Zakład Farmacji Stosowanej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
ul. Mickiewicza 2c, 15-222 Białystok
tel.: 85-748-56-15; fax.: 85-748-56-16
e-mail: katarzyna.winnicka@umb.edu.pl

Białystok, 15 grudnia 2021 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej

pt. „*Aspekty technologiczne wytwarzania lamelek z arypiprazolem oraz ocena ich jakości*"

mgr Eweliny Łyszczarz

wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. farm. Renaty Jachowicz
w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku i Biofarmacji Uniwersytetu Jagiellońskiego

Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się wzmożoną tendencję do tworzenia łatwych w użyciu i przyjaznych pacjentowi postaci leku. Innowacyjnym podejściem jest wytwarzanie form orodyspersyjnych, które po umieszczeniu w jamie ustnej ulegają szybkiemu rozpadowi w ślinie. Postacie leku ulegające rozpadowi w jamie ustnej mogą być bezpiecznie podawane dzieciom i osobom starszym, ale też wszystkim pacjentom, którzy mogą mieć trudności z połknięciem tradycyjnych tabletek czy kapsułek. Formy te są też polecane u pacjentów leczonych psychiatrycznie, którzy często udają/symulują, że przyjmują tabletkę. Alternatywą dla pierwszych wprowadzonych na rynek farmaceutyczny – tabletek orodyspersyjnych i liofilizatów doustnych są lamelki – cienkie polimerowe filmy, które po umieszczeniu na języku szybko rozpuszczają się lub rozpadają na małe fragmenty, nie stwarzając tym samym ryzyka zakrztuszenia. Lamelki wytwarzane są metodą wylewania i odparowania rozpuszczalnika, metodą ekstruzji, ale także z wykorzystaniem nowoczesnych technologii, jak elektroprzędzenie czy druk 3D.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska wpisuje się w niezwykle aktualny nurt badań w zakresie udoskonalania stałych doustnych postaci leku oraz optymalizacji metod ich wytwarzania. Postawione przez Doktorantkę w rozprawie hipotezy badawcze z uzasadnieniem wyboru podjętej tematyki nie budzą zastrzeżeń. Autorka stawia sobie za cel dokonanie oceny wpływu parametrów metod sporządzania oraz wpływu różnych polimerów błonotwórczych na jakość farmaceutyczną lamelek z arypiprazolem – lekiem przeciwpsychotycznym stosowanym m.in. w leczeniu schizofrenii, zaburzeń urojeniowych, depresji, czy drażliwości związanej z autyzmem u dzieci i osób dorosłych. Jasno sprecyzowane szczegółowe cele badawcze obejmowały: ocenę właściwości fizykochemicznych arypiprazolu; ocenę przydatności wybranych polimerów (PVA, Kollicoat IR, Kollicoat Protect) do sporządzania lamelek trzema metodami (metodą wylewania i odparowania rozpuszczalnika, elektroprzędzenia i druku 3D); opracowanie optymalnego składu dwuskładnikowych stałych rozproszeń arypiprazolu; opracowanie technologii wytwarzania lamelek placebo oraz zawierających arypiprazol lub jego stałe rozproszenia oraz ocenę właściwości farmaceutycznych i stabilności zaprojektowanych lamelek.

Struktura rozprawy

Rozprawa doktorska mgr farm. Eweliny Łyszczarz wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. n. farm. Renaty Jachowicz stanowi zwarte opracowanie o klasycznym układzie liczące 176 stron, do którego dołączono cykl publikacji bezpośrednio związanych z tematyką rozprawy (4 prace eksperymentalne i 2 prace poglądowe). Obejmuje dorobek publikacyjny Autorki, streszczenie, streszczenie w języku angielskim, wykaz skrótów i symboli oraz osiem rozdziałów: wstęp, cel i założenia pracy, metody badań, wyniki badań, omówienie i dyskusję wyników, wnioski, piśmiennictwo oraz spis tabel i rycin.

