

Prof. dr hab. Janina LULEK  
Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

## **OCENA**

### **rozprawy doktorskiej mgr Eweliny ŁYSZCZARZ *Aspekty technologiczne wytwarzania lametek z aripiprazolem oraz ocena ich jakości***

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została przygotowana zgodnie z obowiązującymi wymaganiami ustawowymi przez mgr Ewelinę ŁYSZCZARZ z d. MAŚLAK, pod kierunkiem prof. dr hab. Renaty JACHOWICZ (promotor) w Katedrze Technologii Postaci Leku i Biofarmacji Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

#### **Trafność podjętej problematyki badawczej i jej oryginalność**

Wybór odpowiedniej drogi podania i postaci leku dostosowanych do wieku i stanu pacjenta, a także łatwość w aplikacji indywidualnej dawki to istotne czynniki wpływające na efektywność farmakoterapii. Spośród ponad stu możliwych dróg podania wymienionych przez FDA (2017), ciągle preferowaną przez pacjentów pozostaje droga doustna, a tabletki i kapsułki niezmiennie należą do postaci farmaceutycznych najchętniej akceptowanych. Pomimo wielu zalet obu wymienionych form, ich połykanie oraz zapewnienie właściwej jednostkowej dawki terapeutycznej mogą stanowić problem, szczególnie w przypadku pacjentów pediatrycznych i geriatrycznych. Stąd też, w ostatnich dekadach niezwykle cenną alternatywą okazało się wprowadzenie na rynek farmaceutyczny nowych doustnych form leku szybko rozpadających się w jamie ustnej. Zaliczyć do nich można opisane m.in. w Ph.Eur.: tabletki ODT, liofilizaty doustne oraz lamelki rozpadające się w jamie ustnej (ODF). Te ostatnie to jedno lub kilkuwarstwowe płatki (filmy) polimerowe, o grubości od kilkunastu do około stu  $\mu\text{m}$  i powierzchni nie przekraczającej 10  $\text{cm}^2$ . Na ogół zakłada się, że czas rozpadu/rozpraszania filmu ODF w jamie ustnej nie powinien przekraczać 30s. Jednak, ze względu na brak zaleceń farmakopealnych dotyczących max. akceptowanego czasu rozkładu/rozproszenia filmów ODF, często jako kryterium akceptowalności uznaje się określony w Ph. Eur. max. czas rozpadu dla tabletek ODT, wynoszący  $\leq 3$  min.

Ze względu na łatwość podania oraz możliwą indywidualizację dawkowania, filmy ODF w pełni spełniają kryteria postaci leku skoncentrowanej na pacjencie (*patient-centric drug product design*) znacząco wpływając na przestrzeganie zaleceń terapeutycznych. Mając na uwadze kolejne wytyczne EMA i WHO, dotyczące leków pediatrycznych i geriatrycznych, w

ostatnim czasie można zauważyć wyraźny wzrost zainteresowania rynku farmaceutycznego rozwojem lamelek. Świadczy o tym zarówno rosnąca liczba opatentowanych technologii wytwarzania jak i zarejestrowanych produktów leczniczych w postaci filmów ODF, zawierających substancje aktywne przynależne do różnych grup ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system*).

Pomimo, że od pojawienia się na rynku pierwszego preparatu minęło ponad dwadzieścia lat i potencjalne zalety filmów ODF w farmakoterapii zostały dobrze poznane, to nad wyjaśnieniem złożonych zależności pomiędzy składem jakościowym i ilościowym, zastosowaną technologią wytwarzania a charakterystyką fizykochemiczną, stabilnością oraz dostępnością farmaceutyczną i biologiczną lamelek pracuje obecnie wiele interdyscyplinarnych grup badawczych. Ciągłe też stanowi wyzwanie opracowanie receptury i technologii sporządzania lamelek charakteryzujących się odpowiednią wytrzymałością mechaniczną, czy jednolitością masy oraz jednolitością zawartości substancji aktywnej, szczególnie w przypadku trudno rozpuszczalnych API.

