UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU
KATEDRA I ZAKŁAD TECHNOLOGII POSTACI LEKU
ul. Rokietnicka 3
60-806 Poznań
tel. 061 641 84 41
e-mail: tosmalek@ump.edu.pl

RN-BF 4100.9.2022
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RPH/5260/2025
RADY DYSCYPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNE
Podpis 27.03.2025

prof. dr hab. n. farm. Tomasz Osmałek

Poznań, 25.03.2025 r.

# RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Marty Kozakiewicz-Latały pt.

**WYKORZYSTANIE TECHNOLOGII PRZYROSTOWYCH DO WYTWARZANIA DOUSTNYCH POSTACI LEKU**

zrealizowanej po opieką promotorską

**dr hab. Bożeny Karolewicz, prof. UMW**

## Ocena wyboru tematu

Aktualnie znajdujemy się w środku rewolucji związanej z zastosowaniami technik druku 3D w wielu gałęziach przemysłu. Niegdyś technologia wytwarzania addytywnego była dostępna jedynie dla wiodących ośrodków badawczych i przedsiębiorstw z listy Fortune 500. Obecnie staje się coraz bardziej popularna, a każda większa branża, od lotnictwa po budownictwo, wykorzystuje druk 3D do szybkiej i opłacalnej produkcji. Z pewnością nie będzie też nadużyciem stwierdzenie, że z wszystkich obszarów wykorzystujących możliwości druku 3D, farmacja oraz inżynieria biomedyczna mają obecnie zdecydowanie największy potencjał w zakresie zastosowań. Świadczy o tym, między innymi bardzo duża liczba publikacji, które pojawiły się w ciągu ostatnich kilku lat. Dzięki drukowi 3D jeden z głównych celów, jakim jest medycyna spersonalizowana, staje się rzeczywistością. Wytwarzanie addytywne daje bowiem możliwość tworzenia postaci leku "skrojonych pod pacjenta", z odpowiednio dobraną dawką, kształtem, rozmiarem i profilem uwalniania składników aktywnych. Problemem naukowym, jaki postawiła sobie Doktorantka była ocena możliwości wykorzystania technologii wytwarzania przyrostowego do produkcji spersonalizowanych doustnych postaci leku. Jak słusznie zauważyła wytwarzanie leków w skali przemysłowej, zgodne z podejściem

„jeden rozmiar dla wszystkich", nie sprawdza się w przypadku terapii chorób rzadkich oraz takich, gdzie wymagane jest podanie pacjentowi leku drogą alternatywną, w formie niedostępnej w lecznictwie lub w populacji pacjentów pediatrycznych oraz geriatrycznych. W przedstawionym przez Doktorantkę cyklu trzech publikacji opisany został proces optymalizacji parametrów dwóch technik druku 3D, bazujących na natryskiwaniu lepiszcza oraz osadzaniu topionego materiału, które wykorzystano do wytwarzania stałych doustnych postaci leku, takich jak tabletki i cienkie filmy polimerowe.

Podjęcie się tematyki tak istotnej, z punktu widzenia nowoczesnej technologii postaci leku, jest jak najbardziej uzasadnione. Bez wątpienia koncepcja zaplanowanych badań jest słuszna, a uzyskane wyniki stanowią istotny wkład w rozwój i wdrażanie technik wytwarzania addytywnego w obszarze farmacji.

Biorąc pod uwagę fakt, że tematyka prowadzonych przeze mnie badań również częściowo związana jest z drukiem i biodrukiem 3D, z przedstawioną mi do recenzji rozprawą zapoznałem się z największym zainteresowaniem, uwagą oraz przyjemnością.

## Ocena formalno-redakcyjna

W skład przedstawionej rozprawy doktorskiej wchodzą trzy publikacje oryginalne o łącznej wartości Impact Factor = 21,2 oraz punktacją MNiSW = 540, opublikowane w latach 2022-2024, w takich czasopismach, jak *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *Additive Manufacturing* oraz *International Journal of Pharmaceutics*. Prace są wieloautorskie, Doktorantka w każdej jest autorem pierwszym.

Oparcie rozprawy na załączonych publikacjach wpłynęło na jej objętość, a także sposób przedstawienia treści zawartych w opisie. Całość pracy pisemnej stanowi 169 stron, z czego oryginalny, niewchodzący w skład opublikowanych artykułów opis, stanowi 46 stron. Proporcja taka jest jak najbardziej zasadna, zważywszy na zawarcie wielu informacji, szczególnie o charakterze metodycznym, w załączonych publikacjach. Warto podkreślić, że przedstawiona rozprawa zwróciła moją uwagę na dbałość o szczegóły oraz dużą staranność, z jaką została przygotowania. Takie podejście, szczególnie u młodego naukowca, oceniam z pozycji recenzenta jako bardzo wartościowe i poniekąd stanowiące gwarancję rzetelności oraz jakości badań przedstawionych w rozprawie.

Układ jest typowy dla prac doktorskich. Rozdziały stanowią logiczną całość i obejmują kolejno: *Wykaz publikacji wchodzących w skład cyklu stanowiącego rozprawę doktorską, Aktywność naukowa i dorobek naukowy doktoranta, Streszczenie w języku polskim, Streszczenie w języku angielskim, Wykaz stosowanych skrótów, Przedmiot badań poruszany w cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską, Kopie publikacji wchodzących w skład cyklu, Oświadczenia współautorów.* Dodatkowo w skład rozdziału *Przedmiot badań poruszany w cyklu prac stanowiących rozprawę doktorską,* wchodzą następujące podrozdziały: *1. Wprowadzenie, 2. Założenia i cel pracy, 3. Technologie i metody analizy zastosowane w pracach wchodzących w skład cyklu, 4. Omówienie poszczególnych prac wchodzących w skład cyklu, 5. Wnioski, 6. Piśmiennictwo.*

Z informacji przedstawionych przez Doktorantkę oraz zawartych w oświadczeniach współautorów publikacji wynika, że rola Pani mgr Marty Kozakiewicz-Latały w tworzeniu koncepcji badań, projektowaniu eksperymentów, opracowywaniu metodologii, analizie wyników, formułowaniu wniosków, jak również przygotowaniu manuskryptów i odpowiedzi na recenzje była wiodąca.

Spis 60 pozycji piśmiennictwa został zaprezentowany zgodnie z kolejnością cytowania w tekście, obejmuje prace, które ukazały się w latach 1988-2023.

Strona formalna rozprawy doktorskiej nie budzi zastrzeżeń, układ jest przejrzysty, posiada odpowiednią strukturę. Praca jest napisana poprawnym językiem i w odpowiedniej formie.

## Ocena merytoryczna

Część opisową rozprawy rozpoczyna Wprowadzenie, z którego jednoznacznie płynącym wnioskiem jest to, że Doktorantka wykazuje doskonałą znajomość poruszanej tematyki. W sposób szczegółowy, a zarazem przystępny dla czytelnika opisała podstawy technik wytwarzania addytywnego, zastosowania biomedyczne oraz potencjał, jaki niesie druk 3D dla farmacji. W tej części Doktorantka przedstawiła również dane, jednoznacznie świadczące o intensywnym wzroście ilości publikacji naukowych w tym obszarze, na przestrzeni ostatnich lat. Oprócz przedstawienia technik wytwarzania addytywnego o potencjalnym zastosowaniu w technologii postaci leku Doktorantka szczegółowo opisała dwie, *Fused Deposition Modelling* oraz *Binder Jetting*, których optymalizacja stanowi podstawę badań realizowanych w ramach pracy doktorskiej. Doktorantka oprócz wskazania różnic oraz możliwości, jakie dają obie techniki, podkreśliła również ich

niedoskonałości, a zarazem wyzwania, jakim należy sprostać z technologicznego punktu widzenia. W przypadku techniki FDM jest to brak dostępnych na rynku filamentów otrzymanych z surowców o jakości farmaceutycznej z inkorporowanymi substancjami leczniczymi, przy czym jedną z technik wytwarzania takich filamentów jest ekstruzja topliwa (ang. *hot-melt extrusion*; HME). Należy w tym miejscu zauważyć, że optymalizacja procesu HME nastręcza problemów nawet przy produkcji filamentów o zastosowaniach pozafarmaceutycznych. Z kolei wprowadzenie leku, którego aktywność terapeutyczna, zawartość oraz stabilność powinny być zachowane po zakończonym procesie, jest kwestią znaczenie trudniejszą. Bez wątpienia wymaga od badacza uwzględnienia wielu zmiennych, bardzo dobrej znajomości procesów i przemian zachodzących pod wpływem temperatury, jak również doświadczenia w zakresie wykonywania eksperymentów bazujących na analizie termicznej oraz spektralnej.

