



Zakład Analityki Badawczej

**Analiza przejść fazowych w stałej postaci
substancji czynnej i leku**

dr Marta Łaszczyńska

Autoreferat przedstawiający opis dorobku i osiągnięć naukowych w związku z ubieganiem się
o nadanie stopnia doktora habilitowanego

WARSZAWA, 2018

1. Imię i Nazwisko: **Marta Łaszcz** (nazwisko panieńskie Ławecka).
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

15.VI.1999 Magister chemii w zakresie chemii podstawowej i stosowanej.

Pracę magisterską pt.: „*Badanie metodą SAXS żeli krzemionkowych z naniesioną warstwą oktadekanolu*” wykonałam na Wydziale Chemii Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Zakładzie Krystalografii pod kierunkiem prof. dr hab. Stanisława Pikusa.

5.III.2004 Doktor nauk technicznych w zakresie inżynierii materiałowej.

Rozprawę doktorską pt.: „Struktura i właściwości magnetyczne kompozytów polimer – nanocząstka otrzymanych w procesie rozkładu cieplnego akrylanów żelaza i kobaltu” wykonałam na Wydziale Inżynierii Materiałowej Politechniki Warszawskiej w Zakładzie Materiałów Konstrukcyjnych i Funkcjonalnych pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Marcina Leonowicza.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych.

od II.2004 Zatrudniona w Instytucie Farmaceutycznym w Zakładzie Kontroli Jakości i Analityki Badawczej na stanowisku stażysty, specjalisty inżynierijno-technicznego.

od IV.2004 Zatrudniona w Zakładzie Kontroli Jakości i Analityki Badawczej na stanowisku adiunkta.

od III.2008 Zatrudniona w Zakładzie Analityki Badawczej na stanowisku adiunkta.

od VIII.2009 Zatrudniona na stanowisku Kierownika Pracowni Badań Strukturalnych i Analizy Instrumentalnej w Zakładzie Analityki Badawczej IF.
W skład Pracowni wchodzi następujące techniki spektroskopowe: w podczerwieni, ramanowska, UV-Vis oraz magnetyczny rezonans jądrowy, techniki analizy termicznej: różnicowa kalorymetria skaningowa i termogravimetria oraz rentgenowska dyfrakcja proszkowa, automatyczna analiza obrazów mikroskopowych, miareczkowanie potencjometryczne oraz miareczkowanie wolumetryczne i kulometryczne wody (miareczkowanie Karla Fischera).

4. Wskazanie osiągnięcia
a) tytuł osiągnięcia naukowego

**Analiza przejść fazowych w stałej postaci
substancji czynnej i leku**

- b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa)

We wszystkich poniższych publikacjach, oprócz patentu, jestem autorem do korespondencji. Współczynnik Impact Factor (IF) i punkty MNiSW są wpisane z roku ukazania się publikacji.

Lp	Publikacja	IF	MNiSW
H1.	M. Łaszczyńska , B. Kosmacińska, K. Korczak, B. Śmigielska, M. Glice, W. Maruszak, A. Groman, H. Beczkowicz, Ł. Żelazko, <i>"Study on compatibility of imatinib mesilate with pharmaceutical excipients"</i> , J Therm Anal Calorim , 2007;88:305-310.	1.483	27
<i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu wszystkich badań dotyczących kompatybilności imatynibu ze składnikami placebo, częściowym wykonaniu dwuskładnikowych mieszanin ze składników placebo i substancji czynnej, częściowym wykonaniu pomiarów termicznych i z dyfrakcji proszkowej, merytorycznym opisie wyników, napisaniu publikacji oraz dyskusji z recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 60 %.</i>			
H2.	M. Łaszczyńska , K. Trzcińska, M. Kubiszewski, B. Kosmacińska, M. Glice, <i>"Stability studies and structural characterization of pramipexole"</i> , J Pharm Biomed Anal , 2010;53:1033-1036.	2.733	27
<i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu wszystkich badań dotyczących stabilności pramipeksolu, wykonaniu pomiarów z dyfrakcji proszkowej, częściowym wykonaniu pomiarów termicznych, merytorycznym opisie wyników, napisaniu publikacji oraz dyskusji z recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 70 %.</i>			
H3.	M. Łaszczyńska , K. Trzcińska, K. Filip, A. Szyprowska, M. Mucha, P. Krzeczynski, <i>"Stability studies of capecitabine"</i> , J Therm Anal Calorim. , 2011;105:1015-1021.	1.604	25
<i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu badań dotyczących analiz technikami termicznymi oraz IR i ich częściowym wykonaniu, merytorycznym opisie wyników, napisaniu publikacji oraz dyskusji z recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 50 %.</i>			

- H4. M. Łaszcz, K. Trzcińska, A. Witkowska, E. Lipiec-Abramska, W. J. Szczepek, „Phase transition studies of dutasteride crystalline forms”, *CrystEngComm*, 2015;17:2346-2352.** 3.849 35

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu wszystkich badań dotyczących analiz przejść fazowych form krystalicznych dutasterydu. Przygotowałam koncepcję pomiarów z dyfrakcji proszkowej w funkcji temperatury, częściowo wykonałam pomiary termiczne oraz z dyfrakcji proszkowej. Merytorycznie opisałam te wyniki w publikacji oraz brałam udział w dyskusji z recenzentami.

Mój udział procentowy szacuję na 58 %.

- H5. Ł. Kaczmarek, K. Badowska-Rostonek, M. Łaszcz, J. Chmiel, W. Szelejewski, „Sposób wytwarzania formy krystalicznej B aripiprazolu”, Patent - PL 217087 B1, data zgłoszenia 22.06.2007.** - -

Mój wkład w powstanie patentu polegał na analizie polimorfizmu i pseudopolimorfizmu aripiprazolu na podstawie danych z patentów i publikacji, opracowaniu metodyki przejść polimorficznych za pomocą techniki DSC, wykonaniu pomiarów XRPD na podstawie, których zidentyfikowałam formy polimorficzne i hydrat aripiprazolu oraz opisanu wyników.

Mój udział procentowy szacuję na 20 %.

- H6. M. Łaszcz, A. Witkowska, „Studies of phase transitions in aripiprazole solid dosage form”, *J Pharm Biomed Anal*, 2016;117:298-303.** 3.255 35

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu wszystkich badań dotyczących analiz przejść fazowych aripiprazolu oraz produktu. Wykonałam pomiary z dyfrakcji proszkowej, zaprojektowałam metodyki DSC do analiz substancji czynnej oraz produktu jak również wykonałam te pomiary. Częściowo wykonałam pomiary IR i ramanowskie, napisałam publikację i odpowiadałam na pytania recenzentów.

Mój udział procentowy szacuję na 90 %.

- H7. M. Łaszcz, K. Trzcińska, A. Witkowska, A. Ciesielska, K. Badowska-Rostonek, K. Kuziak, „Structural and Physicochemical Studies of Olopatadine Hydrochloride Conformational Polymorphs”, *J Pharm Sci*, 2016;105:2419–2426.** 2.713 30

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu wszystkich badań dotyczących analiz przejść polimorficznych olopatadyny. Wykonałam częściowo pomiary z dyfrakcji proszkowej, termiczne i ramanowskie. Merytorycznie opisałam te wyniki w publikacji oraz brałam udział w dyskusji z recenzentami.

