RN-BF 4100.9.2022
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RPW/540/22
RADY DYSCYPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNE
Podpis 02.04.2025

UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
Z ODDZIAŁEM MEDYCYNY LABORATORYJNEJ
Zakład Farmacji Stosowanej
Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok
Tel. (85) 748 56 17; Email. emilia.szymanska@umb.edu.pl

dr hab. n. farm. Emilia Szymańska

Białystok, 31.03.2025

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

pt.: *„Wykorzystanie technologii przyrostowych do wytwarzania doustnych postaci leku"*

wykonanej przez mgr Martę Marię Kozakiewicz-Latałę
w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
pod kierunkiem prof. dr hab. Bożeny Karolewicz

Przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe pt: *„Wykorzystanie technologii przyrostowych do wytwarzania doustnych postaci leku"* obejmuje cykl powiązanych tematycznie trzech prac oryginalnych opublikowanych w latach 2022-2024 w czasopismach: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Additive Manufacturing* i *International Journal of Pharmaceutics*. Czasopisma przypisane są przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego do dyscypliny nauk farmaceutycznych o sumarycznym wskaźniku IF 21,2, a liczba punktów ministerialnych MNiSW wynosi 400. Pani Marta Kozakiewicz-Latała jest pierwszym autorem wszystkich artykułów.

Myślą przewodnią doktoratu było opracowanie składu i technologii otrzymywania stałych postaci leku metodą ekstruzji topliwej oraz druku 3D. W pracy analizowano właściwości fizykochemiczne i mechaniczne zaprojektowanych formulacji, a także dostępność farmaceutyczną modelowych substancji leczniczych należących do różnych klas BCS. Mając na uwadze wysoki potencjał wykorzystania druku przestrzennego w farmacji i medycynie oraz nieustanny rozwój tej technologii m.in. do wytwarzania spersonalizowanych postaci leku, w tym form szybko rozpadających się czy o kontrolowanym uwalnianiu, tematykę

podjętej pracy uważam za aktualną, oryginalną i interesującą. Koncepcja badawcza wpisuje się w problematykę współczesnych wyzwań w zakresie technologii farmaceutycznej i indywidualizacji farmakoterapii i niesie ze sobą zarówno aspekty poznawacze, jak i praktyczne, o potencjale aplikacyjnym.

Pod względem edytorskim praca Pani mgr. farm. Marty Kozakiewicz-Latały została napisana i zredagowana starannie oraz stanowi logiczną całość. Zawiera wszystkie części formalne przewidziane dla prac doktorskich i spełnia wymogi formalne takiej rozprawy. Praca doktorska ma charakter broszury o klasycznym układzie, na który składają się streszczenia, krótki wstęp, opis metodyki badań, najważniejsze wyniki, wnioski i spis literatury. Tabele i ryciny zostały przygotowane w sposób staranny, są czytelne choć pojawiają się w nich zapożyczenia z języka angielskiego, które można było zastąpić polskim odpowiednikami.

We wstępie krótko przedstawiono rodzaje metod addytywnych oraz potencjał ich wykorzystania w technologii farmaceutycznej. W dalszej części Doktorantka charakteryzuje metodę natryskiwania lepiszcza oraz osadzania termoplastycznego materiału połączonej z techniką ekstruzją na gorąco, wykorzystane w dalszej części eksperymentalnej. Przedstawiony zestaw informacji jest zwięzły i ułatwia czytelnikowi zrozumienie założeń pracy oraz części doświadczalnej rozprawy. W części wprowadzającej zabrakło informacji, jakimi wymaganiami jakościowymi powinny charakteryzować się złoża proszku, lepiszcze oraz filamenty.

Założenia i cele badawcze zostały sformułowane w sposób czytelny i prawidłowo przedstawione w kontekście zagadnień omówionych we wstępie. Doktorantka dodatkowo wydzieliła cele cząstkowe, które obejmowały optymalizację składu i parametrów technologicznych analizowanych procesów, ocenę właściwości fizykochemicznych i farmaceutycznych postaci leku oraz opracowanie protokołów postępowania przy wybranych problemach technologicznych wynikających z ograniczonej zwilżalności proszków, obecności substancji wysokotopliwych czy trudności z zachowaniem jednorodności zawartości substancji leczniczej w formulacji.