W obszernej (37-stronicowej) części teoretycznej Autorka szczegółowo przedstawiła zagadnienia wprowadzające czytelnika w tematykę prac nad rozwojem pediatrycznych i geriatrycznych postaci leku, opisała lamelki - scharakteryzowała składniki oraz metody wytwarzania i oceny jakości tej postaci leku. Opisane zagadnienia stanowią cenne źródło informacji, prawidłowo udokumentowane aktualnymi danymi z piśmiennictwa. Podkreślić należy, że cytowane piśmiennictwo jest aktualne, w większości pochodzi sprzed 5-10 lat. Na uwagę zasługuje też dopracowana szata graficzna, starannie przygotowane ryciny i tabele, które ułatwiają lekturę dysertacji.

W rozdziale „Cel i założenia pracy" Doktorantka w klarowny sposób sprecyzowała założenia prac badawczych, sformułowała szczegółowe cele badawcze oraz wyodrębniła technologiczny i analityczny etap zaplanowanych badań.

Rozdział „Metody badań" bardzo starannie i szczegółowo przedstawia metodykę wykorzystaną do realizacji zaplanowanych doświadczeń. Warto nadmienić, że część badań przeprowadzona została we współpracy z dr inż. Tomaszem Majką z Wydziału Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej oraz z dr Justyną Hofmanovą z *Universytetu Birmingham*. Na podkreślenie zasługuje też kreatywność Autorki - samodzielne zaprojektowanie i sporządzenie metodą druku przestrzennego specjalnych wzorników do wycinania filmów oraz uchwytów do badania czasu rozpadu. W celu zrealizowania postawionych celów badawczych Autorka wykorzystała szereg różnorodnych, wysoce specjalistycznych technik, począwszy od nowoczesnych metod otrzymywania lamelek, jak elektroprzędzenie czy metoda druku przestrzennego FDM poprzez metody analityczne służące ocenie jakości wytworzonych postaci leku, takich jak np. różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC), badania rentgenograficzne, badania dynamicznego rozproszenia światła, skaningowa mikroskopia elektronowa czy nowatorskie w farmacji - badania trybologiczne i chropowatości powierzchni. Efektem przeprowadzonych przez Doktorantkę badań było uzyskanie bardzo wielu wyników. Należy podkreślić, że otrzymane dane zostały starannie opracowane i przedstawione za pomocą 43 rycin oraz 11 tabel. W rozdziale „Omówienie i dyskusja wyników" Autorka w klarowny sposób interpretuje i analizuje otrzymane wyniki w odniesieniu do założeń pracy i odpowiednich danych literaturowych. Wnioski sformułowane przez Doktorantkę poparte są uzyskanymi wynikami. Praca jest napisana i zredagowana bardzo starannie oraz stanowi logiczną całość. Autorka wykazała, że spośród analizowanych polimerów (poloxamer 407, Kollidon VA64, mannitol, makrogol 6000, Soluplus), najlepszymi właściwościami charakteryzował się poloksamer i ten polimer wytypowano do tworzenia stałych rozproszeń w celu poprawy rozpuszczalności arypiprazolu. W pracy przedstawiono optymalizację składu lamelek oraz procesu otrzymywania lamelek trzema metodami. W przypadku metody wylewania największą przydatnością charakteryzował się PVA z dodatkiem plastyfikatora - glicerolu w ilości 15%, a optymalnymi właściwościami spośród wszystkich lamelek otrzymanych przez wylewanie okazały się formulacje zawierające lek w postaci stałego rozproszenia. Lamelki wykonane metodą elektroprzędzenia posiadały wyjątkowo krótki czas rozpadu (ok. 1 sekundy) oraz charakteryzowały się korzystnym profilem uwalniania arypiprazolu. Zaobserwowano, że w przypadku zastosowania metody druku 3D sporządzone filmy posiadały podobne właściwości mechaniczne, jak otrzymane przez

wylewanie, jednak czas rozpadu był ponad dwukrotnie dłuższy. Wszystkie zaproponowane metody okazały się przydatne do sporządzania lamelek z wykorzystaniem PVA jako polimeru błonotwórczego.

