



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Kraków, 26.07.2022 r.

Ocena

rozprawy doktorskiej mgr farm. **Magdaleny Wojak**
pt. „**Identyfikacja parametrów jakościowych, ilościowych oraz procesowych**
wpływających na dostępność farmaceutyczną doustnej substancji
przeciwzakrzepowej z klasy BCS II”

wykonanej w Zakładzie Gedeon Richter Polska Sp. z o.o. oraz w Zakładzie
Analizy i Bioanalizy Leków, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem
Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, pod
kierunkiem i opieką naukową **prof. dr hab. Wojciecha Miłyka**

Wydział

Farmaceutyczny

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, zgodnie z wytycznymi
przewidzianymi w art.187. ust.3. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie*
wyższym i nauce, została przygotowana w formie zwięzłego opracowania, monografii o
klasycznym układzie stron.

Katedra

Technologii

Postaci Leku

i Biofarmacji

Uzasadnienie problematyki badawczej.

Powodzenie w uzyskaniu celu terapeutycznego zależy od wielu czynników, w tym
m.in. od właściwej diagnozy oraz rodzaju stosowanej terapii uwzględniającej prawidłowy
wybór formy leku i drogi jej podania. Ze względu na wygodę aplikacji, fizyczną i
chemiczną stabilność, elastyczność dawkowania, stałe doustne formy leku są najliczniej
reprezentowaną grupą dawkowanych postaci leku. Pomimo wielu nowych propozycji
nowoczesnych form leku, zwłaszcza wielokompartментowych, to produkty lecznicze w
formie tabletek stanowią ok. 60% leków przepisywanych na receptę. W przypadku
substancji leczniczych należących do II lub IV kl. BCS, a więc trudno, a nawet praktycznie
nierozpuszczalnych w wodzie, tabletki stanowią często pierwszy wybór spośród form
planowanych do projektowania postaci leku do podania doustnego. W odniesieniu do obu
ww. grup substancji leczniczych szybkość rozpuszczania może być parametrem
ograniczającym uzyskanie odpowiedniej dostępności farmaceutycznej i biologicznej, co
może skutkować zbyt niskim stężeniem substancji leczniczej w organizmie po jej
wchłonięciu. Proponowane są chemiczne lub fizyczne modyfikacje substancji leczniczej,
a zastosowanie w tym celu procesy technologiczne są dodatkowymi przed procesem
tabletkowania. Z tego względu istotne stają się badania preformulacyjne zmierzające do
zaproponowania odpowiedniego składu recepturowego formulacji, m.in

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48(12) 62 05 600

fax: +48(12) 62 05 615

tpl@farmacja.cm-uj.krakow.pl



pod kątem wzajemnej kompatybilności i pozytywnego oddziaływania proponowanych substancji. Dogłębne poznanie wszelkich czynników ryzyka, w tym związanych z właściwościami substancji leczniczej oraz pomocniczych, z proponowanymi procesami technologicznymi stanowi podstawę prawidłowego rozwoju poszczególnych etapów opracowania postaci leku. System kwalifikacji metod wytwarzania (MCS, *Manufacturing Classification System*) opracowany w celu wprowadzenia wytycznych dotyczących wytwarzania stałych doustnych postaci leku w oparciu o właściwości substancji, z uwzględnieniem identyfikacji czynników mających wpływ na jakość wytworzonej postaci leku oraz prawdopodobieństwo wystąpienia wad, wyróżnia cztery grupy technologii. Należą do nich: bezpośrednie tabletkowanie, tabletkowanie poprzez granulację na sucho, tabletkowanie poprzez granulację na mokro oraz inne wymagające zastosowania dodatkowych procesów technologicznych.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr Magdaleny Wojak pt. „Identyfikacja parametrów jakościowych, ilościowych oraz procesowych wpływających na dostępność farmaceutyczną doustnej substancji przeciwzakrzepowej z klasy BCS II” dotyczy naświetlonych powyżej kierunków badań.

