RN - BF 4100.9.2022
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO
RADY DYSCYPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNE
Podpis 19.03.2025

Prof. dr hab. Renata Jachowicz
Profesor emerytowany UJCM

Ocena rozprawy doktorskiej
mgr farm. **Marty Marii Kozakiewicz-Latała**
pt. **„Wykorzystanie technologii przyrostowych do wytwarzania doustnych postaci leku"**

wykonanej w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci leku, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,

pod kierunkiem i opieką naukową **dr hab. Bożeny Karolewicz prof. uczelni.**

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, zgodnie z wytycznymi przewidzianymi w art.187. ust.3. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce,* została przygotowana w formie cyklu trzech artykułów opublikowanych w czasopismach listy filadelfijskiej w latach 2022 -2024, znajdujących się na liście A *Wykazu czasopism naukowych Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego.*

Struktura rozprawy doktorskiej

Wysoko oceniam od strony formalnej przedłożony dokument stanowiący rozprawę doktorską w formie manuskryptu i oryginalnych publikacji. Osiągnięcie naukowe prezentowane przez mgr Martę Marię Kozakiewicz-Latała oparte jest na spójnym tematycznie zbiorze trzech artykułów opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym:

- M. Kozakiewicz-Latała, K.P. Nartowski, A. Dominik, K. Malec, A.M. Gołkowska, A. Złocińska, M. Rusińska, P. Szymczyk-Ziółkowska, G. Ziółkowski, A. Górniak, B.Karolewicz, *Binder jetting 3D printing of challenging medicines: From low dose tablets to hydrophobic molecules, Eur. J. Pharm. Biopharm.* 170 (2022) 144–159. *IF = 4,9, pkt. MNiE 100 .*

- M. Kozakiewicz-Latała, A. Junak, A. Złocińska, W. Pudło, K. Prusik, P. Szymczyk-Ziółkowska, B. Karolewicz, K.P. Nartowski, *Adjusting the melting point of an Active Pharmaceutical Ingredient (API) via cocrystal formation enables processing of high melting drugs via combined hot melt and materials extrusion (HME and ME), Addit. Manuf.* 60 (2022) 103196; IF = 11.0, pkt MNiE 200;

- M. Kozakiewicz-Latała, A.J. Dyba, D. Marciniak, W. Pudło, K. Prusik, P. Szymczyk-Ziółkowska, M. Cieszko, K.P. Nartowski, M. Nowak, B. Karolewicz, *PVA-based formulations as a design-technology platform for orally disintegrating film matrices, Int. J. Pharm. 665 (2024) 124666;* IF= 5.3, pkt. MNiE 100.

Łączna punktacja:

IF: **21,2**; pkt. MEiN: **400**

Rozprawa doktorska jest dokumentem, zawierającym oprócz kserokopii ww. publikacji, także manuskrypt w języku polskim, w którym na 65 stronach Doktorantka przedstawiła charakterystykę przeprowadzonych badań uwzględniających założenia i cel prac doświadczalnych, omówienie wyników badań zawartych w poszczególnych publikacjach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, wnioski, zestawienie piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis skrótów oraz krótką charakterystykę Jej aktywności naukowej. W dokumentacji zawarto również oświadczenia współautorów opublikowanych prac wraz z krótkim opisem ich udziału w opracowaniu koncepcji badań, ich wykonaniu oraz przygotowaniu publikacji. Pragnę podkreślić, że Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich publikacji. Analiza powyższych danych wskazuje na Jej wiodącą rolę w przeprowadzanych badaniach oraz w opracowaniu publikacji.

Uzasadnienie problematyki badawczej.

Zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych poprzez projektowanie leków skoncentrowanych na pacjencie to wiodący kierunek badawczy na świecie. Dobór odpowiedniej dawki leku jest kluczowy w aspekcie efektywności działania substancji leczniczej. Brak preparatów w odpowiedniej dawce i formie dostosowanej do drogi podania dotyczy zwłaszcza leków pediatrycznych i geriatrycznych. Odpowiednia ich wielkość, kształt, cechy organoleptyczne, a przy tym zawarta w nich dawka substancji leczniczej skuteczna terapeutycznie, stanowią priorytetowe wskaźniki. Pomimo upływu 18 lat od wprowadzenia w formie rozporządzenia Regulacji Pediatrycznej (1901/2006 UE) oraz 8 lat od przedstawienia do konsultacji dokumentu dotyczącego farmakoterapii osób starszych, liczba dostępnych preparatów w kilku dawkach jest wciąż ograniczona. Jest to nadal poważny problem opieki medycznej.

Rozwój nowych koncepcji w projektowaniu leku pociąga za sobą konieczność prowadzenia licznych badań podstawowych i stosowania nowych technologii. Jedną z propozycji jest wdrażanie do produkcji leków wytwórczych technik przyrostowych, określanych mianem druku 3D, definiowanych przez normę ISO/ASTM 52900. Techniki te znajdują wielokierunkowe zastosowanie, a od kilku lat są przedmiotem prac rozwojowych w obszarze nauk farmaceutycznych. Badania

naukowe dotyczą rozwoju formulacji o różnej strukturze i przeznaczeniu, zwłaszcza ze względu na możliwość wytwarzania zindywidualizowanych serii produktów leczniczych.
Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska pt. „Wykorzystanie technologii przyrostowych do wytwarzania doustnych postaci leku" dotyczy wspomnianego kierunku badań. Koncepcja założeń badawczych wpisuje się więc w aktualną i niezwykle ważną problematykę technologii farmaceutycznej, obejmującą zarówno aspekty poznawcze jak i o potencjalnym znaczeniu aplikacyjnym.

Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

Doktorantka podjęła ważny problem opracowania i optymalizacji postaci leku w formie tabletek oraz filmów ulegających rozpadowi w jamie ustnej

W założeniach badań dotyczących opracowania tabletek (**publikacja P1** „ *Binder jetting 3D printing of challenging medicines: From low dose tablets to hydrophobic molecules,* **publikacja P2.** *"Adjusting the melting point of an Active Pharmaceutical Ingredient (API) via cocrystal formation enables processing of high melting drugs via combined hot melt and materials extrusion (HME and ME),"* uwzględniono zakres prac doświadczalnych obejmujący:

- optymalizację składów formulacji, właściwości morfologicznych oraz fizycznych opracowanych układów pod kątem ich użycia w technologiach przyrostowych, tj. natryskiwania lepiszcza oraz ekstruzji materiału;
- stosowanie procesów technologicznch takich jak: suszenie rozpyłowe, ekstruzja topliwa, drukowanie tabletek techniką druku strumieniowego lub osadzania termoplastycznego;
- ocenę właściwości fizykochemicznych substancji leczniczych, pomocniczych oraz opracowanych formulacji do wydruku tabletek przy użyciu metod analitycznych i odpowiednich metod farmakopealnych;
- ocenę jakości postaci leku.

Przydatność metody druku przyrostowego do sporządzania tabletek techniką natryskiwania lepiszcza na złoże proszkowe oceniła Doktorantka stosując jako modelowe substancje lecznicze: hydrofilowy chlorowodorek chinaprylu (I Klasa BCS, 3mg/tabl.) oraz hydrofobowy klotrimazol (IV klasa BCS 40 mg lub 50 mg/tabl.) - **Publikacja P1**. Wybór substancji oraz zaproponowanie składu formulacji poprzedzone było analizą oceny zwilżalności i przenikalności lepiszcza przez złoże na przykładzie siedmiu substancji leczniczych i sześciu substancji pomocniczych (celuloza mikrokrystaliczna, etyloceluloza, metyloceluloza, hydroksypropylometyloceluloza 4000 i 100 000 cp., poliwinylopirolidon PVP-25). Badania prowadzono używając wodnych roztworów z dodatkiem