W tym kontekście, zaproponowany przez Doktorantkę obszar badawczy można uznać za w pełni uzasadniony i bardzo interesujący zarówno pod względem poznawczym jak i aplikacyjnym. Mała ilość dostępnych danych na temat przydatności innowacyjnych technik elektroprzędzenia i druku przestrzennego do wytwarzania nowoczesnej postaci farmaceutycznej jaką stanowią filmy ODF, świadczy o oryginalności podjętej tematyki badawczej, która moim zdaniem również doskonale wpisuje się we współczesną strategię rozwoju badań naukowych.

### **Ogólna charakterystyka rozprawy**

Przedstawiona do oceny rozprawa została przygotowana w formie pisemnej (monografii) w układzie tradycyjnym. Liczący 176 stron maszynopis zawiera wszystkie wymagane rozdziały, tj.: *Wstęp, Cel i założenia pracy, Metody badań, Wyniki badań, Omówienie i dyskusja wyników, Wnioski, Piśmiennictwo oraz Spis tabel i rycin*. Dodatkowo, bezpośrednio po *Spisie treści* zaprezentowany został *Dorobek publikacyjny* wraz z informacją na temat źródeł finansowania badań oraz analizą bibliometryczną imponującego dorobku naukowego Doktorantki, *Streszczenie* w j. polskim i angielskim a także *Wykaz skrótów i symboli*, bardzo przydatny podczas czytania dysertacji.

Mając na uwadze znaczącą liczbę prezentowanych przez Doktorantkę metod i rezultatów badań, przedstawienie wyników łącznie z ich omówieniem i dyskusją w jednym rozdziale z pewnością ułatwiłoby lekturę tej wielowątkowej pracy, szczególnie biorąc pod uwagę fakt, że

w rozdziale *Wyniki badań* Autorka nie ograniczyła się do „suchego” umieszczenia tabel i rycin, ale każdorazowo dokonała krótkiej ich interpretacji.

Część teoretyczna i doświadczalna pracy udokumentowane zostały starannie opracowanymi i przejrzystymi tabelami (27) oraz rycinami (55), w zdecydowanej większości zawierającymi oczekiwane przez czytelnika dane i informacje.

Pewnym ewenementem, z którym nie miałam okazji spotkać się recenzując tradycyjne dysertacje, było włączenie do egzemplarza pracy (poza właściwą rozprawą) odbitek 6 publikacji związanych bezpośrednio z tematyką rozprawy. Stanowiło to dla mnie pewien dylemat, gdyż trudno mi było podjąć decyzję, czy przygotowywana ocena ma dotyczyć jedynie samej dysertacji, czy również dodatkowych treści zawartych w dołączonych materiałach.

Oceniana praca w aspekcie redakcyjnym jest poprawnie przygotowana, a na uwagę zasługuje bardzo staranna jej edycja.

Niestety, Autorce nie udało się jednak uniknąć pewnych drobnych uchybień i chochlików drukarskich. Zaliczyć do nich można m.in. brak znaczników na osi rzędnych (ryc. 19); brak informacji o typie widma w podpisie ryc. 8; niepoprawny tytuł rozdziału 3.1.4 (powinien raczej brzmieć *Badania skaningową kolorymetrią różnicową*, a nie jak pisze Autorka *Badania skaningowej kolorymetrii różnicowej*); w wykazie piśmiennictwa - nieuzasadnione powtórzenie nazwy FP XII (poz. 56); brak tytułu czasopisma (poz. 123); niedokończony tytuł artykułu (poz. 140); niepoprawna nazwa czasopisma (poz. 144 i 225); brak informacji o dacie wejścia w przypadku cytowania źródeł internetowych (poz. 61, 205 i 234), co jest zazwyczaj praktykowane, szczególnie w publikacjach o charakterze naukowym.

### **Ocena wiedzy Doktorantki w dyscyplinie nauki farmaceutyczne w obszarze tematyki rozprawy**

Zasadność podjęcia zaplanowanych badań mających generalnie na celu *Opracowanie i optymalizację składu oraz procesu wytwarzania lamelek z arypiprazolem oraz ocenę ich jakości* a także uzasadnienie realizacji siedmiu szczegółowych celów badawczych obejmujących dwa główne powiązane ze sobą wątki (technologiczny i analityczny) , w zdecydowanej większości zostały w przekonujący sposób potwierdzone w liczącym 38 stron *Wstępie*, czyli w tzw. części „teoretycznej”, pracy. Umieszczony na początku *Wstępu* szczegółowy i interesujący opis strategii rozwoju leków pediatrycznych i geriatrycznych wraz z omówieniem czynników wpływających na skuteczność farmakoterapii skutecznie przekona każdego czytelnika o słuszności wyboru tematyki badawczej, nie tylko ze względu na jej aspekt naukowy, ale i aplikacyjny.