Struktura rozprawy doktorskiej

Recenzowana rozprawa doktorska wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Wojciecha Miłyka jest dokumentem zawierającym charakterystykę przeprowadzonych badań w formie manuskryptu w języku polskim, liczącym 155 stron. Zawiera wszystkie wymagane rozdziały: wstęp, założenia i cel prac eksperymentalnych, część doświadczalną uwzględniającą materiały i metodykę badań, a także omówienie wyników badań, wnioski, wykaz piśmiennictwa, streszczenia w języku polskim i angielskim, spis skrótów. Część teoretyczna i doświadczalna udokumentowana jest odpowiednio 1 i 54 tabelami oraz 8 i 48 rycinami. Rozdział „Wykaz piśmiennictwa” obejmuje 97 pozycji z uwzględnieniem raportów WHO i dokumentów EMA. Zbiór przytaczanego piśmiennictwa w zasadniczej części obejmuje okres od 1993r., ale ich cytowanie jest w pełni uzasadnione.

Ocena wiedzy Doktorantki w zakresie założonych celów badawczych.

W obejmującej 34 strony wstępnej części rozprawy doktorskiej (rozdz.I.) Doktorantka przedstawiła aktualny stan wiedzy ściśle powiązany z badaniami własnymi. Tematyka ta dotyczyła zagadnień związanych z technologicznymi aspektami wytwarzania doustnych postaci leku, uzasadnieniem celowości stosowania oceny dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej z opracowywanych form leku oraz aspektów klasyfikacji BCS. Z uwagi na podjęte założenia opracowania postaci z nową przeciwzakrzepową substancją leczniczą, Doktorantka scharakteryzowała najczęściej stosowane grupy leków przeciwzakrzepowych. Opisany materiał teoretyczny stanowi

interesujące źródło informacji, udokumentowane poszczególnymi danymi z piśmiennictwa. Dokonany przez Doktorantkę aktualny przegląd wiedzy w ww. zakresie jest logiczny i odpowiednio usystematyzowany. Na tej podstawie stwierdzam, że Doktorantka posiada szeroką wiedzę w obszarze dotyczącym istotnych elementów rozprawy doktorskiej.

Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

Magister Magdalena Wojak podjęła ważny problem opracowania i optymalizacji postaci leku w formie tabletek sporządzanych poprzez granulację na mokro zawierających jako substancję czynną, substancję oznakowaną EXP 18, z nowej generacji leków przeciwzakrzepowych. Jako cel badawczy założyła wyznaczenie czynników mających wpływ na dostępność farmaceutyczną ww. substancji czynnej ze sporządzonych granulatów i tabletek. Dostępność farmaceutyczną przyjęła Doktorantka jako krytyczny atrybut jakości (CQA). Biorąc pod uwagę skład jakościowy i ilościowy proponowanych form leków wyznaczyła siedem celów cząstkowych ułatwiających prawidłową ocenę. Wzięła również pod uwagę wpływ zwiększenia skali wytwarzania leku z laboratoryjnej na półtechniczną (rozdz.II).

Spośród zdefiniowanych celów cząstkowych można wyróżnić dwa zasadnicze wątki badawcze:

- weryfikację wpływu wielkości cząstek substancji leczniczej od różnych dostawców na profil uwalniania substancji leczniczej, także po zastosowaniu procesów rozdrabniania,
- ocenę wpływ rodzaju i ilości substancji pomocniczych na profil uwalniania substancji leczniczych ze sporządzonych granulatów i tabletek poprzez analizę ich właściwości fizycznych.

Warunkiem podejmowania prac o charakterze technologicznym jest dostępność urządzeń technologicznych i aparatury badawczej. Taką możliwość miała Doktorantka w swojej macierzystej jednostce, w której jest zatrudniona tj. w firmie Gedeon Richter Polska sp. z o.o., dzięki czemu mogła dodatkowo wykonać i ocenić transfer opracowanej technologii do skali półtechnicznej. Pragnę więc podkreślić bardzo szeroki zakres badań prawidłowo przygotowanej rozprawy doktorskiej.