Mój udział procentowy szacuję na 60 %.

SUMA 15.637 179

- c) omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Wstęp

Substancja czynna w stałej postaci leku może istnieć w postaci krystalicznej bądź amorficznej, które różnią się budową wewnętrzną. W postaci krystalicznej występuje uporządkowanie atomów dalekiego zasięgu w przestrzeni trójwymiarowej. Brak takiego uporządkowania charakteryzuje postać amorficzną. Duże znaczenie w analizie substancji czynnej w postaci krystalicznej mają jej formy polimorficzne, które charakteryzują się tym samym składem chemicznym i wykazują te same właściwości w fazie ciekłej i gazowej, natomiast w fazie stałej różnią się strukturą krystalograficzną. Dlatego formy polimorficzne wykazują różnice we właściwościach fizycznych takich jak: gęstość, temperatura topnienia, szybkość rozpuszczania i rozpuszczalność, która wpływa na biodostępność leku. Rozpuszczalność w wodzie wraz z przenikalnością przez bariery biologiczne determinuje przynależność substancji leczniczej do jednej z czterech klas z biofarmaceutycznej klasyfikacji leków.¹ Dlatego regulacje dotyczące sposobu badań przemian polimorficznych znajdują się w wytycznych, takich jak EMA i FDA^{2,3}, które narzucają ich kontrolę w opisach metodyk analitycznych w specyfikacji, instrukcji analitycznej oraz dokumentacji rejestracyjnej danej substancji czynnej.

Duże zainteresowanie w przemyśle farmaceutycznym mają również hydraty. Farmakopea Europejska zawiera monografie dla tej samej substancji zarówno w postaci bezwodnej jak i hydratu.⁴ Rola cząsteczki wody może być dwojaka, zarówno jako donora i akceptora protonu. Cząsteczka wody stabilizuje strukturę kryształu poprzez utworzenie wiązań wodorowych z inną cząsteczką wody jak również z grupami funkcyjnymi, takimi jak np.: karbonylowa, hydroksylowa czy aminowa. Jeżeli substancja czynna istnieje w postaci bezwodnej jak i hydratu to różnice w ich rozpuszczalnościach wymuszają kontrolę analityczną tej formy, która jest niepożądana.

Postać amorficzna, chociaż jest termodynamicznie niestabilna, jest pożądana ze względu na jej większą rozpuszczalność niż krystaliczny odpowiednik. Również ze względu na różnice w rozpuszczalnościach obu postaci danej substancji czynnej niezbędna jest kontrola

¹ R. Hilfiker (Ed.), „Polymorphism in the Pharmaceutical Industry”, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2006.

² European Medicines Agency, ICH Topic Q6A, „Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances”, 2000.

³ Guidance for Industry, „ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism Chemistry, Manufacturing, and Controls Information” U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2007.

⁴ Ph. Eur. 9.0, monografie: „Calcipotriol” i „Calcipotriol monohydrate”.

przejścia w postać krystaliczną, która może polegać na obliczeniu stopnia krystaliczności, czyli udziału składnika krystalicznego w badanej próbce.

Wybór odpowiedniej formy substancji czynnej dedykowanej do produkcji w skali technologicznej jest determinowany wieloma składowymi wynikającymi nie tylko z różnic w ich właściwościach fizykochemicznych, ale zależy również od czynników wynikających z drogi syntezy oraz zastrzeżeń patentowych. Przystępując do prac nad lekiem generycznym weryfikacja danych opiera się nie tylko na wynikach opisanych w publikacjach, ale również w licznych patentach zastrzegających zarówno drogi syntez oraz postacie substancji czynnych. Bardzo często autorzy patentów zastrzegają te same formy krystaliczne inaczej je nazywając. Weryfikacja danych fizykochemicznych ujawnionych w patentach polega na analizach porównawczych dyfraktogramów, widm IR oraz temperatur topnienia.

Formy polimorficzne, hydraty czy postać amorficzna danej substancji czynnej wykazują odmienne właściwości podczas badań stabilności, co wynika z różnic w ich budowie wewnętrznej. Warunki krystalizacji, suszenia, mielenia oraz przechowywania w różnych warunkach temperatury i wilgotności względnej wpływają na stabilność danej formy i mogą inicjować przemiany polimorficzne, hydratację, dehydratację jak również amorfizację czy krystalizację. Dlatego istnieje konieczność ciągłej kontroli przejść fazowych na każdym etapie wytwarzania substancji czynnych poczynając od syntezy w skali laboratoryjnej do technologicznej.

Przejścia fazowe substancji czynnych występują również podczas wytwarzania leku. Nieoczekiwane pojawianie się niepożądanego formy substancji czynnej może zagrażać rozwojowi procesów technologicznych i prowadzić do poważnych farmaceutycznych konsekwencji. Stąd jakościowa i ilościowa kontrola form substancji czynnej musi być prowadzona na wczesnym etapie wytwarzania leku.

Badanie przejść fazowych w leku jest znacznie bardziej skomplikowane, ponieważ współistnieją dodatkowe czynniki utrudniające analizę, takie jak: mała zawartość substancji czynnej, obecność składników krystalicznych i amorficznych placebo oraz tworzenie mieszanin eutektycznych, które stanowią problem w analizie DSC. Należy dodać, że w formie leku oprócz przejść fazowych substancji czynnej współistnieją przejścia fazowe składników placebo. Popularne składniki placebo takie jak laktoza czy mannitol również wykazują polimorfizm. Analizując formę leku należy wziąć pod uwagę zmianę stopnia krystaliczności składników placebo oraz że hydratacja czy dehydratacja również zachodzą w składnikach

krystalicznych placebo. Te wszystkie efekty mogą pojawić się w trakcie procesu technologicznego otrzymywania leku w postaci stałej bądź podczas jego przechowywania.

Różnice w budowie wewnętrznej form danej substancji czynnej w postaci stałej pozwalają na ich rozróżnienie i badanie za pomocą szeregu technik, m.in.: rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej (XRPD), różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC), termograwimetrii (TGA), spektroskopii w podczerwieni (IR) i spektroskopii ramanowskiej (RS).

Rentgenowska dyfrakcja proszkowa jest techniką niezwykle przydatną w diagnostyce polimorfizmu, ponieważ różne struktury krystalograficzne dają różne obrazy dyfrakcyjne. Każdy dyfraktogram jest właściwy dla struktury i stanowi rodzaj charakterystycznego widma. Jest to kluczowa technika mająca zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym w badaniach ciała stałego. Na etapie realizacji zadań obejmujących prace rozwojowe w skali laboratoryjnej technika XRPD służy do identyfikacji substancji czynnych jak również surowców i półproduktów.^{5, 6} Technika pozwala na identyfikację domieszek krystalicznych zanieczyszczeń (niepożądanych form polimorficznych, solwatów, półproduktów, związków powstających w wyniku degradacji substancji) na poziomie mniejszym niż 1 %.⁷ Technika XRPD pozwala w jednoznaczny sposób odróżnić postać krystaliczną od amorficznej. W przypadku substancji polikrystalicznej na dyfraktogramie proszkowym widoczne są piki pochodzące od koherentnego rozpraszania promieniowania rentgenowskiego przez atomy struktury o dalekozasięgowym uporządkowaniu, natomiast w przypadku substancji amorficznej na dyfraktogramie widoczne jest tylko tło pochodzące od niekoherentnego rozpraszania, świadczące o braku uporządkowania. Dynamikę przejścia postaci amorficznej w krystaliczną można śledzić poprzez analizę zmian poszerzenia powstających linii dyfrakcyjnych. Według ogólnej monografii z Farmakopei Europejskiej, za pomocą techniki XRPD, można wyznaczyć zawartość składnika amorficznego bądź krystalicznego poprzez obliczenie tzw. stopnia krystaliczności.⁸ Przykład analizy zmian zawartości składnika amorficznego na przykładzie monohydratu bosentanu opisałam wraz z współautorami w publikacji pt. „Analiza wodnianów substancji czynnych”.⁹ Niektóre próbki bosentanu, wytworzone w Instytucie Farmaceutycznym, charakteryzowała mniejsza od teoretycznej

⁵ O. Michalak, M. Łaszcz, K. Jatczak, A. Witkowska, I. Bujak, A. Groman and M. Cybulski, *Molecules*, 2015;20:13814-13829.

⁶ M. Łaszcz, M. Kubiszewski, Ł. Jedynek, M. Kaczmarek, Ł. Kaczmarek, W. Łuniewski, K. Gabarski, A. Witkowska, K. Kuźniak and M. Malińska, *Molecules*, 2013;18:15344-15356.

⁷ M. Łaszcz, M. Kubiszewski, *Przemysł Farmaceutyczny*, 2008;3:60-63.

⁸ Ph.Eur. rozdział 2.9.33, „Characterisation of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction (XRPD).

⁹ M. Łaszcz, A. Witkowska, K. Trzcińska, M. Kubiszewski, K. Kuźniak, *Przemysł Chemiczny*, 2012;91:333-341.

(3,19 %) zawartość wody, podczas gdy analizy metodami XRPD i IR potwierdzały obecność monohydratu bosentanu. Porównanie dyfraktogramów próbek różniących się zawartością wody wykazało, że różnice w jej zawartościach było związane z obecnością składnika amorficznego. W próbkach, których zawartość składnika amorficznego była mniejsza od 30 % zawartości wody nie odbiegały znacząco od jej teoretycznej wartości. Zawartości wody były mniejsze, jeśli zawartość składnika amorficznego przekraczała 30 %. W tej publikacji opisano również, że składnik amorficzny manifestował się na widmach IR poprzez poszerzenie pasm, gdy jego zawartość obliczona z dyfraktogramów przekraczała 40 %.

Badanie przemian polimorficznych i innych przejść fazowych takich jak amorfizacja, krystalizacja, czy dehydratacja umożliwia analiza za pomocą rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej przy użyciu przystawki temperaturowej.¹⁰ Wiedza o zakresie temperaturowym występowania niepożądanego stanu jest wykorzystana w aspekcie przechowywania czy transportu substancji czynnej. Ze względu na bardzo wysoką czułość techniki XRPD diagnostyka polimorfizmu substancji czynnej jak również diagnostyka polimorfizmu substancji czynnej w produkcie leczniczym jest uwzględniona przy realizacji każdego projektu realizowanego w Instytucie Farmaceutycznym.

Rentgenowska dyfrakcja proszkowa jest techniką wiodącą w analizie jakościowej przejść fazowych oraz w analizie ilościowej faz krystalicznych. Przykład walidacji ilościowego oznaczania, za pomocą metody XRPD, z wykorzystaniem krzywej kalibracyjnej, opisałam w publikacji pt. „Walidacja ilościowego oznaczania substancji w dwufazowej mieszaninie form pseudopolimorficznych za pomocą rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej oraz spektroskopii w podczerwieni”.⁷ Przykład ilościowej analizy, metodą Rietvela, dla śledzenia zmian składu form krystalicznych aripiprazolu w trakcie badań stabilności postaci leku opisałam w publikacji pt. „Studies of phase transitions in aripiprazole solid dosage form”¹¹ wchodzącej w skład cyklu habilitacyjnego. Analiza ilościowa pozwoliła na optymalizację technologii oraz określenie warunków przechowywania substancji czynnej i leku.

Każda substancja, jak również formy polimorficzne tego samego związku, ze względu na różnice strukturalne spowodowane obecnością różnych rodzajów wiązań chemicznych bądź oddziaływań międzycząsteczkowych, posiada sobie właściwą pojemność cieplną, która jest wartością mierzoną metodami kalorymetrycznymi ze zmian entalpii, przy stałym

¹⁰ M. Łaszczyńska, K. Trzcińska, A. Witkowska, E. Lipiec-Abramska, W. J. Szczepek, CrystEngComm, 2015;17:2346-2352.

¹¹ M. Łaszczyńska, A. Witkowska, J Pharm Biomed Anal, 2016;117:298-303.

ciśnieniu, w funkcji temperatury. Widoczne na krzywej DSC efekty endotermiczne mogą być związane z topnieniem, przejściem polimorficznym, szklistym postaci amorficznej, rozkładem związku, odparowaniem rozpuszczalnika strukturalnie związanego w sieci krystalograficznej lub też z odparowaniem rozpuszczalnika, który nie jest związany chemicznie z danym związkiem. Natomiast efekty egzotermiczne mogą być związane z krystalizacją składnika amorficznego, przemianą polimorficzną lub z rozkładem.

Technika DSC jest dedykowana do badania wzajemnych relacji w układach polimorficznych, które mogą mieć charakter monotropowy bądź enancjotropowy.¹² W układzie monotropowym forma metastabilna przechodzi w formę stabilną nieodwracalnie. W układzie enancjotropowym obie formy polimorficzne są stabilne w określonych zakresach temperaturowych. Oba polimorfy mogą wzajemnie przechodzić z formy metastabilnej w stabilną w określonej temperaturze przemiany. Żeby poznać charakter przemiany polimorficznej, dla danej substancji, należy zaprojektować indywidualną metodykę DSC obejmującą cykle ogrzewania i chłodzenia. Zbadanie termodynamicznej relacji pomiędzy polimorfami jest podstawą w określeniu warunków otrzymywania docelowej formy pożądanej oraz przechowywania zarówno substancji czynnej jak i leku. Wiedza na temat relacji monotropowej bądź enancjotropowej pomiędzy polimorfami jest bardzo istotna, ponieważ operacje technologiczne takie jak: krystalizacja, suszenie czy mielenie mogą indukować przemianę polimorficzną. Dlatego technika DSC jest wykorzystywana do badania substancji czynnych na każdym etapie ich otrzymywania od skali laboratoryjnej do technologicznej. Należy dodać, że forma polimorficzna charakteryzująca się mniejszą energią Gibbsa w temperaturze zera bezwzględnego, czyli ta, która jest bardziej stabilna, ma gorszą rozpuszczalność. Decyzja o tym, która forma polimorficzna ma być docelowo wytwarzana jest decyzją równowagi pomiędzy wynikami ze stabilności, różnicą w rozpuszczalności i technologicznymi warunkami otrzymywania.