W publikacji P1 *Binder jetting 3D printing of challenging medicines: From low dose tablets to hydrophobic molecules* celem przedstawionych badań była optymalizacja procesu wytwarzania przyrostowego metodą natryskiwania lepiszcza. Jak słusznie Doktorantka wskazała, dobór składu lepiszcza oraz zwilżalność złoża proszku to w przypadku metody *binder jetting* kluczowe aspekty technologiczne, wpływające na przebieg procesu, a ich nieprawidłowy dobór może istotnie negatywnie wpłynąć na jakość produktu końcowego. Do badań wstępnych oceny zwilżalności oraz przenikalności lepiszcza wytypowano siedem substancji aktywnych farmaceutycznie substancji oraz sześć substancji pomocniczych z grupy polimerów. Ostatecznie wytypowano dwie modelowe API, tj. chlorowodorek chinaprylu oraz klotrimazol. Interesującym rozwiązaniem było zastosowanie suszenia rozpyłowego do zamaskowania hydrofobowego charakteru klotrimazolu, celem poprawy zwilżalności podczas natryskiwania lepiszcza.

Z kolei, przedmiotem badań w publikacji P2 było zaprojektowanie i otrzymanie metodą FDM tabletek, zawierających hydrochlorotiazyd, API o wysokiej temperaturze topnienia, w kombinacji z dwoma polimerami, alkoholem poliwinylowym oraz octano-bursztynianem hydroksypropylometylocelulozy. Właściwości termiczne leku modelowego dostosowano do warunków panujących zarówno w procesie ekstruzji topliwej na etapie wytwarzania filamentu, jak również w warunkach druku tabletek. W tym celu wytworzono kokryształy hydrochlorotiazydu (HCT) z nikotynamidem (NIC). Przedmiotem oceny parametrów farmaceutycznych były różne postacie zawierające lek,

takie jak tabletki drukowane na bazie filamentu z PVA z sorbitolem (T-3DP-PVA-20SOR-HCT:NIC), kapsułki żelatynowe twarde zawierające proszek HCT, tabletki tradycyjne z kokryształem lub mieszaniną HCT i NIC oraz tabletki tradycyjne z HCT. W przypadku tej publikacji na szczególne uznanie zasługuje nie tylko ogólna koncepcja zaplanowanych badań, ale również sposób ich przeprowadzenia. Praca jest bardzo obszerna, ponieważ uwzględnia zastosowanie szeregu analiz na poziomie zarówno podstawowym (DSC, PXRD, TGA, FTIR), jak i oceny półproduktu w formie filamentu oraz produktu finalnego, w formie tabletki doustnej.

Cykl przedstawiony w ramach rozprawy doktorskiej kończy Publikacja P3 *PVA-based formulations as a design-technology platform for orally disintegrating film matrices.* Doktorantka przedstawiła w niej badania, których celem było wytworzenie metodą druku 3D ulegających rozpadowi w jamie ustnej filmów polimerowych na bazie alkoholu poliwinylowego (PVA) z inkorporowaną substancją modelową – haloperidolem (HAL) oraz ich charakterystyka. Właściwości filmów drukowanych były porównywane z filmami otrzymywanymi z zastosowaniem technologii wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika (SC), elektroprzędzenia (ES) i liofilizacji (LP). Doktorantka szczególną uwagę zwróciła na kwestie związane z bardzo niska rozpuszczalnością składnika aktywnego, wskazując na możliwość ich poprawy poprzez dodatek solubilizatorów w postaci słabych kwasów takich jak mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy i fumarowy. W przedstawionej pracy w przypadku wszystkich użytych technik wytwarzania zastosowano kwas mlekowy, każdorazowo uzyskując całkowitą solubilizację. Jak słusznie Doktorantka zauważyła w podsumowaniu wybór odpowiedniej technologii produkcji zależy od wielu czynników, w tym od pożądanych właściwości końcowych, czasu produkcji, kosztów, liczby etapów produkcji i dostępności odpowiedniego sprzętu.

Ponieważ przedstawione wyniki zostały już opublikowane, wiązało się to z koniecznością uzyskania pozytywnych opinii co najmniej dwóch recenzentów dla każdej z publikacji. Ja również bardzo wysoko oceniam wartość merytoryczną zarówno rozprawy doktorskiej, jak i wszystkich trzech prac. W obowiązku recenzenta leży jednak zwrócenie uwagi na pewne kwestie, które mogłyby być dodatkowo wyjaśnione i poruszone w rozprawie. Zaznaczam jednocześnie, że wynikają one głównie z mojej ciekawości względem omawianych zagadnień i nie wpływają na moją bardzo dobrą ocenę.

Po zapoznaniu się z wyżej wymienionymi publikacjami nasunęły mi się do wyjaśnienia poniższe kwestie:

- Jednym z etapów oceny tabletek w publikacji P1 jest ocena czasu rozpadu. Zgodnie z przedstawionymi informacjami czas rozpadu dla serii B, zawierającej hydrofilowy chlorowodorek chinaprylu wynosił 73 s, podczas gdy seria placebo charakteryzowała się znacznie krótszym czasem rozpadu (15 s). W jaki sposób można wyjaśnić tą różnicę?
- Również w publikacji P1 w przypadku chinaprylu po wytworzeniu tabletek zawartość API była ok. 8% niższa niż zaplanowana. Co może być tego przyczyną?
- W publikacji P2 moją uwagę zwróciła terminologia użyta w rozdziale 3.4.2. Odniosłem wrażenie pewnego braku precyzji np. w zdaniu: „The PXRD pattern of the cocrystal loaded filament displayed a broad 'halo' characteristic of amorphous solids with no sign of recrystallization". Czy w tym przypadku nadal możemy używać pojęcia *cocrystal loaded filament*?
- W publikacji P3 odchylenia standardowe w tabeli przedstawiającej wartości siły mukoadhezji są znacznie większe w przypadku formulacji otrzymywanych metodą *solvent casting* oraz liofilizacji. Co może być przyczyną?

**Ocena sylwetki Doktorantki**

Pomimo, że przedmiotem recenzji powinna być przede wszystkim rozprawa doktorska, nie sposób jednak nie odnieść się do wyrażenia opinii na temat sylwetki Doktorantki. Na podstawie przedstawionego dorobku naukowego oraz opisu dotychczasowej aktywności stwierdzam, że rozwój Doktorantki na obecnym etapie można określić jako imponujący. Obejmuje między innymi 6 publikacji dodatkowych o łącznej wartości Impact Factor = 19,500 oraz punktacji MNiSW = 815. Ponadto Doktorantka posiada bardzo szeroki warsztat badawczy, wiedzę i umiejętności praktyczne w zakresie posługiwania się takimi technikami analitycznymi, jak proszkowa dyfraktometria rentgenowska, spektroskopia w podczerwieni, analiza termiczna, wysokosprawna chromatografia cieczowa, mikroskopia hot-stage oraz technologie wytwarzania, takie jak ekstruzja topliwa, druk 3D, projektowanie wspomagane komputerowo, inżynieria i rozwój drukarek 3D, liofilizacja, elektroprzędzenie oraz suszenie rozpyłowe. Na uwagę zasługują również aktywności organizacyjne, takie

jak funkcja prezesa oddziału PTSF we Wrocławiu, przewodniczącej SKN Farmacji Przemysłowej. Ponadto Doktorantka odbyła cztery wizyty naukowe w ośrodkach zagranicznych, w tym dwie w ramach programu Erasmus+. Na uwagę zasługuje również pełnienie przez Doktorantkę funkcji kierownika w dwóch projektach finansowanych przez szeroka działalność popularyzująca naukę. Warto również podkreślić, że Doktorantka była laureatką licznych nagród będących uhonorowaniem działalności naukowej.

**Podsumowanie**

Podsumowując, stwierdzam, że Doktorantka w pełni zrealizowała założony program badań, a uzyskane wyniki zawierają wyraźne elementy nowości. Przedstawiona rozprawa doktorska mgr Marty Kozakiewicz-Latały wskazuje, że posiada ona odpowiednią wiedzę teoretyczną oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia projektów naukowych. Uzyskanie bardzo wartościowych wyników, o dużym znaczeniu dla rozwoju nauk farmaceutycznych, w tym technologii postaci leku oraz sformułowanie prawidłowych wniosków świadczą o właściwym przygotowaniu i gotowości Doktorantki do kontynuacji pracy badawczej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018, poz. 1668 z późn. zm.). Tym samym wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne UMW o dopuszczenie mgr Marty Kozakiewicz-Latały do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom naukowy rozprawy, oryginalność prowadzonych badań oraz istotny wkład w rozwój nauk medycznych, jak również wysoki poziom prac oryginalnych przedstawionych przez mgr Martę Kozakiewicz-Latałę, korzystając z przysługującego mi prawa, **wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne UMW o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.**

Podpisane elektronicznie przez
Tomasz Osmałek (Certyfikat
kwalifikowany) w dniu 2025-03-26.

/prof. dr hab. Tomasz Osmałek/