Rodzaj stosowanych substancji, materiałów oraz użytych urządzeń technologicznych i aparatury pomiarowej został zebrany w rozdziale III. Przedstawiono również metody badań substancji czynnej, tj. analizę kształtu i wielkości cząstek przy użyciu analizatora laserowego (Malvern) oraz automatycznego analizatora mikroskopowego, a także badania granulatów oraz jakości tabletek, tj. właściwości mechanicznych, masy, wymiarów, czasu rozpadu i profili uwalniania. W tym miejscu pragnę zwrócić uwagę na niedostosowanie terminologii badań do wymagań FPXII. W pracy Doktorantka używa terminów: **ciężar nasypowy**, **gęstość luźna**, **gęstość ubita**, **spływalność**, **rozdrobnienie granulatu**, **ścieralność**, **granulator stołowy**, a powinno być „gęstość nasypowa

proszków i gęstość po ubiciu”, „płynięcie proszków”, „rozkład wielkości cząstek”, „odporność na ścieranie”, „granulator szybkoobrotowy”. Do wzoru na obliczenie współczynnika zagęszczalności wkradł się błąd, w mianowniku powinna być podana gęstość po ubiciu, a nie gęstość nasypowa. Pragnę jednak podkreślić, że sposób prowadzenia badań nie budzi zastrzeżeń. Doktorantka w sposób syntetyczny przedstawiła opis procesu wytwarzania tabletek oraz przedstawiła schemat badań, który umożliwił ocenę wpływu różnych czynników na profil uwalniania substancji czynnej z form leku, w poszczególnych etapach ich badania. Doceniam logiczny układ założeń badawczych, gdyż porządkował planowany zakres czynności doświadczalnych, by określić wpływ czynników o kluczowym znaczeniu.

Omówienie wyników rozpoczęła Doktorantka od tabelarycznego zestawienia analizy ryzyka, wpływu ośmiu zmiennych wynikających z zastosowanych składników formulacji pod względem jakościowym i ilościowym na uwalnianie substancji czynnej, przypisując im stopień niski, średni lub wysoki, odpowiednio uzasadniając. Taki sposób przedstawienia problemów świadczy bardzo dobrze o przygotowaniu Doktorantki do realizacji założeń badawczych.

Doktorantka analizowała 25 serii tabletek zawierających substancję czynną w dawkach 2,5 mg, 10 mg oraz 20 mg, pochodzącą od dwóch dostawców, o masie odpowiednio 80 mg, 320 mg, 160 mg. Jako substancje pomocnicze użyła laktozę jednowodną, pochodne celulozy tj. celulozę mikrokryształiczną typ 200, kroskarmelozę sodu, hypromelozę (6cP), a także laurylosiarczan sodu (SLS) o właściwościach obniżających napięcie powierzchniowe oraz stearynian magnezu jako substancję poślizgową. Analizę profili uwalniania substancji czynnej prowadziła w środowisku o pH 1,2, 4,5 oraz 6,8, stosując również SLS (0,2% lub 0,4%) w celu uzyskania warunków *sink*. Na przykładzie tabletek w dawce 2,5 mg substancji czynnej wykazała różnice w profilach uwalniania w zależności od właściwości surowców przekazanych przez dwóch dostawców. Z uwagi na trudną rozpuszczalność substancji czynnej Doktorantka analizowała 3 serie tabletek w dawce 2,5 mg (dostawca B) zawierające 0,2, 0,8 lub 1,2 mg SLS/tabł. Wykazała brak wpływu stężenia SLS na profil uwalniania, natomiast za przyczynę spowolnionego uwalniania uznała tworzenie się tzw. „stożka” substancji po rozpadzie tabletek. Analizowała również wpływ siły nacisku (4,5 i 6,0 kN) podczas kompresji masy proszkowej. Na przykładzie tabletek zawierających 2,5 mg substancji czynnej dokonała także oceny wpływu lepkości hypromelozy, stopnia rozdrobnienia celulozy mikrokryształicznej oraz różnych ilości kroskarmelozy na analizowany krytyczny atrybut jakości. Analiza wyników badań wykazała, że typ celulozy mikrokryształicznej, a zatem wielkość jej cząstek jest najbardziej krytycznym atrybutem jakości tabletek. Tego rodzaju wpływu nie obserwowano w przypadku tabletek w dawce 20 mg EXP18 (s. F16-18). Do oceny wpływu powlekania otoczką Opadry II wybrano formułacje zawierające substancję czynną EXP18B/113 (2,5 mg, typ MCC 101), F15 (20 mg, MCC typ 200), F17 (20mg, typ MCC 101) oraz formułację F22 zawierającą EXPB/2. Wszystkie ww. serie spełniały zakładane kryteria. W związku z tym na bazie ww. serii formułacji, wytworzono tabletki w skali półtechnicznej (P1-P4). W przypadku użycia MCC typ 200, a więc o większym

uziarnieniu stwierdzono wydłużenie czasu rozpadu i zmniejszenie ilości uwolnionej substancji leczniczej zarówno z rdzeni jak i tabletek powlekanych.