Następnym zastosowaniem techniki DSC jest badanie kompatybilności substancji czynnej ze składnikami placebo, którego przykład opisałam wraz z współautorami w publikacji, pt: „Study on compatibility of imatinib mesilate with pharmaceutical excipients”¹³, wchodzącej w skład cyklu habilitacyjnego.

¹² A. Burger, R. Ramberger, *Mikrochim Acta*, 72;1979:259.

¹³ M. Łaszczyńska, B. Kosmacińska, K. Korczak, B. Śmigielska, M. Glice, W. Maruszak, A. Groman, H. Beczkowicz, Ł. Żelazko, *J Therm Anal Calorim*, 2007;88:305-310.

Zastosowanie techniki DSC, do identyfikacji tworzyw sztucznych w materiałach opakowaniowych opisałam wraz z współautorami w publikacji pt.: „Materiały opakowaniowe w przemyśle farmaceutycznym – podejście farmakopealne. Zastosowanie technik DSC oraz IR do badań materiałów opakowaniowych z tworzyw sztucznych”.¹⁴ Wyniki badań z tej publikacji były podstawą opracowania specyfikacji i instrukcji analitycznych, mojego autorstwa, dla materiałów opakowaniowych z tworzyw sztucznych stosowanych w Instytucie Farmaceutycznym.

Przykład zastosowania techniki DSC do analizy czystości substancji czynnej z wykorzystaniem równania van't Hoffa opisałam wraz z współautorami w publikacji pt. „Stability studies of capecitabine”¹⁵ wchodzącej w skład cyklu habilitacyjnego.

Jednoznaczne rozróżnienie efektów zachodzących bez zmiany masy od efektów zachodzących ze zmianą masy umożliwia analiza TGA, która polega na pomiarze zmiany masy próbki w funkcji temperatury bądź czasu. Analizę termogravimetryczną rutynowo wykorzystuje się do wstępnej kontroli procesu suszenia. Podczas gdy precyzyjne poziomy rozpuszczalników resztkowych są określone za pomocą chromatografii gazowej na podstawie wytycznej ICH Q3C.¹⁶ Proces suszenia stosowany w technologii powoduje odparowanie rozpuszczalników zaabsorbowanych, natomiast nie powoduje odparowania rozpuszczalnika zainkludowanego w krystalitach związków, ponieważ odparowuje on dopiero przy topieniu substancji. Dlatego tworzenie ciekłych inkluzji jest bardzo niekorzystne. Analiza TGA umożliwia obserwację odparowania zainkludowanego rozpuszczalnika i w konsekwencji pomoc w optymalizacji parametrów procesu technologicznego. Technika TGA jest również wykorzystywana do analiz zawartości wody w trakcie badań stabilności substancji czynnej oraz leku jako technika komplementarna lub zastępcza dla oznaczania zawartości wody metodą Karla Fischera.

Spektroskopie w podczerwieni i ramanowska służą do analizy drgań cząsteczki. Nieliniowa cząsteczka ma $3n-6$ (gdzie n - liczba atomów) oscylacyjnych stopni swobody lub drgań normalnych. Które z drgań ujawniają się na widmie IR, a które na widmie ramanowskim określają tzw. reguły wyboru.^{17,18} Według reguły nieściślej pasma od drgań

¹⁴ M. Łaszcz, B. Baranowska, P. Kasprzak, M. Kubiszewski, *Przemysł Chemiczny*, 2007;86:780-782.

¹⁵ M. Łaszcz, K. Trzcińska, K. Filip, A. Szyprowska, M. Mucha, P. Krzeczyński, *J Therm Anal Calorim*, 2011;105:1015-1021.

¹⁶ European Medicines Agency, ICH Topic Q3C(R6), *“Impurities: Guideline for Residual Solvents”*, 2016.

¹⁷ Zbigniew Kęcki, *„Podstawy spektroskopii molekularnej”*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1992.

¹⁸ Praca zbiorowa pod redakcją prof. Dra hab. W. Zielińskiego i dra inż. A. Rajcy, *„Metody spektroskopowe i ich zastosowanie do identyfikacji związków organicznych”*, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne Warszawa, 1995.

symetrycznych są silniejsze na widmie ramanowskim, a pasma od drgań antysymetrycznych są silniejsze na widmie IR. Zgodnie z zakazem alternatywnym, jeżeli cząsteczka ma środek symetrii to drgania aktywne na widmie IR są zabronione na widmie ramanowskim i odwrotnie. W spektroskopii IR foton padającego promieniowania ulega absorpcji a cząsteczka przechodzi w stan wzbudzony o wyższej energii. Absorpcja promieniowania powoduje aktywność tych drgań cząsteczki, dla których następują zmiany momentu dipolowego. Natomiast w spektroskopii ramanowskiej mierzone jest promieniowanie rozproszone niesprężystość na cząsteczkach, w których moment dipolowy indukuje się poprzez zmianę polaryzowalności. W farmacji te dwie komplementarne techniki służą głównie do identyfikacji związków chemicznych poprzez identyfikację szkieletu i grup funkcyjnych. Obie techniki z powodzeniem służą do badań próbek w postaci stałej, cieczy i gazu.

Ponieważ wykonanie pomiaru za pomocą spektroskopii IR i RS nie jest czasochłonne i względnie proste to obie techniki mają powszechne zastosowanie do analiz porównawczych. Praktycznie w każdej specyfikacji i instrukcji analitycznej spektroskopia IR jest wybrana do identyfikacji i porównania z widmem wzorca.

W publikacjach mojego współautorstwa techniki te służyły do identyfikacji surowców, półproduktów oraz substancji czynnych. Przykład takiej charakterystyki opisałam wraz z współautorami w publikacji pt. „Identification and Physicochemical Characteristics of Temozolomide Process-Related Impurities”.⁶

Obie techniki z powodzeniem służą w analizach kontroli międzyoperacyjnej związków z drogi syntezy poprzez identyfikację diagnostycznych pasm. Przykład takiego zastosowania opisałam wraz z współautorami w publikacji pt. „Structural and physicochemical studies of two key intermediates and the impurity in the new synthesis route of vitamin MK-7”.¹⁹ Wykazałam, dla substratu o symbolu M1, że różnice w wartościach liczb falowych drgań rozciągających C=C jego izomerów geometrycznych E i Z oraz izomeru położeniowego E mogą służyć do ich identyfikacji w surowym substracie.

Techniki IR i RS również mają zastosowanie w analizie polimorfizmu substancji czynnej. Różnice w budowie wewnętrznej form polimorficznych wynikające z obecności różnego rodzaju oddziaływań międzycząsteczkowych, powodują przesunięcia pasm na

¹⁹ M. Łaszcz, K. Trzcińska, M. Kubiszewski, K. Krajewski, J Mol Struct, 1160 (2018) 304-310

widmie, co umożliwia identyfikację poszczególnych polimorfów. Przykłady zastosowań technik IR oraz RS opisałam w publikacjach wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego.

Celem badawczym przedstawionego cyklu habilitacyjnego było scharakteryzowanie przejść fazowych, jakie występowały w wybranych przykładach stałych postaci substancji czynnych i leku, za pomocą opracowanych metodyk w zakresie technik: rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej (XRPD), spektroskopowych (IR, RS) oraz termicznych (DSC, TGA).

Do cyklu habilitacyjnego włączyłam serię sześciu oryginalnych artykułów i jednego patentu (H1 – H7), które omówiłam poniżej.

H1. M. Łaszcz, B. Kosmacińska, K. Korczak, B. Śmigielska, M. Glice, W. Maruszak, A. Groman, H. Beczkowicz, Ł. Żelazko, "Study on compatibility of imatinib mesilate with pharmaceutical excipients", *J Therm Anal Calorim*, 2007;88:305-310

Badania kompatybilności pomiędzy substancją czynną a składnikami placebo mają istotne znaczenie przy projektowaniu formy leku. Nieaktywne składniki placebo powinny stabilizować substancję czynną, podczas gdy mogą z nią oddziaływać i wpływać na zmianę stabilności, rozpuszczalności i w konsekwencji biodostępności leku. Trudności fizykochemicznej analizie przemian fazowych w leku omówiłam we Wstępie. Główną techniką, jaką wybrałam do analizy kompatybilności w niniejszej pracy była technika DSC. Przesunięcia temperatur topnienia, zmiany w entalpiach topnienia, zanik lub pojawienie się nowych efektów może wstępnie sugerować o niekompatybilności substancji czynnej ze składnikiem placebo. Należy również pamiętać, że obserwacja zmian wysokotemperaturowych efektów niekoniecznie przenosi się na zmiany zachodzące w warunkach przechowywania określonych w wytycznej ICH Q1A(R2)²⁰, ponieważ oddziaływania ciała stałe – ciała stałe są bardzo powolne w tych temperaturach. W celu potwierdzenia lub wykluczenia wniosków z analiz DSC użyto dodatkowych technik, takich jak XRPD, IR oraz TGA.

Mesylan imatynibu jest substancją czynną stosowaną w leczeniu białaczki i istnieje w dwóch formach polimorficznych alfa i beta. Obie formy krystalizują w układzie trójskośnym i

²⁰ International Conference on Harmonization (ICH) Q1A(R2), "Stability testing of new drug substances and products", 2003.

w grupie przestrzennej P-1. Forma alfa charakteryzuje się następującymi parametrami komórki elementarnej: [Å]: $a=9,467(1)$; $b=9,8820(1)$; $c=18,076(2)$ i [°]: $\alpha=99,11(3)$; $\beta=89,45(4)$; $\gamma=117,28(5)$. Natomiast forma beta następującymi: [Å]: $a=9,094(1)$; $b=10,527(2)$; $c=15,280(3)$ i [°]: $\alpha=93,37(4)$; $\beta=93,90(5)$; $\gamma=90,86(8)$.²¹

Celem niniejszej pracy było zbadanie kompatybilności pomiędzy formą alfa mesylanu imatynibu i następującymi składnikami placebo: stearynianem magnezu, poliwinylpirolidonem i mikrokrystaliczną celulozą.

Wykonano dwuskładnikowe mieszaniny (1:1 m/m; %) formy alfa ze składnikami placebo, które były badane na starcie oraz po trzech miesiącach przechowywania w następujących warunkach temperatury i wilgotności względnej (RH): 25 °C i 60 % RH oraz 40 °C i 75 % RH.

Charakterystyki krzywych DSC i TGA, zarejestrowanych od 25 do 300 °C, dla poszczególnych komponentów mieszanin były następujące:

- forma alfa - pojedynczy efekt topnienia o następujących wartościach temperatury (wg. onsetu) i entalpii topnienia 225,41 °C i 101,74 J/g,
- poliwinylpirolidon i mikrokrystaliczna celuloza - szerokie efekty endotermiczne od odparowania wody w zakresie temperatur od 40 do 140 °, ubytki mas odpowiednio 6,2 % i 4,4 %
- stearynian magnezu – dwustopniowy efekt od dehydratacji w zakresie temperatur od 60 do 120 °C, ubytek masy 4,5 %.

Wykazano, że charakterystyka termiczna mieszanin mesylanu imatynibu z poliwinylpirolidonem i mikrokrystaliczną celulozą jest zbieżna z charakterystyką komponentów. Nie zaobserwowano dodatkowych efektów oprócz tych pochodzących od odparowania wody i topnienia formy alfa imatynibu. Zarówno dla mieszanin wyjściowych jak i po badaniach stabilności zaobserwowano, że temperatura topnienia formy alfa, wyznaczona wg onsetu, przesunęła się w kierunku niższych temperatur o ok. 1 °C, a wartość entalpii topnienia zmniejszyła się proporcjonalnie do jej udziału w mieszaninie. Wyniki analiz

²¹ K. Korczak, A. Pietraszko, M. Gawryś, H. Beczkowicz, W. J. Szczepke, D. Samson-Łazińska, B. Zagrodzki, 45th Polish Crystallographic Meeting, The book of abstracts, str. 91.

termograwimetrycznych dla mieszanin po testach stabilności wykazały jedynie wzrost ubytku masy spowodowany sorpcją wody. Takie zachowanie substancji czynnej w mieszaninie nie wskazuje na jej niekompatybilność. Badania za pomocą technik XRPD oraz IR również ją wykluczyły. Należy również zaznaczyć, że analizy wyników dla powyższych mieszanin wykazały stabilność polimorficzną imatynibu.

Największe zmiany na krzywych DSC zaobserwowano dla mieszaniny z stearynianem magnezu. Oprócz efektów pochodzących od odarowania wody zaobserwowano dodatkowe endotermiczne efekty, w zakresie temperatur od 160 do 220 °C, które uniemożliwiają jednoznaczną identyfikację formy alfa. Weryfikację hipotezy o tworzeniu mieszaniny eutektycznej przeprowadziłam poprzez wykonanie dodatkowych mieszanin formy alfa ze stearynianem magnezu. Brak endotermicznego efektu pochodzącego od mieszaniny eutektycznej na krzywych DSC badanych mieszanin wykluczyła tę hipotezę. Analizy porównawcze XRPD i IR nie wykazały zmian w badanych mieszaninach. Podobne zachowanie substancji czynnej w mieszaninie ze stearynianem magnezu (1:1, m/m %) opisał Oliveira *et al.*²² oraz Balestrieri *et al.*²³. W pierwszym przykładzie niekompatybilność związana z rozkładem glibenklamidu w obecności stearynianu magnezu była udowodniona za pomocą badań izotermicznych. Natomiast, w drugim przykładzie niekompatybilność stearynianu magnezu z fozynoprylem wykluczono na podstawie wyników badań UV i HPLC.

H2. M. Łaszczyńska, K. Trzcińska, M. Kubiszewski, B. Kosmacińska, M. Glice, "Stability studies and structural characterization of pramipexole", J Pharm Biomed Anal, 2010;53:1033-1036.

Dichlorowodorek pramipeksolu jest substancją czynną stosowaną w leczeniu choroby Parkinsona. Jest przykładem substancji, która istnieje w krystalicznej postaci bezwodnej oraz monohydratu.

Celem tej pracy było zbadanie wpływu warunków przechowywania na fizykochemiczne właściwości dichlorowodoru pramipeksolu.

²² G. G. Oliveira, H. G. Ferraz and J. S. R. Matos, J Therm Anal Cal, 2005;79:267.

²³ F. Balestrieri, A. D. Magri, A. L. Margi, D. Marini, A. Sacchini, Thermochim Acta, 1996;285:337.

Próbką startową był bezwodny dichlorowodorek pramipeksolu, który przechowywano przez 6 miesięcy w następujących warunkach temperatury i wilgotności względnej: 25 °C i 60 % RH oraz 40 °C i 75 % RH jak również przez 9 miesięcy w warunkach 25 °C i 60 % RH. Do analiz przemian fazowych zastosowano techniki: XRPD, IR, DSC oraz TGA. Strukturalną charakterystykę monohydratu dichlorowodorku pramipeksolu wykonano również za pomocą spektroskopii NMR oraz rentgenowskiej dyfrakcji na monokryształach.

Na widmach IR próbek startowej i stabilnościowych wyodrębniono trzy diagnostyczne zakresy obserwacji, w których zmiany strukturalne są najlepiej widoczne: od 3500 do 3200 cm^{-1} , od 2500 do 2300 cm^{-1} oraz od 1700 do 1500 cm^{-1} . Analiza porównawcza widm IR wykazała inkorporację wody w strukturę związku po 6 miesiącach w obu warunkach przechowywania. Analizy wykonane po 9 miesiącach potwierdziły stabilność utworzonego hydratu. Krzywa DSC próbki startowej charakteryzowała się małym efektem endotermicznym w temperaturze 276,51 °C pochodzącym od topnienia substancji z jednoczesnym rozkładem, podczas gdy próbka przechowywana przez 9 miesięcy charakteryzowała się dodatkowym efektem endotermicznym, występującym w temperaturze 121,57 °C, pochodzącym od odparowania wody. Analiza TGA potwierdziła przyrost ubytku masy od wartości 0,6 %, dla próbki na starcie, do 6,0 % dla próbki przechowywanej przez 9 miesięcy. Wartość ubytku masy, wynosząca 6,0 %, jest zgodna z teoretyczną zawartością wody w cząsteczce monohydratu dichlorowodorku pramipeksolu. Rentgenowska analiza strukturalna monokryształu monohydratu dichlorowodorku pramipeksolu wykazała, że krystalizuje on w układzie rombowym w grupie przestrzennej P212121 z następującymi parametrami komórki elementarnej: [Å]: $a=7,0939(2)$; $b=15,1763(3)$ i $c=27,2761(6)$. Analiza struktury związku wykazała, że cząsteczka wody bierze udział w wiązaniach wodorowych. Jest ona donorem protonu dla atomów chloru i akceptorem protonu z aminy pierwszorzędowej.

Możliwość rozwiązania struktury krystalograficznej jest niezwykle przydatna, ponieważ umożliwia symulację teoretycznego dyfraktogramu proszkowego, który może służyć, jako wzorzec w analizach porównawczych.

Zmiany strukturalne pochodzące od inkorporacji cząsteczki wody w strukturę dichlorowodorku pramipeksolu były również obserwowane na dyfraktogramach proszkowych. Analiza porównawcza wykazała zgodność dyfraktogramu próbki

przechowywanej przez 9 miesięcy z symulowanym dyfraktogramem monohydratu dichlorowodorku pramipeksolu.

H3. M. Łaszczyńska, K. Trzcicka, K. Filip, A. Szyprowska, M. Mucha, P. Krzeczowski „Stability studies of capecitabine”, *J Therm Anal Calorim.*, 2011;105:1015-1021.

Badania stabilności substancji czynnej pozwalają odpowiedzieć na pytanie jak zmienia się jej jakość w czasie pod wpływem czynników środowiskowych takich jak temperatura i wilgotność względna.²⁰ Wyniki tych badań są podstawą do ustalenia ponownego testu badania jakości substancji oraz rekomendowanych warunków przechowywania.

Dedykowaną techniką do kontroli profilu zanieczyszczeń organicznych w substancji czynnej podczas badań stabilności jest chromatografia cieczowa. W tym artykule zastosowałam technikę różnicowej kalorymetrii skaningowej do analizy czystości substancji, jako techniki komplementarnej do chromatografii cieczowej. Stopień czystości substancji, za pomocą techniki DSC, wyznacza się za pomocą równania van't Hoffa opisującego przesunięcie temperatury topnienia substancji w kierunku niższych temperatur proporcjonalnie do ułamka molowego eutektycznych zanieczyszczeń.²⁴ Zastosowanie techniki DSC do analiz czystości substancji jest opisane w monografii Ph. Eur.²⁵ Zalety metody DSC do oznaczania czystości są następujące: minimalna ilość substancji (kilka miligramów), krótki czas analizy oraz brak konieczności stosowania wzorców.

W tej pracy do kontroli sorpcji wody oraz rozkładu substancji użyto techniki TGA. Dodatkowe pomiary zawartości wody wykonano w celu określenia jej udziału w całkowitym ubytku masy wyznaczonym z pomiarów TGA. Do identyfikacji substancji czynnej oraz kontroli przejść fazowych, które mogły zaistnieć w trakcie badań stabilności użyto techniki IR.

Celem tej pracy było zbadanie wpływu warunków przechowywania na stabilność kapecytabiny, substancji stosowanej w chemioterapii nowotworów złośliwych.

Badania stabilności w warunkach testów długoterminowego i przyspieszonego przeprowadzono na dwóch seriach kapecytabiny, wytworzonych w IF: KP-1 i KP-2 oraz na

²⁴ D. Giron, C. GoMbronn, *J Therm Anal.* 1995;44:217–51.

²⁵ Ph. Eur. 9.0, monografia 2.2.34. "Thermal analysis".

jednej serii handlowej KP-API2 (Aurisco Pharmaceutical Limited Batch No. 081105). Próbkę opakowano w woreczki polietylenowe z zamknięciem strunowym i umieszczono w cylindrycznych, kartonowych pojemnikach z polietylenowymi przykrywkami.

W **Tabeli 1** zestawiono wyniki analiz HPLC, DSC, TGA i zawartości wody dla próbek analizowanych na stracie i po badaniach stabilności w warunkach testu długoterminowego. Charakterystyka termiczna (entalpia i temperatura topnienia) próbek po badaniach stabilności jest zgodna z charakterystyką próbek na starcie. Również czystości próbek po badaniach stabilności, określone za pomocą równania van't Hoffa, są zgodne z wynikami próbek analizowanych na stracie. Analiza czystości za pomocą metody HPLC również potwierdza stabilność próbek kapecytabiny analizowanych po 6 miesiącach w warunkach testu długoterminowego.

Tabela 1. Zestawienie wyjściowych wyników z analiz HPLC, termicznych i zawartości wody z wynikami z badań stabilności po 6 miesiącach przechowywania w warunkach testu długoterminowego dla próbek KP-API2 and KP-2.

HPLC	DSC			TGA	Zawartość wody, [%]
Powierzchnia piku głównego, [%]	Czystość piku, [mol %]	ΔH, [J/g]	Onset, [°C]	Ubytek masy, Δm, [%]	
KP-API2					
Wyniki wyjściowe					
99,97	99,31	81,47	119,28	0,10	0,02
6 miesięcy					
99,93	99,14	80,99	120,97	0,19	0,03
KP-2					
Wyniki wyjściowe					
99,48	99,61	79,69	119,56	0,22	0,03
6 miesięcy					
99,96	99,60	80,38	119,84	0,25	0,05

W **Tabeli 2** zestawiono wyniki analiz HPLC, DSC, TGA i zawartości wody dla próbek analizowanych na stracie i po badaniach stabilności w warunkach testu przyspieszonego. Malejące wartości temperatur i entalpii topnienia oraz analiza czystości z pików topnienia kapecytabiny w powiązaniu z rosnącymi wartościami ubytku masy wskazały na stopniowy rozkład związku w trakcie przechowywania. Wyniki z badań technikami termicznymi poparto rezultatami z analiz czystości chemicznej za pomocą techniki HPLC, które w próbkach

przechowywanych przez 6 miesięcy wykazały obecność dwóch zanieczyszczeń oznaczonych w monografii kapecytabiny w Farmakopei USP jako związki pokrewne A (5'-deoxy-5-fluorocytidine) i B (5'-deoxy-5-fluorouridine).²⁶

Tabela 2. Zestawienie wyjściowych wyników z analiz HPLC, termicznych i zawartości wody z wynikami z badań stabilności po 1, 2, 3 i 6 miesiącu przechowywania w warunkach testu przyspieszonego dla próbek KP-API2 and KP-1.

HPLC	DSC			TGA	Zawartość wody, [%]
Powierzchnia pików głównych, [%]	Czystość pików, [mol %]	ΔH , [J/g]	Onset, [°C]	Ubytek masy, Δm , [%]	

KP-API2

Wyniki wyjściowe

99,97	99,30	81,46	119,28	0,10	0,02
1 miesiąc					
99,78	98,96	78,75	120,29	0,19	-
2 miesiąc					
97,15	98,63	76,32	119,82	0,25	-
3 miesiąc					
97,61	98,45	72,62	118,71	0,28	-
6 miesiąc					
97,88	96,02	71,78	116,76	0,53	0,16

KP-1

Wyniki wyjściowe

99,98	99,41	80,85	119,61	0,12	0,03
1 miesiąc					
99,81	99,14	76,94	119,51	0,24	-
2 miesiąc					
97,67	98,56	74,09	119,20	0,36	-
3 miesiąc					
99,00	97,90	74,80	118,66	0,30	-
6 miesiąc					
97,73	96,94	70,47	116,60	0,39	0,16

Analiza porównawcza widm IR próbek kapecytabiny analizowanych na starcie z widmami próbek po badaniach stabilności w warunkach testów długoterminowego i

²⁶ USP, monografia „Capecitabine”.

przyspieszonego nie wykazała różnic wskazujących na rozkład związku lub obecność przemian fazowych.

H4. M. Łaszczyńska, K. Trzcińska, A. Witkowska, E. Lipiec-Abramska, W. J. Szczepiek, „Phase transition studies of dutasteride crystalline forms”, *CrystEngComm*, 2015;17:2346-2352.

W tej publikacji zweryfikowano termin polimorfizmu w odniesieniu do danych literaturowych i patentowych dla form krystalicznych dutasteridu. Według patentów US 7022854 B2²⁷ i WO 2009/083258 A2²⁸ dutasteryd istnieje w dwóch formach polimorficznych I i II jak również w postaci hemihydratu nazwanego również forma III oraz w postaci amorficznej. Synteza formy 1 i 2 została opisana również przez Satyanarayana *et al.*²⁹. Porównanie dyfraktogramów proszkowych form I i 1 oraz II i 2 wykazało obecność tych samych form krystalicznych. Rentgenowska analiza strukturalna monokryształu hemihydratu dutasteridu opisana przez Nanubolu *et al.*³⁰, wykazała, że krystalizuje on w układzie rombowym w grupie przestrzennej P212121 z następującymi parametrami komórki elementarnej: [Å]: a=8,2124(7); b=18,5162(17) i c=34,876(3). Porównanie symulowanego dyfraktogramu proszkowego hemihydratu z dyfraktogramem formy III wykazało obecność tych samych form krystalicznych.

Celem niniejszej pracy było zbadanie przemian fazowych form krystalicznych dutasteridu.

Za pomocą pomiarów XRPD w funkcji temperatury wykazano, że dehydratacja formy II prowadzi do utworzenia w formy I poprzez metastabilną formę I' (**Rysunek 1a**). Wnioski z tej analizy w połączeniu z wynikami z pomiarów TGA wykazały, że forma II jest hydratem (0,3 mola wody / 1 mol dutasteridu) oraz, że dehydratacja formy II odbywa się jednostopniowo. Za pomocą pomiarów XRPD w funkcji temperatury wykazano, że dehydratacja formy III zachodzi przez utworzenie formy II, a następnie metastabilnej formy I''. Dalszy wzrost

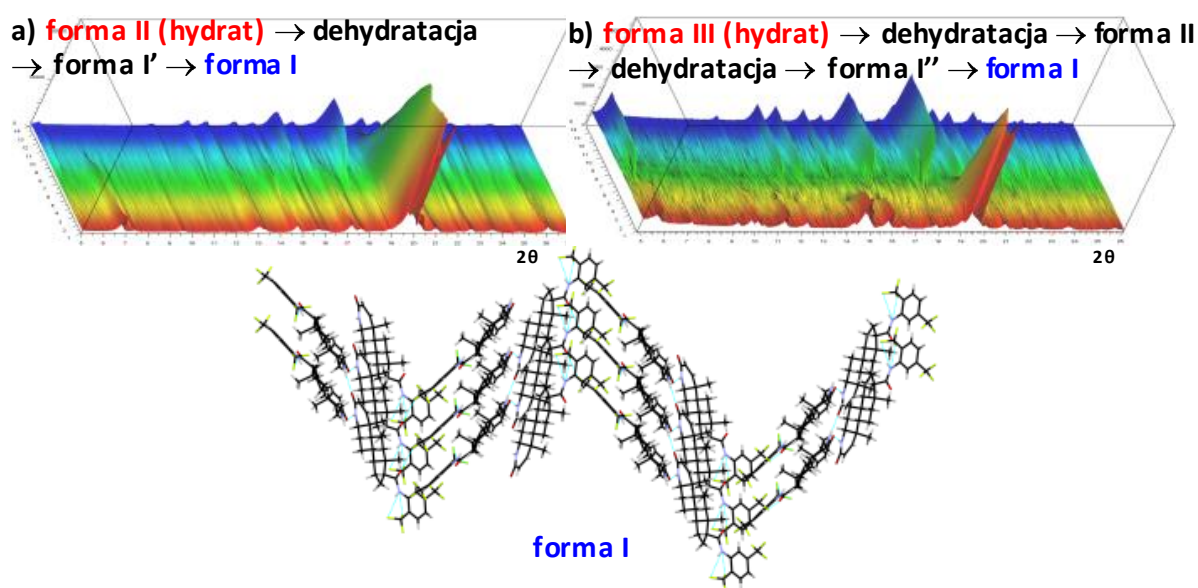
²⁷ M. S. Reddy, Ch. Nagaraju, G. Srinivasulu, M. V. N. B. Rao, B. R. Reddy and S. Radhakrishna, US Pat., 7022854 B2, 2006.