Należy z uznaniem podkreślić szeroki warsztat narzędzi technologicznych i badawczych użytych przez Doktorantkę. W pracy, oprócz techniki druku 3D mgr Kozakiewicz-Latała wykazała się umiejętnością otrzymywania postaci leku metodą suszenia rozpyłowego, elektroprzędzenia, czy liofilizacji, które wykorzystała m.in. do modyfikacji właściwości kompozycji lub przygotowania formulacji odniesienia.

W dalszej części rozprawy Doktorantka omawia zawartość 3 publikacji stanowiących podstawę pracy. Kopie artykułów zostały dołączone do rozprawy.

W artykule oryginalnym P1 (*Eur. J Pharm. Biopharm.* 2022) oceniano przydatność sześciu rodzajów polimerów i siedmiu substancji aktywnych do otrzymania tabletek 3D techniką natryskiwania lepiszcza. W oparciu o obszerne prace wstępne wytypowano skład lepiszcza (zawierającego mieszaninę wodno-etanolową poliwinylopirolidonu, laurylosiarczanu sodu i polisorbatu 20) oraz złoża (będącego połączeniem celulozy mikrokrystalicznej i poliwinylopirolidonu). Dalsze prace optymalizacyjne prowadzono dwutorowo: w kierunku otrzymania tabletek doustnych z chlorowodorkiem chinaprylu oraz tabletek dopochwowych z klotrimazolem. W celu poprawy zwilżalności kryształów klotrimazolu, technologię druku tabletek poprzedzono etapem suszenia rozpyłowego substancji leczniczej z poliwinylopirolidonem lub mieszaniną laktozy/polisorbatu 20. Użyty w pkt 4.1 termin „*formy ulegające rozpadowi w jamie ustnej*" do opisania rozwijanych przez Doktorantkę postaci leku traktuję jako niezamierzoną pomyłkę pisarską. Efektem prac było otrzymanie formulacji charakteryzujących się stosunkowo krótkim czasem rozpadu, wysoką porowatością oraz jednorodnością rozproszenia substancji aktywnej w matrycy tabletki. W badaniu dostępności farmaceutycznej w warunkach non sink wykazano obecność ponad 80% dawki leku po ok. 30 min testu. Doktorantka w pracy podkreśla znaczenie rodzaju lepiszcza, składu i właściwości złoża jako czynników kluczowych przy projektowaniu postaci 3D techniką natryskiwania lepiszcza.

W kolejnym artykule P2 (*Addit. Manuf.* 2022), badania mgr Kozakiewicz-Latały koncentrują się na ocenie przydatności technologii osadzania termoplastycznego materiału do otrzymywania tabletek z hydrochlorotiazydem jako modelowej substancji z IV klasy BCS. Filamenty wykorzystane do procesu druku 3D przygotowano metodą ekstruzji na gorąco. Doktorantka uzasadnia celowość zastosowania substancji pomocniczych, t.j. alkoholu poliwinylowego, octanobursztynianu hydroksypropylometylocelulozy, sorbitolu oraz cytrynianu trietylu oraz ich wpływ na właściwości fizykochemiczne modelowej substancji leczniczej. Uwagę zwraca szczegółowe omówienie problemów technologicznych wraz ze wskazaniem propozycji ich rozwiązania, które ostatecznie prowadzą Doktorantkę do uzyskania filamentów o pożądanych właściwościach mechanicznych, umożliwiających otrzymanie tabletki 3D. Doktorantka wykazała m.in., że zoptymalizowana formulacja zawierająca w składzie alkohol poliwinylowy oraz sorbitol charakteryzowała się istotnie

szybszym profilem uwalniania hydrochlorotiazydu (80% dawki obserwowano po 90 min badania) w porównaniu do badań kontrolnych wykonanych dla kapsułek twardych oraz tabletek otrzymanych metodą tabletkowania bezpośredniego.