Podczas lektury rozprawy doktorskiej nasunęły mi się pewne uwagi, które mam nadzieję, będą przedmiotem dyskusji lub wyjaśnienia podczas obrony.

- W przypadku oceny proporcjonalności dawek w sporządzonych tabletkach (serie F1 i F1A) Doktorantka zwraca uwagę na różnice w ilości uwolnionej substancji leczniczej po 15 min, wskazując na wpływ wielkości tabletek, możliwość nierównomiernego rozmieszczenia substancji czynnej lub czynników oddziałujących hamująco na uwalnianie. Wskazanie większej powierzchni tabletek s. F1A jako przyczyny wspomnianych różnic, wg. mojej opinii nie zostało odpowiednio udowodnione. O wpływie na zmianę szybkości rozpuszczania substancji czynnej decyduje rozmiar jej cząstek, tym samym jej powierzchnia właściwa. W tym wypadku nie prowadzono żadnej modyfikacji stopnia rozdrobnienia. Badania uwalniania prowadzono w dwóch środowiskach o różnym stężeniu SLS (0,2% i 0,4%) i różnej objętości odpowiednio 500 ml lub 900 ml. Prosiłabym o wyjaśnienie, co było podstawą stosowania 2 różnych stężeń SLS, czy wynikało to z danych doświadczalnych czy też z piśmiennictwa? Brak jest danych dotyczących zawartości substancji czynnej/ jednolitości zawartości w tabletkach, co w przypadku oceny wyników badań uwalniania jest bardzo istotne. Poza tym, dlaczego badanie wpływu substancji zwilżającej wykonano dla tabletek o najwyższej dawce.
- Jeżeli założono, że substancje czynne o tej samej odmianie polimorficznej, wielkości cząstek lecz potencjalnym różnym kształcie mogą rozpuszczać się z różną szybkością, to należałoby określić ich powierzchnię. Zdjęcia wykonane przy użyciu aparatu Morphology 3G są mało czytelne.
- Dlaczego ustalając skład poszczególnych formuacji s. F1, F1A, nie zachowano proporcjonalności zawartości kroscarmelozy, natomiast w przypadku s. F2, F2A w odniesieniu do wszystkich substancji pomocniczych zwiększono dwukrotnie jej ilość? Dlaczego nie podano składu recepturowego z określeniem udziału poszczególnych składników wyrażonego w %, co jest ogólnie stosowaną praktyką, zwłaszcza w przemyśle.
- W opisie procesu wytwarzania tabletek (str.50) nieprecyzyjnie określono użycie hypromelozy. Z jednej strony dodawano ją do roztworu SLS w celu przeprowadzenia granulacji na mokro, zaś w pkt. 3 wymieniono ją również jako składnik mieszaniny proszków do granulacji. Czy sumaryczną jej ilość dzielono do przygotowania granulatu? Nie wyjaśnia też tego schemat przedstawiony na ryc. 9. Niezbyt szczęśliwie użyto terminu „lubrykacja” na określenie etapu wprowadzania substancji poślizgowej. Spolszczanie terminów angielskich nie jest właściwe,

tym bardziej, że istnieje termin techniczny „lubryfikacja”, jakkolwiek też nieadekwatny w odniesieniu do użycia substancji pomocniczych o właściwościach smarujących lub poślizgowych.

- Doktorantka na str. 120 pisze: „...różnice w twardości tabletek w przypadku dawki 2,5 mg zaobserwowano pomiędzy seriami F1 i F3 a pozostałymi..”, tłumacząc, że mniejsza ilość wody dodana w ww. seriach może być tego przyczyną. Rodzi się więc pytanie, dlaczego ten czynnik nie został objęty badaniem?
- Dlaczego nie zastosowano zlewki o zmodyfikowanym kształcie do badania substancji od obu wytwórców, skoro badanie to miało służyć weryfikacji różnic pomiędzy dostawcami?
- Jaki rodzaj urządzenia zastosowano do mikronizacji i sporządzenia 3 serii substancji o różnej wielkości cząstek?
- Czy wyznaczając założenia badawcze nie rozpatrywano możliwości wykorzystania systemu planowania doświadczeń jakim jest DoE (*Design of Experiments*)? Biorąc pod uwagę zakres badań zastosowanie odpowiednich planów czynnikowych zgodnie z przyjętymi zasadami byłoby korzystne.
- Układ serii nie jest przejrzysty, trudno analizuje się dane, czego przykładem jest zróżnicowanie rozmiarów cząstek (tab.4.6.3).

