leku I. Prowadzenie ćwiczeń z receptury i wykładu: Recepta, procesy jednostkowe, roztwory.
- 4 rok studiów – opracowanie sprawozdania/instrukcji do ćwiczeń z przedmiotu technologia postaci leku II – stałe formy. Prowadzenie ćwiczeń z technologii stałych form leku i wykładu: Druku 3D w farmacji.
- 5 rok studiów - współpracowanie sprawozdania/instrukcji do ćwiczeń z przedmiotu technologia postaci leku III – wybrane zagadnienia z technologii postaci leku. Prowadzenie ćwiczeń.
- Opracowanie konspektu i prowadzenie seminarium w ramach fakultetu: Leki generyczne - metodyka badań.
- Opracowanie w 2009 r. konspektu i programu ćwiczeń nowego przedmiotu - Farmacja praktyczna. Prowadzenie zajęć praktycznych z Wyrobów medycznych.
- Egzamin z technologii postaci leku – koordynacja od roku 22/23, przygotowanie materiałów egzaminacyjnych.

Kierunek Kosmetologia:

- Ćwiczenia praktyczne z technologii wytwarzania kosmetyków.
- Pokazy z liofilizacji i suszenia rozpyłowego w ramach Przemysłowej technologii wytwarzania kosmetyków.

Od 2019 r. prowadzę zajęcia w ramach studiów anglojęzycznych: *Drug Development and Discovery*. Współtworzyłem program ćwiczeń oraz przygotowywałem materiały multimedialne dla studentów w trakcie zdalnego nauczania.

- Seminaria:
 - Quality Control of solid dosage forms
 - Dissolution testing
- Ćwiczenia:
 - Tableting
 - Quality control for solid dosage forms

Praktyki studenckie

Sprawuję opiekę nad studentami odbywającymi praktyki wakacyjne po III i IV roku.

Prace magisterskie

Od 2004 r. do 2009 r. byłem opiekunem 4 prac magisterskich. Od 2010 jestem promotorem 12 prac magisterskich na kierunkach: Farmacja (9 prac) i Kosmetologia (3 prace)

Jestem recenzentem 9 prac magisterskich na kierunkach: Farmacja (7 prac), Kosmetologia (1 praca), Drug Development and Discovery (1 praca).





W 2018 r. praca magisterska pt: „Ocena możliwości zastosowania formowania przyrostowego na drodze stapiania filamentu w technologii postaci leku” została wyróżniona II miejscem w Wydziałowym Konkursie Prac Magisterskich.

Wyniki badań uzyskane w trakcie realizacji pracy mgr pt.: „*Wytwarzanie stałych postaci leku przy użyciu druku przestrzennego*” zostały przedstawione na konferencji międzynarodowej (zał. 4, rozdz. II.4 poz. 36.K) oraz przez magistrantkę na:

- Międzynarodowej Konferencji Studentów Medycyny 2022 r. Praca: “*Preparation of 3D printed orodispersible tablets (ODTs) and their evaluation by means of the novel real-time dissolution imaging method*” została wyróżniona I miejscem w sesji farmaceutycznej.
- Konkursie Prac Naukowych, przy okazji VI Kongresu Polskiego Towarzystwa Studentów Farmacji 2022 r. Praca pt: „*Ocena wpływu procentowej zawartości substancji leczniczej w filamencie na proces druku przestrzennego tabletek oraz ich właściwości.*” została wyróżniona I miejscem.
- Magistrantka została także zwyciężczynią Wydziałowego Konkurs Prac Magisterskich 2023 r. Otrzymała Nagrodę Prorektora UJ ds. Collegium Medicum dla Najaktywniejszego Młodego Naukowca 2023 r. Wydziału Farmaceutycznego.

Opieka nad studentami zagranicznymi

Wprowadzenie do zagadnień związanych z drukiem 3D tj. przygotowanie modeli, obsługa drukarek typu FDM, ustalenie parametrów druku, analiza drukowanych tabletek.