Praca doktorska mgr Eweliny Łyszczarz stanowi przemyślane rozwiązanie szeregu problemów naukowych opartych o prawidłowo postawione hipotezy i cele badawcze. Wszystkie zadania zostały właściwie zaplanowane i zrealizowane, zarówno charakterystyka fizykochemiczna arypiprazolu, jak również optymalizacja składu i opracowanie metodologii oceny jakości lamelek otrzymanych trzema sposobami. Podkreślić należy, że zaplanowane badania wymagały indywidualnego opracowania procedur analitycznych uwzględniających specyfikę zaprojektowanych postaci leku. Warsztat laboratoryjny p. mgr E. Łyszczarz stanowią bez wątpienia nowoczesne i trudne techniki badawcze.

W toku obrony pracy, do dyskusji chciałabym zaproponować następujące zagadnienia:

1. Jakim smakiem charakteryzuje się arypiprazol? Czy – z uwagi na wykorzystanie stałych rozproszeń poprawiających rozpuszczalność arypiprazolu (ok. 400-krotnie) – nie istnieje ryzyko pogorszenia smaku zaprojektowanych z ich wykorzystaniem formulacji lamelek?
2. Jako plastyfikator zastosowano glicerol. Czy w trakcie badań nad optymalizacją składu lamelek podejmowane były próby wykorzystania też innych plastyfikatorów?

Bardzo wysoko oceniam rangę i znaczenie bez wątpienia wielokierunkowych badań podjętych w zespole badawczym Pani prof. dr hab. Renaty Jachowicz przedstawionych przez mgr Ewelinę Łyszczarz. Lektura rozprawy uprawnia mnie do stwierdzenia, że Doktorantka wykazała się zdolnością w opanowaniu nowatorskich technik badawczych. Przeprowadzone przez Doktorantkę badania wpisują się w problematykę aktualnych wyzwań nowoczesnej technologii farmaceutycznej. Docenić należy również wysoką sprawność warsztatową Doktorantki, umiejętność pogłębionej interpretacji i dyskusji wyników oraz korzystania z literatury naukowej stanowiącej przedmiot pracy. Moją uwagę skupiły również przygotowane z rzadko spotykaną pieczołowitością ryciny i tabele, które obrazują bardzo duży wkład pracy wykonanej w celu uzyskania tak wielu wyników badań. Zaprezentowane w rozprawie doktorskiej wyniki niosą ze sobą zarówno walory naukowo-poznawcze, jak i praktyczne – o dużym znaczeniu aplikacyjnym.

Chciałabym również podkreślić znaczący dorobek naukowy mgr Eweliny Łyszczarz obejmujący sześć publikacji w czasopismach posiadających współczynnik oddziaływania (o łącznym współczynniku *IF* = 23,894; pkt. MNiSW=353), 6 doniesień zjazdowych, w tym dwie prezentacje ustne w języku angielskim oraz dwie prace przeglądowe opublikowane w „*Farmacji Polskiej*." Publikacje oryginalne związane bezpośrednio z tematyką rozprawy zostały opublikowane w wysoko punktowanych czasopismach, takich jak: *European Journal of Pharmaceutical Sciences* (1 praca), *International Journal of Pharmaceutics* (2 prace), *Pharmaceutics* (1 praca) – łączna punktacja *IF* wspomnianych prac wynosi 19,831.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Eweliny Łyszczarz stanowi oryginalne i wartościowe - zarówno z naukowego, jak i aplikacyjnego punktu widzenia - opracowanie naukowe. Praca spełnia wymogi formalne i warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (*Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.*) i na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki farmaceutyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego z wnioskiem o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr Eweliny Łyszczarz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy, wysoko oceniając znaczenie podjętej tematyki oraz nowoczesną metodykę wpływającą na jakość przeprowadzonych badań.

Białystok, 15.XII.2021 r.

KIEROWNIK
Zakładu Farmacji Stosowanej
prof. dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka