dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni
Katedra i zakład Technologii Postaci leku
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211a; 50-556 Wrocław
tel. (71) 784 03 24, faks (71) 784 03 17
bozena.karolewicz@umw.edu.pl

Wrocław, 17 sierpnia 2026 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Moniki Wojtyłko

pt. "3D Printing Technology for the Development of Innovative Drug Delivery Systems with Potential Applications in Central Nervous System Disorders"

wykonanej pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Tomasza Osmałka i Prof. Dimitrios A. Lamprou

w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku
Kolegium Nauk Farmaceutycznych
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej rozprawie

Podstawę tematyki rozprawy doktorskiej stanowi zastosowanie technologii druku 3D oraz mikroigieł w nowoczesnych systemach dostarczania leków w leczeniu zaburzeń zdrowia psychicznego i neurologicznych. Mikroigły są strukturami o wymiarach rzędu mikrometrów, które po zgrupowaniu na wspólnym podłożu tworzą matryce mikroigłowe, łączące zalety plastrów transdermalnych i iniekcji podskórnych, stanowiąc ważny i innowacyjny kierunek w technologii rozwoju nośników substancji czynnych. Mogą być produkowane m.in. metodami litografii, ablacji laserowej, technikami formowania z wykorzystaniem form lub metodami druku 3D. Tradycyjne technologie obejmują wiele etapów produkcji, wiążą się z wysokimi kosztami, wymagają specjalistycznej aparatury i często są trudne do skalowania. Alternatywę stanowi druk 3D, który łączy prostotę procesu z dużą swobodą projektowania złożonych struktur geometrycznych. Największą podkreślaną zaletą tej technologii jest możliwość personalizacji produktów leczniczych, obejmująca dostosowanie dawki, profilu uwalniania substancji czynnej oraz łączenie wielu substancji czynnych w jednej postaci leku. Wybrana technologia druku 3D jako metoda wytwarzania systemów transdermalnych ze względu na wysoką elastyczność projektowania, efektywność procesu oraz potencjał przyszłej

personalizacji opracowanych nośników stanowi innowacyjne rozwiązanie o wysokiej elastyczności w opracowywaniu nowych systemów podania. Wybór modelowej substancji czynnej - agomelatyny (AGM) stosowanej w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u osób dorosłych uważam również za celowany i ambitny dla tej drogi podania, biorąc pod uwagę jej biodostępność po podaniu doustnym na poziomie 5%, głównie z powodu intensywnego efektu pierwszego przejścia.

Metodyka badawcza (założenia, metody)

W pracy Doktorantka przyjęła 6 założeń dotyczących projektowanych systemów mikroigłowych obejmujących technologię druku 3D, właściwości reologiczne i adhezyjne formulacji, sposób inkorporacji agomelatyny do systemów mikroigłowych oraz ich potencjał jako nośników substancji podawanych alternatywnymi drogami.

Zastosowane w pracy metody analityczne obejmujące spektroskopię Ramana z zastosowaniem metody obliczeniowej DFT, DSC, SEM, ocenę reologiczną i tekstuometryczną, analizę uwalniania w komorach Franza agomelatyny przez błonę półprzepuszczalną, ocenę przenikalności ex vivo przez skórę, test przebijania, badania fotostabilności systemów zgodnie z wytycznymi ICH Q1B, ocenę toksyczności ostrej, zostały dobrane w sposób prawidłowy, zapewniając realizację założeń.

Struktura rozprawy

Przedstawiona do oceny rozprawa w języku angielskim stanowi podsumowanie cyklu prac zrecenzowanych i opublikowanych w czasopismach o uznanej renomie w naukach farmaceutycznych, tj. *Expert Opinion on Drug Delivery, Molecules oraz International Journal of Pharmaceutics*, o łącznym Impact Factor 15,2. Publikacje te dokumentują kompleksowy proces badawczy – od koncepcji i projektowania formulacji, poprzez ich charakterystykę fizykochemiczną i ocenę właściwości, aż po analizę potencjału terapeutycznego opracowanych systemów. Dorobek uzupełnia rozdział w międzynarodowej monografii *Fundamentals and Future Trends of 3D Printing in Drug Delivery*, poświęcony drukowanym w technologii 3D plastrom mikroigłowym do bezbolesnego dostarczania substancji czynnych. Autoreferat o tradycyjnej strukturze zawiera syntetyczne wprowadzenie do tematyki pracy, przyjęte założenia badawcze, krótkie omówienie i dyskusję wyników uzyskanych kolejno w trzech publikacjach wchodzących w skład cyklu doktorskiego oraz w rozdziale monografii. Autoreferat zamykają wnioski, wykaz piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz załączniki obejmujące kopie publikacji, oświadczenia współautorów i zgody

Komisji Bioetycznej. Wskazano informacje o źródle finansowania badań, wykaz skrótów użytych a także biogram naukowy Autorki.