- Thao Tranová - doktorantka z Katedry Technologii Farmaceutycznej Uniwersytetu Karola w Hardec Kralowe,
- Margarida Berardo Lopes Nunes – studentka z Wydziału farmaceutycznego Uniwersytetu w Lizbonie,
- studenci w ramach programu Erasmus.

6.1.2. Kształcenie podyplomowe

Studia podyplomowe

- Studia podyplomowe: Farmacja przemysłowa - moduł: „Wytwarzanie produktów leczniczych” – współudział w opracowywaniu programów praktycznego kształcenia z zakresu wytwarzania i oceny jakości stałych postaci leku, prowadzenie wykładów i ćwiczeń.
- Studia podyplomowe: Osoba wykwalifikowana, prowadzenie wykładów i ćwiczeń z zastosowania druku 3D w technologii farmaceutycznej.





- Studia podyplomowe: Badania kliniczne, moduł: „Planowanie rozwoju produktu leczniczego” – prowadzenie ćwiczeń.

Szkolenia specjalizacyjne

- Specjalizacja z Farmacji aptecznej:

Program 2004-2017

- Moduł IV: „Biofarmaceutyczna ocena jakości postaci leku”. Prowadzenie warsztatów i ćwiczeń.

Program 2018-nadal

- Moduł I: „Postępy nauk farmaceutycznych” – wykład: „Druk przestrzenny jako nowa technologia wytwarzania postaci leku”.
- Moduł IV: „Jakość leku w aptece” – kierownik naukowy kursu: „Jakość leku w aptece”. Prowadzenie wykładów i ćwiczeń oraz zaliczenie kursu.

6.2. Osiągnięcia organizacyjne

- Współtworzenie pierwszej strony internetowej Wydziału Farmaceutycznego UJCM - opracowanie projektu graficznego (2003 r.)
- Administrator strony internetowej Wydziału Farmaceutycznego (2004-2007 r.; 2015-2017 r.)
- Przygotowanie materiałów graficznych na stronę www Wydziału.
- Prowadzenie szkoleń obsługi systemu strony internetowej dla pracowników Wydziału Farmaceutycznego
- Administrator ogólnopolskiego systemu szkoleń podyplomowych e-duk@cja 2006 – 2009 r.

Organizacja konferencji

- Konferencja szkoleniowa: *Clinical Pharmacy and Cancer Care* 12-14.12.2002 r. Wydział Farmaceutyczny UJCM. Przygotowanie materiałów konferencyjnych.
- Konferencja PAN: „*Innowacyjne rozwiązania w technologii postaci leku w celu optymalizacji Farmakoterapii*” Kraków, 24-25 października 2008. **Członek komitetu organizacyjnego**. Przygotowanie materiałów konferencyjnych do druku oraz plakatów promocyjnych, działalność organizacyjna przed i w trakcie konferencji.
- Konferencja PAN: „*Modyfikacje technologiczne w aspekcie zwiększania skuteczności terapeutycznej*”, kwiecień 2013 r. Wrocław. Udział w organizacji sesji posterowej.
- Konferencja PAN: „*Optymalizacja postaci leku: Nowe rozwiązania technologiczne w dążeniu do bezpiecznej farmakoterapii*” Kraków, 25-26 kwiecień 2014. **Członek**





komitetu organizacyjnego. Przygotowanie materiałów konferencyjnych do druku oraz plakatów promocyjnych, działalność organizacyjna przed i w trakcie konferencji.

- 9th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Kraków, 26-27th May 2017. **Członek komitetu organizacyjnego.** Przygotowanie materiałów konferencyjnych do druku, opracowanie okładek materiałów konferencyjnych oraz szaty graficznej i loga konferencji oraz plakatów promocyjnych. Przygotowanie modeli i wydruk przestrzenny materiałów promocyjnych.
- 2nd European Conference on Pharmaceutics, Kraków, Poland, 3-4th April 2017. Dostosowanie i edycja materiałów promocyjnych, przygotowanie map dojazdu, działalność organizacyjna przed i w trakcie konferencji.