O starannym przeglądzie i głębokiej analizie piśmiennictwa, a także posiadaniu przez Autorkę umiejętności syntezy informacji źródłowych świadczy przedstawione na kolejnych stronach maszynopisu interesujące i zwięzłe kompendium aktualnego stanu wiedzy w zakresie charakterystyki filmów ODF oraz klasycznych i innowacyjnych technologii wykorzystywanych w procesie ich wytwarzania. Moje szczególne zainteresowanie wzbudził 9 stronicowy fragment wstępu dostarczający cennych informacji na temat innowacyjnych w technologii farmaceutycznej metod wytwarzania filmów ODF techniką elektroprzędzenia oraz różnymi technikami druku 2D i przestrzennego. Moim zdaniem zamieszczone w nim tabele i ryciny mogą posłużyć jako wartościowe pomoce dydaktyczne.

Na specjalną uwagę zasługuje również ostatni podrozdział wstępu, który poświęcony został zagadnieniom związanym z oceną jakości filmów ODT. Dostarcza on wiele istotnych informacji na temat cech charakteryzujących idealny film oraz atrybutów jakościowych lametek wymagających kontroli. Pewien niedosyt w czasie lektury całego wstępu wzbudził we mnie jedynie brak odnośników do piśmiennictwa w tabeli 8. Ich umieszczenie w tabeli, a nie tylko w tekście z pewnością ułatwiłoby szybkie dotarcie do publikacji szczegółowo opisujących metody współcześnie wykorzystywane w badaniach czasu rozpadu filmów ODT. Byłoby to niezmiernie przydatne, ze względu m.in. na brak informacji w tym względzie praktycznie we wszystkich dostępnych farmakopeach.

**Podsumowując** omówienie tej części dysertacji, z całym przekonaniem mogę stwierdzić, że Doktorantka wykazała się bardzo dobrą znajomością zagadnień związanych z przedmiotem badań oraz umiejętnością prawidłowego wyboru i wykorzystania dostępnych danych źródłowych. Na podkreślenie zasługuje fakt, że przegląd piśmiennictwa w zasadniczej części zawiera najnowsze dane pochodzące z renomowanych czasopism ujętych w Science Citation Index (ok.90% z 234 cytowanych pozycji zostało opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat, aż ok. 50% w ostatnim pięcioleciu). Stanowi to rękojmię wysokiego poziomu merytorycznego informacji zawartych w omawianej części dysertacji. Pragnę zwrócić uwagę, że cytowanie kilkunastu źródeł pochodzących z wcześniejszych lat było w pełni uzasadnione z merytorycznego punktu widzenia.

### **Rozwiązania problemu naukowego z uwzględnieniem doboru materiału i metodyki badań oraz umiejętności interpretacji wyników**

Zrealizowanie opisanego wcześniej celu głównego oraz licznych zadań badawczych z pogranicza technologii i analityki było dla Doktorantki prawdopodobnie nie lada wyzwaniem. Jednak, mając niewątpliwą przywilej wykonywania części eksperymentalnej

pracy w jednych z najlepiej wyposażonych laboratoriów technologicznych w Polsce pod kierunkiem profesor Renaty JACHOWICZ, niekwestionowanego autorytetu w obszarze technologii farmaceutycznej, mając prawdopodobnie dostęp do unikatowej aparatury analitycznej macierzystego Uniwersytetu, Doktorantka mogła sobie pozwolić na realizację ambitnego celu badań. Oznaczało to jednak konieczność znacznego poszerzenia lub wręcz zdobycia od podstaw pewnych obszarów wiedzy i umiejętności z zakresu m.in. fizykochemii polimerów, mechaniki i wytrzymałości materiałów, trybologii, innowacyjnych w technologii farmaceutycznej metod wytwarzania postaci leku, (elektroprzędzenie i druk przestrzenny), wielu mniej lub bardziej zaawansowanych technik analitycznych (HPLC, DSC, XRD, SEM, DLS oraz kilku innych). Z dużym uznaniem muszę przyznać, że Doktorantka doskonale poradziła sobie z tymi niełatwymi wyzwaniami zarówno w wątku technologicznym, jak i analitycznym rozprawy.