W badaniach opisanych w publikacji P3 (*Int. J. Pharm.* 2024) mgr farm. Kozakiewicz-Latała na zasadzie porównania charakteryzuje formulacje z haloperidolem otrzymane metodą druku 3D, liofilizacji, elektroprzędzenia oraz wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika. W pracy dążono do otrzymania form szybkorozpadających się w jamie ustnej z wykorzystaniem alkoholu poliwinylowego, kwasu mlekowego oraz sorbitolu jako substancji pomocniczych. Badania wykazały, tabletki otrzymane metodą osadzania termoplastycznego materiału w połączeniu z ekstruzją na gorąco charakteryzowały się porowatą strukturą oraz jednorodnością rozproszenia substancji leczniczej w matrycy tabletki. Niemniej, z uwagi na długi czas rozpadu i profil uwalniania substancji leczniczej (50% procent dawki obserwowano po ok. 25 min testu), tabletki 3D ostatecznie nie wykazały cech formy szybko rozpadającej się w jamie ustnej. Pośród badanych, jedynie postać otrzymana metodą elektroprzędzenia charakteryzowała się właściwościami pożądanymi dla formy ODT.

Poprawność merytoryczna i oryginalny charakter badań zostały ocenione przez recenzentów powołanych przez redakcje czasopism. Niemniej, do dyskusji chciałabym przedstawić następujące zagadnienia:

1. W pracy zabrakło informacji o wydajności analizowanych procesów 3D. W publikacji P3 Doktorantka wspomina jedynie, że proces otrzymywania tabletek 3D jest krótszy w porównaniu m.in. do liofilizacji czy elektroprzędzenia, nie doprecyzowuje jednak jaką ilość tabletek otrzymano w serii. Proszę o przedstawienie krótkiej charakterystyki obu analizowanych metod druku 3D.

2. We wstępie Doktorantka wskazuje rejestrację pierwszego preparatu Spiritam® w formie tabletki 3D jako momentu przełomowego w wykorzystaniu druku przestrzennego w produkcji farmaceutycznej. Czy od tamtego czasu na rynku farmaceutycznym pojawiły się inne rozwiązania 3D?

3. Czy analizowano trwałość otrzymanych form farmaceutycznych?

Powyższe uwagi oraz pytania merytoryczne nie obniżają wartości naukowej recenzowanej pracy. Świadczą jedynie o tym, że praca ma istotny walor poznawczy i praktyczny, a otrzymane wyniki stanowią zachętę do stawiania nowych pytań.

Podsumowując, uważam że mgr farm. Marta Kozakiewicz-Latała wykonała i przedstawiła wartościowe wyniki prac badawczych dotyczące wykorzystania technologii przyrostowych do otrzymania stałych postaci leku. Dane zaprezentowane są w sposób przejrzysty i dowodzą, że Doktorantka potrafi planować i wykonać badania eksperymentalne, interpretować uzyskane dane, poprawnie formułować wnioski, a wyniki opublikować jako zwartą i kompletną całość w uznanych czasopismach naukowych. Ponadto w oparciu o dołączone do rozprawy oświadczenia współautorów publikacji wynika, że mgr farm. Kozakiewicz-Latała była główną badaczką, która opracowała koncepcję doświadczeń, wykonała większą część eksperymentów oraz przygotowała manuskrypty publikacji.

Tym samym mogę stwierdzić, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska, autorstwa mgr farm. Marty Kozakiewicz-Latały spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 t.j.). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie rozprawy mgr Marty Kozakiewicz-Latały do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora. Jednocześnie z uwagi no nowatorski kierunek badań składam formalny wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej.

dr hab. n. farm. Emilia Szymańska

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Zakład Farmacji Stosowanej
dr hab. n. farm. Emilia Szymańska