6.3. Popularyzacja nauki

- „Małopolska Noc Naukowców” prowadzenie wykładu i pokazów w ramach zajęć: „Od rękodzieła po formowanie przestrzenne”. Autorstwo projektów i wydruków przestrzennych materiałów promocyjnych (2016, 2017, 2018, 2019, 2023).
- „Festiwalu Nauki i Sztuki”, Autorstwo projektów i wydruków przestrzennych materiałów promocyjnych 2018 r.
- „Druk 3D w farmacji – gdzie jesteśmy, dokąd zmierzamy?” wykład w ramach „Festiwalu Nauki i Sztuki” 2019
- Promocja Wydziału Farmaceutycznego 2022 r. Wykład “Po co farmaceucie drukarka 3D?”
- Prezentacja laboratoriów w ramach dni otwartych - oprowadzanie uczniów szkół podstawowych i ponadpodstawowych.

6.4. Nagrody, wyróżnienia:

- 2004 - Nagroda Dziekana Wydziału Farmaceutycznego za prace nad stroną internetową Wydziału Farmaceutycznego.
- 2018 - Nagroda Dziekana Wydziału Farmaceutycznego za działania organizacyjne.
- 2020 - Zespołowa nagroda Rektora UJ za osiągnięcia organizacyjne – III stopnia.
- 2020 - Medal Srebrny za Długoletnią Służbę.
- 2020 - Nagroda Dziekana Wydziału Farmaceutycznego za działania organizacyjne.
- 2021 - nagroda zespołowa za cykl publikacji „Nauka w służbie zdrowia - wielokierunkowa analiza wpływu czynników technologicznych na rozwój nowoczesnych postaci leku”.





7. Inne informacje dotyczące kariery zawodowej.

Oprócz działalności naukowo-dydaktycznej systematycznie podnosiłem swoje kwalifikacje zawodowe uczestnicząc w warsztatach i szkoleniach, które zostały wymienione w tabeli 3.

Tab. 3. Doskonalenie zawodowe.

Data	Temat	Organizator/miejsce
2002	Seminarium Panalityca – nowoczesne techniki analizy	Panalityca, Warszawa
2002, 2005, 2008	Synthapharm Workshop	Synthapharm Gessellschaft für Pharmachemie mbH, Kraków
2007	Badanie uwalniania – podejście praktyczne	OIN Pharma, Warszawa
2011	Symposium naukowe – Aktualne aspekty w dziedzinie badania uwalniania substancji czynnej z postaci leku	Narodowy Instytut Leków w Warszawie
2012	Seminarium Formulations with EUDRAGIT with focus on enteric and immediate release coatings	Evonik Industries AG we współpracy z Katedrą Technologii Postaci Leku i Biofarmacji UJ CM
	Materiały poligraficzne	Szkoły Promocji Nauki UJ
2014	SOTAX Dissolution Day	Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku UM Poznań
2015	Seminarium dotyczące analizy HPLC	Shimadzu, Kraków
	Infografika w promocji nauki	Szkoła Promocji Nauki UJ.
2016	Seminarium: ODT and Roller compaction	SPI Pharma we współpracy z Katedrą Technologii Postaci Leku i Biofarmacji UJ CM
2017	Seminarium szkoleniowe - Analizator Farmaceutyczny RA802	Renishaw Sp. z o.o. ul. Osmańska 12, Warszawa
	II Seminarium Naukowo-Techniczne: Wybrane zagadnienia druku 3D	w ramach IX edycji Dni Druku 3D w Kielcach,
	II Konferencja Forum Druku 3D	CadExpert Kraków
2019	„CorelDraw. Nowoczesne narzędzia IT w procesie dydaktycznym”	ZintegrUJ
2020	APV 3DP webinar	Online
	Szkolenie z wykorzystania platformy PEGAZ w dydaktyce	Online
	„Podstawy dydaktyki akademickiej - warsztaty Ars Docendi”	Online





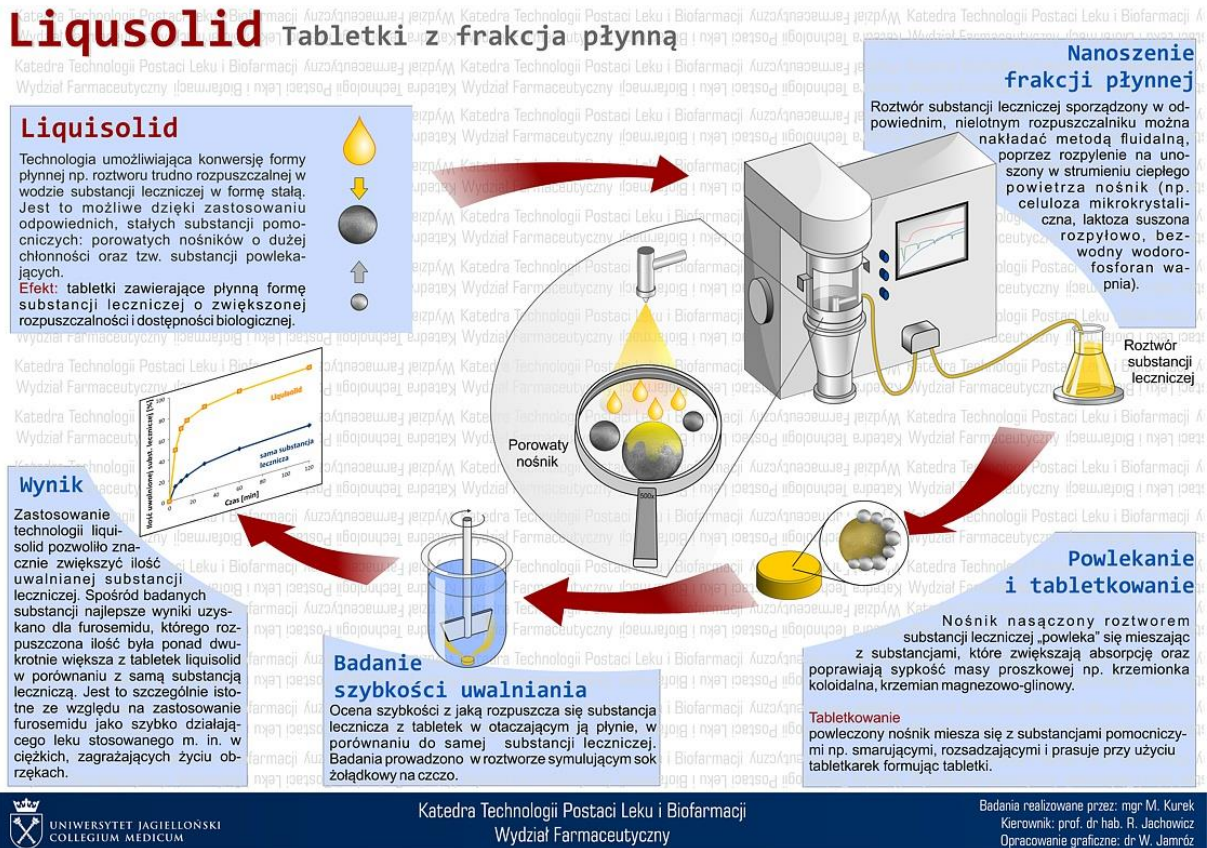
2021	Seminaria naukowo-technicznych z zakresu druku 3D, Formnext	Formnext, Frankfurt nad Menem
2022	3rd Dissolution Day	Generica, Zbąszyń
	Seminaria naukowo-technicznych z zakresu druku 3D, Formnext	Formnext, Frankfurt nad Menem

Szczególnie interesująca dla mnie była tematyka związana z grafiką komputerową i poligrafią. Uczestnicząc w szkoleniach zwiększyłem zasób wiedzy i umiejętności co było szczególnie przydatne w trakcie przygotowywania plakatów konferencyjnych, rycin do podręczników, materiałów konferencyjnych oraz odpowiednie ich formatowanie zgodnie z wymogami druku offsetowego. Wynikiem moich prac był udział w opracowaniu oraz wykonanie:

- 24 rycin do książki „Receptura apteczna” pod redakcją Prof. dr hab. R. Jachowicz
- 58 rycin do książki „Farmacja praktyczna” pod redakcją Prof. dr hab. R. Jachowicz
- 144 rycin do książki „Postać leku” pod redakcją Prof. dr hab. R. Jachowicz
- 17 rycin do książki „Kliniczna farmakologia okulistyczna” pod redakcją Prof. dr hab. R. Jachowicz

Ponadto opracowałem także infografiki dla studentów (przykładowa na ryc. 26) dostępne na stronie internetowej Wydziału Farmaceutycznego.



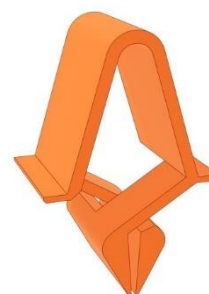


Ryc. 26. Infografika dotycząca wytwarzania tabletek z frakcją płynną.

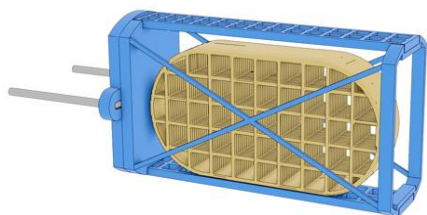
Modelowanie przestrzenne używałem głównie do przygotowania ww. elementów graficznych. Dzięki możliwości wykorzystania drukarek 3D projektowane przeze mnie wirtualne obiekty mogły nabrać realnych kształtów. Przygotowałam projekty i wydruki rozwiązań stosowanych w badaniach naukowych. Na poniższych rycinach przedstawiłem przykładowe obiekty.



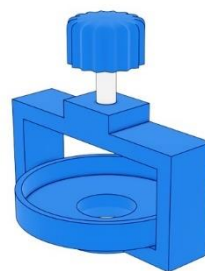
Uchwyt do analizy pęcznienia tabletek metodą MRI



Klipsy mocujący film ODF do badania czasu rozpadu



Uchwyt na tabletki do PION SDi



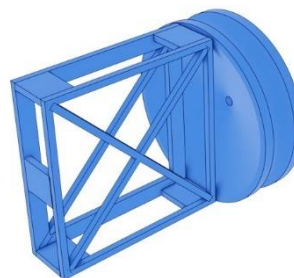
Adapter do komory Franz'a

Cylinder do badania czasu rozpadu w aparacie
BJKSN-13

Adapter do komory aparatu 4 FP XII



Komora do badania uwalniania



Adapter na do badania MRI

Moja wiedza i doświadczenie w zakresie projektowania i druku przestrzennego znalazło szczególne zastosowanie w ochronie zdrowia. O istotnej przydatności technik druku 3D w przewyciężaniu niespodziewanych trudności można było przekonać się w 2020 r. w okresie pandemii COVID-19. W wyniku przerwania łańcucha dostaw, spowodowanego zamknięciem granic oraz zwiększonym zapotrzebowaniem na środki ochrony osobistej, pojawiła się pilna potrzeba zaopatrzenia ośrodków zdrowia w odpowiednie materiały. Między innymi, na terenie województwa małopolskiego, dzięki skoordynowanej akcji „Przyłbica dla Medyka”, w której dzięki wyposażeniu Katedry mogłem uczestniczyć, w ciągu dwóch miesięcy (15.03-15.05) wydrukowałem ok. 1000 klamer do przyłbic, ponad 40 przyłbic, kilkaset adapterów do maski i zaworów. Była to niezbędna „pierwsza pomoc” w trudnym, początkowym okresie pandemii,



trwająca do momentu wznowienia dostaw do ośrodków zdrowia. Te szczególne działalności organizacyjne zostały wyróżnione:

- Zespołową nagrodą Rektora UJ za osiągnięcia organizacyjne – III stopnia.
- Nagrodą Dziekana Wydziału Farmaceutycznego za działania organizacyjne.

.....

(podpis wnioskodawcy)