Pierwszy z nich, w etapie preformulacyjnym obejmował określenie optymalnego składu jakościowego stałych rozproszeń arypiprazolu, modelowego API z II klasy BCS z wybranymi polimerami sporządzanymi metodą mielenia, natomiast w etapie formulacyjnym opracowanie i optymalizację procesu wytwarzania filmów ODF placebo lub z API przy wykorzystaniu trzech różnych metod ich sporządzania.

W optymalizacji składu lamelek uwzględniono trzy polimery błonotwórcze, tj. Kollicoat® IR, Kollicoat® Protect i alkohol poliwinylowy (PVA), a także glicerol pełniący rolę plastyfikatora (metoda wylewania) lub jedynie PVA (elektroprzędzenie i druk 3D). Na podstawie oceny właściwości opracowanych wstępnie stałych rozproszeń, w recepturze filmów z API uwzględniono zarówno krystaliczną formę substancji aktywnej jak i jej stałe rozproszenie z ze wstępnie wybranym polimerem.

Na uwagę zasługuje bardzo trafny dobór ocenianych metod wytwarzania filmów. Pierwsza, klasyczna metoda wylewania z odparowaniem rozpuszczalnika jako najprostsza, najczęściej stosowana a tym samym najlepiej poznana, pozwoliła na wstępną selekcję i wybór najkorzystniejszych składników opracowywanych filmów ODF. Z kolei ocena innowacyjnych w obszarze technologii farmaceutyków metod elektroprzędzenia i druku 3D dostarczyła nowej wiedzy zarówno w aspekcie naukowym jak i aplikacyjnym.

Trafnym i uzasadnionym wydaje się być wybranie jako substancji modelowej arypiprazolu zarówno ze względu na jego trudną rozpuszczalność skutkującą problemami z opracowaniem postaci doustnej o akceptowalnej biodostępności jak i z brakiem na rynku postaci farmaceutycznej umożliwiającej stosowanie tego leku w spersonalizowanej terapii zaburzeń psychicznych u pacjentów pediatrycznych i geriatrycznych.

Niestety, w żadnym miejscu dysertacji nie znalazłam odpowiedzi na pytanie, czym kierowała się Doktorantka wybierając z szerokiej gamy dostępnych polimerów błonotwórczych obok PVA jeszcze dwa nieznacznie różniące się budową, tj. kopolimer alkoholu poliwinylowego i glikolu polioksyetylenowego (Kollicoat® IR) oraz kopolimer alkoholu poliwinylowego i glikolu polioksyetylenowego z dodatkiem alkoholu poliwinylowego (Kollicoat® Protect)?

Realizacja drugiego, niezwykle ważnego, analitycznego wątku badań preformulacyjnych dostarczyła istotnych informacji na temat charakterystyki API, polimerów błonotwórczych i stałego rozproszenia API z wybranym wstępnie nośnikiem. Natomiast wykorzystanie szerokiej gamy technik analitycznych i pomiarowych w fazie rozwoju formulacji (m.in. ocena wybranych atrybutów jakościowych, w tym wytrzymałości mechanicznej, dostępności farmaceutycznej a także stabilności opracowanych lamelek) umożliwiło Doktorantce uzyskanie wyników, których prawidłowa interpretacja pozwoliła na wykazanie, że:

- najlepszymi właściwościami spośród wszystkich filmów wytworzonych metodą wylewania charakteryzują się filmy zawierające PVA (polimer błonotwórczy), 15% glicerol (plastyfikator) oraz stałe rozproszenie API-Poloxamer 407 (1:1 jako układ zwiększający szybkość rozpuszczania trudno rozpuszczalnego API)
- filmy oparte na PVA sporządzone metodą elektroprzędzenia wykazują dobre właściwości mechaniczne oraz charakteryzują się b. krótkim czasem rozpadu a częściowa amorfizacja API w trakcie elektroprzędzenia włókien polimerowych w widoczny sposób poprawia jego dostępność farmaceutyczną
- filmy oparte na PVA sporządzone techniką druku 3D wykazują wprawdzie dobre właściwości mechaniczne a amorfizacja API w trakcie ich wydruku podobnie jak w/w przypadku również wpływa korzystnie na profil uwalniania leku z formulacji, ale niestety charakteryzuje je zdecydowanie dłuższy czas rozpadu w porównaniu z filmami ODF sporządzonymi dwoma pozostałymi metodami
- opracowane formulacje podczas badań stabilności wykazują niekorzystne zmiany, szczególnie w zakresie profilu uwalnianego API.

W podsumowaniu pragnę podkreślić, że moim Doktorantka w pełni zrealizowała zaplanowany, ambitny program badań a uzyskane przez nią wyniki zawierają niekwestionowane elementy nowości oraz duży potencjał aplikacyjny.

Do największych osiągnięć Doktorantki, przedstawionych w dysertacji, moim zdaniem zaliczyć należy m.in.:

- określenie optymalnego składu jakościowego i ilościowego filmów ODF z arypiprazolem o wymaganych właściwościach mechanicznych i akceptowanym max czasie rozpadu ( $\leq 3$  min) określonym w FP XII dla tabletek szybko rozpadających się w jamie ustnej (ODT), możliwych do wytwarzania zarówno klasyczną metodą wylewania jak i innowacyjnymi

technologiami elektroprzędzenia oraz druku przestrzennego 3D filamentów sporządzonych metodą ekstruzji w podwyższonej temperaturze (FDM)

- wykazanie potencjału techniki elektroprzędzenia w zakresie wytwarzania filmów ODT o ekstremalnie niskim czasie rozpadu nie przekraczającym kilku sekund
- wskazanie na konieczność stosowania dla opracowanych ODF opakowania bezpośredniego o większej barierowości niż saszetki ALU/ALU
- perspektywę wdrożenia na rynek nowego produktu leczniczego umożliwiające indywidualizację dawki, dedykowanego szczególnie dla pacjentów geriatrycznych i pediatrycznych.

Mimo, a może właśnie w związku z bardzo pozytywną oceną rozprawy, podczas jej lektury nasunęły mi się pewne pytania i wątpliwości, które z pewnością zostaną wyjaśnione lub staną się obiektem dyskusji podczas publicznej obrony dysertacji, i tak:

- czy na etapie wyznaczania celu pracy oraz metodyki i zakresu prowadzonych badań nie rozpatrywano możliwości wykorzystania cieszącego się coraz większym zainteresowaniem statystycznego narzędzia, jakim jest DoE (*Design of Experiments*). Zastosowanie odpowiednich planów doświadczeń mogłoby np. w wymiernym stopniu zmniejszyć liczbę eksperymentów koniecznych do określenia optymalnego składu jakościowego i ilościowego płynów użytych do wytwarzania filmów ODF metodą wylewania?
- dlaczego w opisie metodyki badań (str. 71, rozdz. 3.1.4) prowadzonych metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC) pominięte zostały informacje na temat sposobu kalibracji przepływu ciepła i temperatury oraz sposobie ustalania temperatur topnienia/kryształizacji/zeszklenia na termogramach analizowanych próbek API, pomimo że takie informacje znalazły się w załączonej publikacji nr 2?
- jak wynika z badań Rychtera i in. oznaczona zawartość cilostrazolu w elektroprzędzonych włóknach polikaprolaktamowych (PCL) była od kilku do kilkunastu % niższa od teoretycznie zakładanej? Różnica ta została uwzględniona w późniejszych badaniach dostępności farmaceutycznej. Czy w ocenianej pracy oznaczony został poziom inkorporowania API w filmach ODF, wytworzonych każdą z badanych technik wytwarzania?
- wprawdzie w ani w celu, ani w założeniach pracy nie ma mowy o określeniu zawartości bądź jednolitości zawartości arypiprazolu w wytworzonych filmach ODF z API lub stałym rozproszaniem API-Poloxamer<sup>®</sup>407, ale zawarty na str. 77 w rozdz.4.1 opis procedury oznaczania zawartości arypiprazolu w filmach może sugerować, że takie oznaczenia miały miejsce. Czy moja interpretacja jest słuszna?
- w jakim stopniu wielkość dawki API w pojedynczych, badanych filmach (np. 2 cm x 3 cm) odpowiadały wielkościom dawek arypiprazolu w formułacjach doustnych tego leku obecnych na rynku?
- w opisie prawie każdej z metod analitycznych Autorka informuje o liczbie próbek analizowanych daną techniką i w zdecydowanej większości w tabelach i na rycinach podaje wartości odchyłeń standardowych wyników (SD) od średniej arytmetycznej. Moim zdaniem każdorazowe umieszczenie informacji o liczbie analizowanych próbek zarówno w tabelach jak i w opisie rycin polepszyłoby jeszcze bardziej jakość prezentowanych