substancji obniżających napięcie powierzchniowe oraz rozpuszczalników organicznych i ich mieszanin z wodą. Badania te miały kluczowe znaczenie pod kątem ustalenia receptury składników odpowiednich do użycia ww. techniki przyrostowej. W oparciu o szeroki zakres badań preformulacyjnych dotyczących zwilżalności złoża i przenikalności lepiszcza, wykazano ograniczoną przenikalność lepiszcza spowodowaną słabą zwilżalnością substancji czynnej i/lub żelowaniem lepiszcza, gdy użyto jako złoża: etylocelulozę, metylocelulozę i hydroksymetylocelulozę; rozpuszczanie i żelowanie złoża w wyniku kontaktu z lepiszczem (PVP) oraz dobrą przenikalność złoża na bazie celulozy mikrokrystalicznej, bez oznak jego żelowania lub rozpuszczania (chlorowodorek chinaprylu). W przypadku hydrofobowego klotrimazolu zastosowano modyfikację zwilżalności jego powierzchni poprzez suszenie rozpyłowe z hydrofilowymi substancjami pomocniczymi (PVP, laktoza z dodatkiem Tween 20). Uzyskany obszerny zbiór danych doświadczalnych był podstawą do zaproponowania receptury do sporządzania tabletek metodą natryskiwania lepiszcza:

- chlorowodorek chinaprylu – złoże: mikrokrystaliczna celuloza i PVP (50:50% m/m) – średnia zawartość substancji leczniczej /tab. 2,75 mg,
- klotrimazol – suszony rozpyłowo klotrimazol z PVP-25 - średnia zawartość substancji leczniczej /tab 43,4 mg lub 53,3 mg,

lepiszcze na bazie PVP, SLS, Tween 20 w mieszaninie rozpuszczalników woda-etanol (50:50 v/v).

W ocenie jakości tabletek wzięto pod uwagę m.in. parametry fizyczne (masa, rozmiar, kształt), twardość, ścieralność, uwalnianie substancji leczniczej. Tabletki z klotrimazolem charakteryzowały się większą porowatością niż z chlorowodorkiem chinaprylu, większa była również średnica porów. Po 5 min. z tabletek zawierających każdą z ww. substancji leczniczych uwolniło się 50%, po 30 minutach 80% dawki. Wskazane szybkie uwalnianie klotrimazolu było niezależne od objętości medium do uwalniania, co ma znaczenie przy ocenie danej postaci leku dla różnych dróg podania. Natomiast formulacja do wydruku tabletek o większych rozmiarach i większej zawartości klotrimazolu przysparzała trudności.

Jednym z warunków uzyskania tabletek techniką druku 3D odpowiedniej jakości jest właściwy dobór substancji pomocniczych w odniesieniu do substancji leczniczej. Jest to szczególnie istotne w przypadku projektowania tabletek po uprzednim sporządzeniu filamentów metodą ekstruzji topliwej, które poddawane są procesowi drukowania. Spośród cech charakteryzujących substancję leczniczą, szczególną uwagę zwraca się na temperaturę topnienia, gdyż wysoka jej wartość może utrudniać prowadzenie procesów technologicznych. Z tego też względu Doktorantka wybrała do badań jako modelową substancję leczniczą hydrochlorotiazyd (IV klasa BCS) o temp. topnienia 266-268°C.

(publikacja **P2**). Zastosowała dwa rodzaje polimerów, tj.: alkohol poliwinylowy (PVA Parteck® MXP, octanobursztynian hydroksypropylometylocelulozy (HPMCAS HF) oraz dwa rodzaje plastyfikatorów, tj. sorbitol lub cytrynian trietylu, odpowiednio do ww. polimerów. Zakres prac preformalacyjnych obejmował m.in. ocenę wpływu ilości plastyfikatora w mieszaninach z polimerem na zmianę ich właściwości. W przypadku polimeru HPMCAS identyfikowano obniżenie temperatury zeszklenia po wprowadzeniu plastyfikatora w zakresie od 10% do 20% m/m, w przypadku PVA w zakresie do 40%. Do sporządzenia filamentów i tabletek *placebo* użyto dla obu rodzajów polimerów dodatek plastyfikatorów (20 lub 30%). Wyniki badań rentgenograficznych wykazały charakter semikrystaliczny dla filamentów PVA z sorbitolem oraz amorficzny w wyniku użycia HPMCAS HF i cytrynian trietylu. Ich właściwości mogą jednak ulegać zmianom po wprowadzeniu substancji leczniczej, nie tylko ze względu na temperaturę topnienia, ale także m.in. jej strukturę, rozpuszczalność oraz możliwość oddziaływań międzycząsteczkowych z polimerami. Mając powyższe na względzie, Doktorantka zaproponowała do dalszych etapów badań wprowadzenie także kokryształów hydrochlorotiazydu z nikotynamidem jako koformerem, sporządzonych w procesie mechanochemicznym. W oparciu o wyniki analiz rentgenograficznych, mikroskopowych i oceny właściwości fialmentów z obydwoma rodzajami polimerów i plastyfikatorów, do sporządzania tabletek użyto mieszaninę polimeru PVA (80%) z sorbitolem (20%). Proces ten prowadzono przy użyciu urządzenia *ME Builder Small 3D device*. W celach porównawczych wykonano także trzy rodzaje tabletek metodą bezpośredniej kompresji zawierające hydrochlorotiazyd, kokryształy z nikotynamidem oraz mieszaninę fizyczną hdrochlorotiazyd-nikotynamid, a także kapsułki z hydrochlorotiazydem. Ocenę ww. postaci leku dokonano w oparciu o badania zawartości substancji leczniczej, badania jakości postaci leku zgodnie z FP XIII, w tym badania uwalniania substancji leczniczej. Najlepszy profil uwalniania uzyskano w przypadku tabletek drukowanych zawierających kokryształy HCT:NIC, o najlepszych właściwościach mechanicznych i strukturze charakterystycznej obecnością porów w rdzeniu tabletki. Stwierdzono obecność substancji w formie amorficznej, zarówno w filamentach, jak i w tabletkach 3D, której trwałość potwierdzono w badaniach stabilności przez okres 16 miesięcy. Oceniono, że po 45 min uwolniło się 50% dawki leku, a po 90 min ponad 80%. Z analizy wykresu (Fig.9) można wnioskować, że po 120 min. nastąpiło całkowite uwolnienie substancji leczniczej. Natomiast z tabletek o analogicznym składzie, lecz sporządzonych metodą bezpośredniego tabletkowania szybkość uwalniania była mniejsza, co mogło wynikać z rekrystalizacji substancji w wyniku kompresji tabletek. Ich czas rozpadu wynosił 12 min. Natomiast dłuższy czas rozpadu tabletek 3D (20 min), Doktorantka tłumaczy obserwowanym stopniowym rozpuszczaniem tabletek w czasie badania.

Wymiernym sukcesem Doktorantki w omawianej części badań jest uzyskanie tabletek z hydrochlorotiazydem o wysokiej temp. topienia, poprzez zastosowanie technologii przyrostowej.

Odpowiednią ich jakość uzyskano dzięki wprowadzeniu do mieszaniny polimer-plastifikator kokryształów z nikotynamidem o niższej temperaturze topnienia, co miało z jednej strony wpływ na właściwości filamentów i prowadzenie procesu drukowania, z drugiej zaś na poprawę szybkości uwalniania substancji leczniczej. W obu publikacjach zwraca uwagę trafny dobór nowoczesnych metod analitycznych (metody analizy termicznej, spektroskopowe, mikroskopowe), metod fizycznych i fizykochemicznych do oceny właściwości układów w badaniach preformulacyjnych oraz metod oceny jakości postaci leku

Przedmiotem rozważań Doktorantki była również inna forma preparatów doustnych, tj. filmy ulegające rozpadowi w jamie ustnej (ODFs) – publikacja **P3**. Jak wynika z piśmiennictwa, zainteresowanie rozwojem tej formy leku oraz doborem odpowiednich polimerów systematycznie wzrasta. Wybór ten powinien być dokonany przede wszystkim pod kątem właściwości fizykochemicznych substancji leczniczej, jej planowanej zawartości w filmie, a także dostosowany do metody sporządzania. Przyjmuje się, że filmy sporządzane z polimerów o małej masie cząsteczkowej ulegają szybszemu rozpadowi/rozpuszczaniu, natomiast z polimerów o większej masie cząsteczkowej charakteryzują się lepszymi właściwościami mechanicznymi. Założenia badawcze tej części rozprawy doktorskiej dotyczyły oceny czterech metod sporządzania filmów ODF zawierających jako substancję modelową haloperidol (II klasa BCS) w matrycy alkoholu poliwinylowego (PVA). Z uwagi na trudną jego rozpuszczalność, składnikiem filmów był także kwas mlekowy, którego obecność sprzyja solubilizacji substancji opartej na interakcjach kwasowo-zasadowych. Filmy zostały sporządzone metodą druku 3D (z dodatkiem sorbitolu jako plastyfikatora), elektroprzędzenia, wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika, liofilizacji. W celu uzyskania filamentów o dobrych właściwościach plastycznych i jednolitej zawartości substancji leczniczej metodą ekstruzji topliwej, Doktorantka poddała hydrożel z substancją leczniczą procesowi suszenia rozpyłowego, a następnie uzyskany produkt w formie proszku z dodatkiem plastyfikatora był ekstrudowany. Z uzyskanych w ten sposób filamentów drukowano filmy o wymiarach 13x13x0,8 mm. W publikacji zawarto opisy sporządzania filmów pozostałymi metodami z podaniem parametrów prowadzenia procesów technologicznych. W ocenie jakości filmów brano pod uwagę m.in. ich cechy morfologiczne, mikrostrukturę, właściwości mechaniczne, czas rozpadu oraz szybkość uwalniania substancji leczniczej. Wyniki analizy mikroskopowaej (SEM) oraz mikro-CT wskazują na różnice mikrostruktury filmów ODF, w zależności od metody sporządzania, co przekładało się na ich czas rozpadu, a także profile uwalniania. Filmy sporządzone metodą elektroprzędzenia oraz liofilizacji charakteryzowały się największą porowatością, dobrą zwilżalnością. Najwyższymi współczynnikami dyfuzji charakteryzowały się filmy sporządzone metodą liofilizacji i odparowania rozpuszczalnika. Doktorantka wzięła również pod uwagę czas

sporządzania filmów, co jest istotne pod kątem proponowania skalowania procesów. Mimo etapowości procesu, w ocenie Doktorantki technika druku 3D jest najmniej czasochłonną.

W swojej ocenie zwróciłam uwagę przede wszystkim na aspekty technologiczne. Rozprawę doktorską charakteryzuje bardzo wartościowa, obszerna i szczegółowa dokumentacja wyników, począwszy od badań podstawowych po procesy technologiczne. W całościowym ujęciu Doktorantka zrealizowała założenia badawcze stosując siedem rodzajów procesów technologicznych, a efekty badań oceniała w oparciu o wyniki uzyskane z zastosowaniem w pełni uzasadnionych 25 metod badawczych. Stanowi to ilustrację m.in. szerokiego obszaru badawczego. Zakres prac doświadczalnych służył zrozumieniu i wyjaśnianiu mechanizmów zachodzących pod wpływem oddziaływania składników formulacji, jak również parametrów procesów, co sprzyjało rozwiązywaniu problemów na różnych etapach rozwoju postaci leku. Realizacja prac doświadczalnych była możliwa nie tylko dzięki dobremu wyposażenia aparaturowemu macierzystej jednostki, ale także nawiązanej współpracy z Politechniką Wrocławską, Politechniką Śląską, Uniwersytetem Śląskim oraz częściowemu finansowaniu badań m.in. z projektu Preludium, którego Doktorantka jest kierownikiem.

Bardzo wysoko oceniam rangę i znaczenie wielokierunkowych badań w zespole dr hab. Bożeny Karolewicz prof. uczelni, przedstawionych przez mgr Martę Kozakiewicz-Latała. Lektura rozprawy doktorskiej przekonuje mnie o zdolnościach Doktorantki w opanowaniu nowatorskich technik badawczych. Doceniam Jej umiejętności pogłębionej interpretacji i dyskusji wyników, a także graficzne przedstawienie strategii modyfikacji procesów technologicznych oraz protokoły optymalizacji procesów. Doceniam również przygotowanie teoretyczne Doktorantki do realizacji prac doświadczalnych, o czym świadczą treści wstępnych rozdziałów w każdej publikacji, w interesujący sposób nawiązujące do celów badawczych.

Do najważniejszych walorów recenzowanej rozprawy doktorskiej zaliczam:

- aktualność i istotność problematyki badawczej;
- wykazanie potencjału wytwórczych technik przyrostowych w zakresie sporządzania tabletek i filmów ulegających rozpadowi w jamie ustnej;
- kompleksowe ujęcie charakterystyki problematyki badawczej opartej na prawidłowo ujętych celach badawczych oraz interpretacji wyników badań;
- charakter poznawczy, praktyczny i naukowy wyników badań w skali laboratoryjnej.

W uzupełnieniu do merytorycznej oceny dysertacji pragnę raz jeszcze podkreślić znaczący dorobek naukowy Doktorantki obejmujący współautorstwo trzech ww. publikacji w czasopismach o

wysokich współczynnikach oddziaływania oraz prezentację ustną podczas dwóch konferencji międzynarodowych i czterech krajowych.

Po lekturze rozprawy doktorskiej nasuwają mi się następujące pytania, wynikające z zainteresowania tą problematyką:

- Czym kierowała się Pani dokonując wyboru siedmiu substancji leczniczych do wstępnych badań dotyczących techniki natryskiwania lepiszcza na podłoże proszkowe? Co stanowiła podstawę wyboru chlorowodorku chinaprylu i klotrimazolu do oceny właściwości tabletek sporządzonych metodą druku przyrostowego poprzez natryskiwanie lepiszcza (w kontekście tytułu rozprawy doktorskiej)?
- Czy były przeprowadzane próby sporządzania tabletek techniką druku 3D po uprzedniej ekstruzji z substancją wybraną spośród siedmiu, wymienionych w Publikacji nr 1. Moje pytanie wynika z faktu, że interesująca byłaby również ocena właściwości tabletek sporządzonych technikami stosowanymi w rozprawie doktorskiej, lecz z użyciem jednej substancji leczniczej.
- W publikacji 2, na ryc. 9 (ryc.11. str.47) oraz w tabeli 4. str.46 wprowadzono oznaczenie T-HCT:NIC oraz T-HCT-NIC, co przy słabym wydruku „:", „-„ było mylące. W przypadku układu T-HCT-NIC dodanie skróty np. (mf -mieszanina fizyczna) uczyniłoby tekst bardziej czytelnym, gdyż różnice w profilach uwalniania są znaczące.
- Filmy sporządzone metodą elektroprzędzenia oraz liofilizacji charakteryzowały się krótkim czasem zwilżania (3 s.), wysoką porowatością (publikacja 3.). W jaki sposób należy tłumaczyć fakt, że ilość uwolnionego haloperidolu z filmów otrzymanych metodą wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika była większa niż z filmów uzyskanych w procesie liofilizacji?

Moje drobne uwagi dotyczą terminologii, które powinna być dostosowana do Farmakopei Polskiej . W miejsce określenia „substancja **słabo** rozpuszczalna" (str.40, 44, 50), powinno być „substancja **trudno** rozpuszczalna"; zamiast substancja aktywna (str.36, 50), aktywny składnik farmaceutyczny (str. 53), aktywne farmaceutycznie substancje (str.10) powinno być substancja lecznicza lub substancja czynna. Niefortunne i nieprecyzyjne jest także określenie „szybki początek uwalniania" (str.48), a także czas półuwalniania (str. 52, 54).

Zarówno pytania jak i uwagi przedstawione powyżej w żaden sposób nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej recenzowanej rozprawy doktorskiej. Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że Doktorantka zrealizowała zaplanowany ambitny program badań, a uzyskane przez nią wyniki stanowią znaczący wkład wzbogacający wiedzę w zakresie opracowania nowoczesnych stałych postaci leku przy użyciu technik przyrostowych.

Dorobek naukowy mgr Marty Kozakiewicz-Latała nie ogranicza się do ocenianych trzech publikacji. Oprócz nich Doktorantka jest współautorem trzech publikacji oryginalnych o łącznym współczynniku oddziaływania *IF*-14,5, trzech publikacji krajowych oraz 14 prezentacji na konferencjach międzynarodowych. Z dużym uznaniem wysłuchałam Jej dwóch prezentacji ustnych na konferencjach naukowych w Rotterdamie i Düsseldorfie.

Podsumowanie

W podsumowaniu pragnę wyrazić przekonanie, że rozprawa doktorska mgr Marty Kozakiewicz-Latała p.t. „Wykorzystanie technologii przyrostowych do wytwarzania doustnych postaci leku" stanowi oryginalne, bardzo wartościowe opracowanie naukowe dotyczące problematyki z zakresu technologii farmaceutycznej. Zrealizowane w ramach rozprawy doktorskiej badania obejmują metody służące rozwojowi nowoczesnych technik druku przestrzennego. Wyniki tych badań udowodniły szerokie możliwości projektowania i wytwarzania różnych form leku techniką druku 3D. Biorąc pod uwagę perspektywę aplikacyjnego wykorzystania wyników badań, podkreślenia wymagają osiągnięcia o charakterze technologicznym.

Wniosek końcowy

Rozprawa doktorska autorstwa mgr Marty Kozakiewicz-Latała spełnia warunki określone e art.187 ust.1 i 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r.poz.1571). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie rozprawy mgr Marty Kozakiewicz-Latała do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.

Biorąc pod uwagę wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej, w załączeniu składam wniosek o jej **wyróżnienie**.

Renata Jachowicz

Prof. dr hab. Renata Jachowicz

Kraków dnia 12 marca 2025 r.

Wniosek o wyróżnienie

rozprawy doktorskiej mgr. Marty Kozakiewicz-Latała
pt. „Wykorzystanie technologii przyrostowych do wytwarzania doustnych postaci leku"

wykonanej w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci leku, Wydziału Farmaceutycznego

Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,

pod kierunkiem i opieką naukową **dr hab. Bożeny Karolewicz prof. uczelni.**

Głównym argumentem przemawiającym za wysoką oceną rozprawy doktorskiej i wnioskiem o jej wyróżnienie jest oryginalne osiągniecie naukowe dotyczące oceny innowacyjnych technologii przyrostowych do sporządzania stałych postaci leku. To wielokierunkowe opracowanie oparte na trzech wątkach tematycznych wpisuje się w problematykę aktualnych wyzwań nowoczesnej technologii farmaceutycznej. Rozprawa doktorska stanowi przemyślane i nowatorskie rozwiązanie szeregu problemów naukowych. Zastosowanie wysoko specjalistycznych technik oraz metod analitycznych służyło uzyskaniu form leku odpowiedniej jakości.

Wnioskuję o wyróżnienie ww. Dysertacji z uwagi na:

- wysoki poziom naukowy, proponowane rozwiązania zawierające się w najwyższych standardach technologii farmaceutycznej;
- oryginalność metod badawczych;
- charakter poznawczy i aplikacyjny wyników badań w skali laboratoryjnej;
- publikacja wyników badań w trzech czasopismach o zasięgu międzynarodowym, prestiżowych w zakresie technologii farmaceutycznej, o łącznym współczynniku oddziaływania *IF* **21,20,** w okresie zaledwie trzech lat, tj. **2022- 2024 r.**

Renata Jachowicz

Prof. dr hab. Renata Jachowicz

Kraków 12 marzec 2025 r.