Ocena merytoryczna poszczególnych części rozprawy

Pierwsza publikacja z cyklu ma charakter poglądowy i przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący zastosowania technologii druku 3D do wytwarzania doustnych postaci leków przeznaczonych do leczenia zaburzeń neurologicznych i psychicznych. Autorzy wskazują, że najważniejszymi ograniczeniami konwencjonalnej farmakoterapii są brak możliwości personalizacji dawkowania, trudności z połykaniem tabletek oraz niska adherencja wynikająca ze skomplikowanych schematów leczenia. Omówiono przykłady wykorzystania różnych technik druku 3D do opracowania szybko rozpadających się tabletek, postaci o przedłużonym uwalnianiu, postaci *fixed dose* zawierających kilka substancji czynnych oraz elastycznych systemów dawkowania dostosowanych do potrzeb pacjentów. W pracy podkreślono również potencjał wdrożenia druku 3D do praktyki szpitalnej, zwłaszcza w zakresie personalizacji terapii w chorobach rzadkich i w populacjach pacjentów o szczególnych potrzebach klinicznych. Jednocześnie wskazano na istotne ograniczenia tej technologii, takie jak problemy z dokładnością dawkowania, ograniczenia materiałowe i sprzętowe oraz brak jednoznacznych regulacji prawnych dotyczących drukowanych postaci leków. Wnioski w pracy uzasadniają rozwój alternatywnych systemów dostarczania leków, w tym przezskórnych systemów mikroigłowych, będących przedmiotem kolejnych badań przedstawionych w rozprawie.

Druga publikacja koncentruje się na opracowaniu hydrożelowych powłok na bazie odmiany Carbopolu® do mikroigłowych systemów przezskórnego dostarczania agomelatyny – modelowej substancji stosowanej w leczeniu zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, rozpuszczonej lub zawieszonej w formulacji powlekającej. Oceniono właściwości reologiczne, adhezyjne i zdolność projektowanych hydrożeli do tworzenia jednorodnych powłok, istotnych dla skutecznego powlekania mikroigieł prostą i ekonomiczną metodą zanurzeniową (dip-coating). Badania pozwoliły ocenić właściwości fizyko-chemiczne i farmaceutyczne formulacji hydrożeli w kontekście ich potencjału do uwalniania substancji i jej przenikania przez skórę. Jednocześnie wskazano ograniczenia zastosowanych metod badawczych, m.in. niewystarczającą przydatność zastosowania błon celulozowych do przewidywania przenikania substancji przez skórę oraz konieczność prowadzenia badań w modelu ludzkiej skóry. Uzyskane wyniki pozwoliły wybrać najbardziej obiecującą formulację hydrożelową do powlekania mikroigieł i stanowiły wkład do opracowania drukowanych w technologii 3D systemów mikroigłowych przedstawionych w kolejnej publikacji.

Trzecia publikacja przedstawia opracowanie i charakterystykę mikroigłowych systemów dostarczania agomelatyny wytwarzanych z wykorzystaniem technologii druku 3D. Celem badań było zaprojektowanie mikroigieł o różnej geometrii, wykonanych metodami maskowanej stereolitografii (MSLA) i PolyJet, oraz ocena wpływu technologii wytwarzania i sposobu inkorporacji substancji czynnej na właściwości otrzymanych systemów. Agomelatynę wprowadzano dwiema metodami: poprzez powlekanie gotowych mikroigieł hydrożelami opracowanymi w publikacji 2 metodą dip-coating oraz poprzez dodanie leku bezpośrednio do fotopolimerowej żywicy Raydent Surgical Guide Resin przed drukowaniem. Uzyskane mikroigły charakteryzowały się prawidłową geometrią, ostrymi końcówkami oraz możliwością skutecznego nanoszenia hydrożelowych powłok. Wykazano, że sposób inkorporacji agomelatyny wpływa na profil jej uwalniania – substancja była uwalniana szybciej z mikroigieł powlekanych niż z systemów, w których była rozproszona w matrycy. Potwierdzono również, że geometria mikroigieł ma istotny wpływ na zdolność penetracji skóry, a mikroigły wytworzone metodą PolyJet wykazywały lepsze właściwości penetracyjne niż analogiczne systemy otrzymane metodą MSLA. Przeprowadzono wstępne badania cytotoksyczności, które korzystnie nie wykazały wzrostu toksyczności po dodaniu agomelatyny do biokompatybilnego materiału, natomiast badania stabilności wskazały na konieczność zastosowania odpowiedniego opakowania dla gotowych systemów gwarantującego ochronę przed światłem i wilgocią.