W oparciu o wyniki przeprowadzonych badań sformułowano siedem wniosków. Wniosek 2. jest zrehabilitowany w sposób zbyt ogólny, gdyż na stopień dostępności farmaceutycznej substancji czynnej z postaci leku ma wpływ nie samo miejsce wytwarzania substancji czynnej, lecz jej właściwości, wynikające z procesu syntezy i jego parametrów. Po weryfikacji właściwości dużej ilości serii tabletek, aby ocenić zróżnicowany wpływ wielu czynników oddziałujących na profil uwalniania substancji czynnej zabrakło mi wniosku wskazującego najlepszą według Doktorantki formulację, spośród badanych, wraz z uzasadnieniem. Pragnę zwrócić uwagę, że zarówno w podpisie ryc. 24 jak i we wniosku 4 wskazano na modyfikację łaźni wodnej, a w rzeczy samej modyfikacja dotyczyła kształtu dna zlewki.

Praca napisana jest poprawnym językiem, jakkolwiek żałuję, że w przypadku niektórych sformułowań nie uwzględniono terminologii zgodnej z FP XII oraz przyjętej w zakresie technologii farmaceutycznej. Przykładem są m.in. sformułowania: „**poziom** uwalniania substancji czynnej”, „w **szybszym tempie** uległy zwilżeniu **przez otaczające medium**” (str.135), „**prędkość** solubilizacji **cząsteczek leku**” (str.19), „mokra granulacja” (str. 27), „można zakwalifikować jako dostateczne lub **dość dobrze pływające**”(str. 116) „trzech różnych poziomów substancji czynnej” (str.56), „...z uzyskaniem dwóch różnych proporcjonalnych **w mocy** produktów: 2,5 mg i 10 mg” (str.57 ,61, 73,

101). Niefortunne jest również sformułowanie na stronie 128 „...seria F1 (**moc** 2,5 mg) nie była w stanie uwolnić więcej niż 88% substancji czynnej w całym czasie trwania analizy (str.128). To ostatnie sformułowanie powinno brzmieć: Ilość uwolnionej substancji czynnej z serii tabletek F1 (dawka 2,5 mg), nie przekroczyła wartości 88% po 60 min badania uwalniania. Podpisy pod rycinami jak i tytuły tabel powinny odzwierciedlać ich zawartość. W niektórych z nich pomijane są niektóre przedstawione formułacje (np. tab. 12) i występują niezbyt poprawne sformułowania, np. powinno być, skład ilościowy tabletek/formulacji, a nie prób eksperymentalnych (np. tab. 21, 26, 27) lub wytworzonych eksperymentów (tab. 3). Występują również nieścisłości w wartościach zamieszczonych w tabelach i na rycinach. Z podpisu na ryc.13 i 14 wynika, że przedstawiono uwalnianie z formułacji F1 F3 oraz F1A i F3A. Wskazane na rycinach i w tabelach wartości uwolnionej substancji są różne. Z serii **tabletek** F1 wg tabeli 12 po 5 min. uwolniło się 63% substancji, z serii F1A 81%, natomiast na rycinach wartości te wynoszą odpowiednio ok. 43% i 63% . Poza tym, wg mnie, ryc. 13 jest powtórzona z tym samym błędem w zestawie ryciny 15. W podpisie określono że jest to uwalnianie z **granulatu**. Wartościom przedstawionym na tej rycinie powinny odpowiadać dane z tabeli 13. W związku z tym rodzi się pytanie czy wartość współczynnika f2 była liczona w oparciu o dane z tabel czy rycin? Na rycinie 15 pomyłone zostały opisy środowiska (pH 4,5 i 6,8). Podobna uwaga dotyczy danych przedstawionych w tabeli 32 i na rycinach 28 i 29. Czy rzeczywiście wyniki przedstawione na ryc.14 dla serii tabletek F1A i F3A były takie same jak dla serii tabletek F2A i F4A (ryc. 17) ? Na rycinie 19 nie naniesiono wyników badań uwalniania z preparatu referencyjnego, co wskazano w podpisie. Ten brak jest dosyć istotny w aspekcie omówienia wyników badań.