wyników, a dodanie informacji o wielkościach współczynnika zmienności (RSD ułatwiłoby interpretację wyników z zakresie oceny precyzji oznaczeń co najmniej niektórych z atrybutów jakościowych filmów OFD (np. jednolitości masy, czy grubości filmów)

- dlaczego w procedurze oznaczania zawartości wody metodą Fischera w badanych filmach (str. 75) zalecano 3 dniowe, wstępne kondycjonowanie filmów sporządzonych metodą wylewania i druku 3D w komorach klimatycznych (25°C/60%RH), podczas gdy zawartość wody w filmach elektroprzędzonych miała być oznaczana bezpośrednio po ich sformułowaniu?

Pragnę zwrócić uwagę, że zarówno pytania jak i wątpliwości przedstawione powyżej w żaden sposób nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej recenzowanej pracy. Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że Doktorantka w pełni zrealizowała zaplanowany ambitny program badań a uzyskane przez nią wyniki stanowią znaczący wkład wzbogacający wiedzę nie tylko w zakresie opracowania nowoczesnej stałej postaci trudno rozpuszczalnej substancji leczniczej, ale również obiecujących perspektyw zastosowania innowacyjnych technologii elektroprzędzenia i druku przestrzennego do produkcji oczekiwanych na rynku farmaceutycznym filmów ODF.

### **Dorobek naukowy Doktorantki**

W uzupełnieniu do merytorycznej oceny dysertacji pragnę podkreślić znaczący dorobek naukowy Doktorantki obejmujący współautorstwo 6 publikacji w czasopismach o zasięgu międzynarodowym o łącznym IF=23,894 i punktacji MNiSW=359, w tym 3 prac eksperymentalnych zawierających co najmniej część wyników uzyskanych przez Autorkę w trakcie realizacji doktoratu, opublikowanych w prestiżowych czasopismach *International Journal of Pharmaceutics* (2) i *Pharmaceutics* (1) o łącznym IF= 16,058 a także 2 publikacji eksperymentalnych (*European Journal of Pharmaceutical Sciences*) i 3 poglądowych (*Acta Poloniae Pharmaceutica* i *Farmacja Polska*), które moim zdaniem są również związane z tematyką doktoratu.

O aktywności naukowej Doktorantki świadczy również prezentacja wyników badań na 5 międzynarodowych i 1 krajowej konferencji naukowej bądź w postaci ustnej (2), bądź posterowej (4) oraz kierowanie dwoma i współautorstwo w 1 projekcie badawczymi.

### **Podsumowanie**

W końcowej konkluzji pragnę wyrazić przekonanie, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdza ogólną wiedzę teoretyczną Kandydatki w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, a także umiejętność organizacji i prowadzenia pracy naukowej. Natomiast opublikowanie wyników badań w formie 3 artykułów o



łącznym współczynnikiem oddziaływania  $IF=16,058$  upoważnia mnie do wnioskowanie o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Eweliny ŁYSZCZARZ (osobne uzasadnienie w załączeniu).

Z całym przekonaniem mogę stwierdzić, że rozprawa doktorska przygotowana przez mgr Ewelinę ŁYSZCZARZ spełnia warunki określone w obowiązującej Ustawie i może stanowić podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia naukowego doktora w *dyscyplinie nauki farmaceutyczne*. W związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie o dopuszczenie mgr Eweliny ŁYSZCZARZ do kolejnych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, 05-01-2021



Prof. dr hab. Janina LULEK