Kolejny rozdział autoreferatu charakteryzuje monografię przedstawiającą aktualny stan wiedzy z zakresu mikroigłowych systemów dostarczania leków wytwarzanych z wykorzystaniem technologii druku 3D. Omówiono rodzaje mikroigieł, materiały stosowane do ich produkcji oraz metody wytwarzania, ze szczególnym uwzględnieniem technik druku 3D. Przedstawiono także przykłady zastosowania drukowanych mikroigieł jako nośników substancji leczniczych oraz podkreślono zalety metody dip-coating, możliwości personalizacji systemów oraz projektowania mikroigieł o zróżnicowanej geometrii. Rozdział wykracza poza zagadnienia bezpośrednio związane z rozprawą doktorską, prezentując również zastosowania mikroigłowych systemów w miejscowym podawaniu leków, dostarczaniu szczepionek oraz w systemach łączących druk 3D z innymi technologiami wytwarzania. Stanowi tym samym uzupełnienie części eksperymentalnej rozprawy, osadzając przeprowadzone badania w szerszym kontekście rozwoju technologii mikroigłowych i potwierdzając zasadność wykorzystania druku 3D do projektowania nowoczesnych, spersonalizowanych systemów dostarczania leków.

Po lekturze rozprawy, w mojej ocenie założenia rozprawy zostały rozstrzygnięte przez Doktorantkę. Całość osiągnięć stanowi istotny wkład w rozwój nowoczesnych technologii farmaceutycznych oraz innowacyjnych metod przezskórnego podawania substancji leczniczych, a sama Kandydatka posiada istotne doświadczenie badawcze w badaniach nad przezskórnym dostarczaniem leków, biomateriałami i modelowaniem przenikania substancji przez skórę. Odbyła dwa zagraniczne staże naukowe – na Queen's University Belfast (Wielka Brytania) oraz na Rutgers University, Center for Dermal Research (USA), brała również udział w realizacji projektów badawczych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki, Agencję Badań Medycznych oraz w programie Horizon 2020 ORBIS. Jej dorobek poza przedstawionym cyklem świadczy o systematycznym rozwoju naukowym, wysokiej aktywności badawczej oraz zaangażowaniu w rozwój nowoczesnych technologii farmaceutycznych. Całość osiągnięć w tym określony udział w realizacji prac badawczych potwierdzony stosownymi oświadczeniami współautorów o aktywności w opracowaniu koncepcji, prowadzeniu doświadczeń, redakcji, potwierdza aktywną działalność naukową kandydatki, doświadczenie we współpracy międzynarodowej oraz istotny wkład w rozwój nowoczesnych technologii dostarczania leków.

Wykorzystując przysługujący recenzentowi przywilej w toku obrony chciałabym prosić Doktorantkę o Jej opinię nt.:

- W pracy Doktorantka zastosowała test Microtox oceniający odpowiedź bakterii morskich, pozwalający wykryć potencjalnie toksyczne materiały przed wykonaniem bardziej zaawansowanych badań biologicznych i służy głównie jako test przesiewowy. Czy z Pani wiedzy istnieje ryzyko, iż wybrany do przetwarzania w druku 3D materiał może nie spełnić koniecznych wymagań odpowiedniej biokompatybilności np. w teście MTT na fibroblastach lub keratynocytach ludzkich?
- Autorka wspomina, iż badania to pierwsza próba zastosowania systemów mikroigowych drukowanych w technologii 3D do dostarczania leku przeciwdepresyjnego o niskiej biodostępności. Jaki model zwierzęcy Pani sugeruje w perspektywie w celu oceny biodostępności leku oraz odpowiedzi na pytanie czy układy mogą być korzystną alternatywą dla tabletek doustnych w leczeniu depresji?

Powyższe zapytania wynikają **z wysokiej jakości prezentowanych badań, innowacji proponowanego rozwiązania** i niedostępności rozwiązań produktowych w rozważanych wskazaniach, stąd moje zainteresowanie.

Wnioski i konkluzja końcowa

Prezentowane w recenzowanej rozprawie mgr Moniki Wojtyłko podejście do **poszukiwania systemów podawania leku wpisuje się w nurt innowacyjnych badań z zakresu nowych technologii farmaceutycznych** w perspektywie o potencjale aplikacyjnym. Wyniki przeprowadzonych prac stanowią dowód potencjału połączenia technologii druku 3D z przezskórnymi systemami mikroigłowymi jako nowatorskiego podejścia do rozwiązywania problemu niskiej biodostępności substancji czynnej po podaniu doustnym.

Przedstawiona rozprawa spełnia wymagania określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce stawiane rozprawom doktorskim (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.). W związku z powyższym wnioskuję do Rady Kolegium Nauk Farmaceutycznych Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie mgr Moniki Wojtyłko do dalszych etapów postępowania w celu nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

Jednocześnie korzystając z przysługującemu recenzentowi prawa wnioskuję do Rady Kolegium Nauk Farmaceutycznych Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej, biorąc pod uwagę znaczenie poznawcze odpracowania naukowego stanowiącego rozprawę i opublikowanie całości w recenzowanych czasopismach naukowych o uznanym znaczeniu w technologii postaci leku. Wartość naukowa i znaczenie tematyki oraz sposób jej prezentacji zasługuje na wyróżnienie.