Rozprawa doktorska stanowi niewątpliwie oryginalne opracowanie naukowe dotyczące procesów technologicznych, metod oceny jakości substancji czynnych, półproduktów w formie granulatów i finalnej postaci leku, tj. tabletek. Uwzględniono istotne zmienne dotyczące składu jakościowego i ilościowego. Interesujące są też wyniki badań dotyczące wpływu kształtu i geometrii zlewki stanowiącej element aparatu do uwalniania, na ilość uwolnionej substancji czynnej. Bardzo starannie zostały przedstawione wyniki badań charakteryzujące właściwości granulatów i tabletek, jakkolwiek trudne są do oceny w tak przygotowanym zbiorze, gdyż poszczególne formułacje różnią się składem. Ten szeroki, interesujący zbiór danych dotyczących właściwości fizycznych analizowanych formułacji wskazuje skalę prowadzonych badań. Zgodnie z założeniami PAT zakres prac badawczo-rozwojowych powinien być prowadzony w sposób zapewniający poznanie mechanizmów kształtowania właściwości postaci leku poprzez zmiany składu recepturowego i parametrów procesów technologicznych. W rozprawie tej widoczny jest właśnie taki zamysł postępowania, co godne jest podkreślenia. Uważam, że Doktorantka zrealizowała zaplanowane etapy badań, a wyniki zawierają elementy nowości naukowej w zakresie opracowania tabletek zawierających nową substancję czynną o działaniu przeciwwzkrzepowym oznakowaną jako EXP18.

Uzyskane wyniki są obiecujące, gdyż poza charakterem poznawczym mają bezpośrednie przełożenie aplikacyjne.

Do najważniejszych walorów recenzowanej rozprawy doktorskiej zaliczam:

- aktualność i istotność problematyki badawczej,
- spójność logicznego ukierunkowania licznych etapów badań, by w końcowym etapie znaleźć odpowiednie rozwiązanie problemów i wskazać czynniki decydujące o prawidłowym rozwoju postaci leku w formie tabletek z substancją czynną EXP18.

Pragnę raz jeszcze podkreślić fakt wielokierunkowego ujęcia badań, wiążącego się z koniecznością pogłębienia wiedzy, także w obszarze technik analitycznych oraz oceny jakości postaci leku. Interesująca tematyka badawcza, odpowiedni warsztat badawczy, opracowanie metodyczne skutkuje zbiorem danych cechujących się oryginalnością naukową.

Podsumowanie

W końcowej konkluzji pragnę wyrazić przekonanie, że **rozprawa doktorska mgr farm. Magdaleny Wojak** pt. „Identyfikacja parametrów jakościowych, ilościowych oraz procesowych wpływających na dostępność farmaceutyczną doustnej substancji przeciwzakrzepowej z klasy BCS II” **stanowi bardzo wartościowe opracowanie naukowe dotyczące problematyki o charakterze technologicznym.** Doktorantka dzięki gruntownemu przygotowaniu teoretycznemu i wykonaniu wielu pracochłonnych badań oraz analiz wskazała najlepsze rozwiązanie w rozwoju tabletek jako postaci leku z nową substancją o właściwościach przeciwzakrzepowych. **W mojej opinii ustawowe wymogi Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce** (tekst jedn. Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późn.zm.) **stawiane rozprawom doktorskim zostały osiągnięte.** Na tej podstawie zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne oraz Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o przyjęcie rozprawy doktorskiej pt. „Identyfikacja parametrów jakościowych, ilościowych oraz procesowych wpływających na dostępność farmaceutyczną doustnej substancji przeciwzakrzepowej z klasy BCS II”, przygotowaną przez Panią mgr Magdalenę Wojak do dalszych etapów postępowania w celu nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

Kierownik
Katedry i Zakładu Technologii
Postaci Leku i Biofarmacji CM UJ
Renata Jachowicz
Prof. dr hab. Renata Jachowicz