²⁸ A. Vecchioli, D. G. Tombari, C. P. Magnone, M. B. Garcia, R. A. Labriola, WO Pat., 083258 A2, 2009.

²⁹ K. Satyanarayana, K. Srinivas, V. Himabindu, G. M. Reddy, Org. Process Res. Dev., 2007, 11, 842.

³⁰ J. B. Nanubolu, B. Sridhar and K. Ravikumar, CrystEngComm, 2012, 14, 2571.

temperatury prowadzi do amorfizacji próbki, po której następuje krystalizacja formy I (**Rysunek 1b**). Na krzywej TGA formy III zaobserwowano trzystopniowy efekt dehydratacji. Monokryształ dutasterydu, którego jakość była odpowiednia do wykonania badań rentgenowskiej analizy strukturalnej, otrzymano w wyniku krystalizacji dyfuzyjnej (układ octan etylu/n-heptan). Przeprowadzone pomiary wykazały, że forma I krystalizuje w układzie rombowym w grupie przestrzennej P212121 o następujących parametrach komórki elementarnej: [Å]: $a=7,48732(15)$; $b=9,5589(19)$ i $c=33,0328(8)$.



Rysunek 1. Dyfraktogramy 3D z pomiarów temperaturowych formy II (a) oraz formy III (b).
Poniżej propagacja cząsteczek formy I dutasterydu.

W monografii Ph. Eur. identyfikacja dutasterydu opiera się na spektroskopii IR.³¹ Nasze badania potwierdziły, iż owszem formy I, II i III są dobrze rozróżnialne za pomocą spektroskopii IR, natomiast analiza jakościowa mieszanin wykazała znacznie lepszą czułość detekcji poszczególnych form za pomocą rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej.

- H5. **Ł. Kaczmarek, K. Badowska-Rosłonek, M. Łaszczyńska, J. Chmiel, W. Szelejewski, „Sposób wytwarzania formy krystalicznej B aripiprazolu”, Patent - PL 217087 B1, data zgłoszenia 22.06.2007.**
- H6. **M. Łaszczyńska, A. Witkowska, „Studies of phase transitions in aripiprazole solid dosage form”, J Pharm Biomed Anal, 2016;117: 298-303.**

³¹ Ph. Eur. 9.0, monografia „Dutasteride”.

Aripirazol jest substancją czynną stosowaną w leczeniu schizofrenii. Jest zakwalifikowany do IV klasy BCS (ang. *Biopharmaceutics Classification System*). Zgodnie z danymi patentowymi aripirazol wykazuje polimorfizm^{32,33}, pseudopolimorfizm³⁴ jak również występuje w postaci amorficznej.³⁵ Trzy formy krystaliczne aripirazolu: type 1, type 2 (formy bezwodne) oraz type 3 (hydrat) po raz pierwszy scharakteryzował Aoki *et al.*³⁶ Jednak jakość zaprezentowanych dyfraktogramów i krzywych DSC w tej publikacji jest bardzo słaba. Opisane temperatury topnienia dla form type 1 i 2 wynoszą odpowiednio ok. 140 °C i 150 °C. W tej publikacji wykazano, że forma type 1 przechodzi w formę type 2 podczas mielenia oraz ogrzewania w zakresie temperatur 130–140 °C. Rentgenowską analizę strukturalną monokryształów aripirazolu i jego solwatów opisali Tessler i Goldberg.³⁷ Polimorfy konformacyjne aripirazolu oraz ich stabilność badali Braun *et al.*^{38,39} Badania stabilności termicznej monohydratu aripirazolu za pomocą spektroskopii Ramana przeprowadzili Ayala *et al.*⁴⁰ W publikacji Braun *et al.*³² najlepiej usystematyzowano i scharakteryzowano następujące formy polimorficzne: I, II, III, IV i X⁰ za pomocą technik: XRPD, DSC i RS. W tej publikacji opisano relacje termodynamiczne pomiędzy polimorfami aripirazolu jak również ich struktury krystalograficzne. Autorzy potwierdzili zgodność dyfraktogramów form X⁰ i type 2 oraz wykazali, że forma X⁰ jest stabilna w zakresie temperatur od zera absolutnego do 62 °C, a następnie przechodzi bardzo szybko do formy I. Z powodu bardzo szybkiej przemiany obserwacja efektu topnienia formy X⁰ jest utrudniona. Wykazano, że forma II (T_{fus}= 143,1 °C) jest stabilna w zakresie temperatur od 62 do 77 °C, a największą stabilność termodynamiczną ma forma I (T_{fus}= 149,1 °C). Pomimo iż formy III (T_{fus}= 139,2 °C) i IV (T_{fus}= 134,9 °C) są metastabilne to Autorzy zaobserwowali ich stabilność polimorficzną w warunkach długoterminowego przechowywania w temperaturze pokojowej. Z tego powodu formy III i IV mogą być użyte do wytworzenia leku. Autorzy potwierdzili obserwacje przeprowadzone przez Aoki *et al.*³⁶, że mielenie i ogrzewanie formy III (dyfraktogram

³² T. Bando, S. Aoki, J. Kawasaki, M. Ishigami, Y. Tangiguchi, T. Yabuuchi, K. Fujimoto, Y. Nishioka, N. Kobayashi, T. Fujimura, M. Takahashi, K. ABE, T. Nakagawa, K. Shinham, N. Utsumi, M. Tominaga, Y. Oi, S. Yamada, K. Tomikawa, Patent WO03/0026659, 2003.

³³ S.B. Bhirud, G.S. Sarin, S. Aavula, P. Gupta, R.V. Naik, Patent WO2012/077134, 2012.

³⁴ G.J.B. Ettema, R.J.H. Westheim, F. Kalmoua, Patent WO 2006/053780, 2006.

³⁵ M. Merslavic, U. Gojak, M. Smrkolj, S. Bombek, M. Stefanic, A. Vajs, V. Kroselj, Patent WO2008/034628, 2008.

³⁶ S. Aoki, T. Bando, N. Kobayashi, "Study on crystal transformation of aripirazol", The Fourth Japan—Korea Symposium on Separation Technology, 1996.

³⁷ L. Tessler, I. Goldberg, J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 2006;55:255–261.

³⁸ D.E. Braun, T. Gelbrich, V. Kahlenberg, R. Tessadri, J. Wieser, U.J. Griesser, J. Pharm. Sci., 2009;98:2010–2026.

³⁹ D.E. Braun, T. Gelbrich, V. Kahlenberg, R. Tessadri, J. Wieser, U.J. Griesser, Cryst. Growth. Des., 2009;9:1054–1065.

⁴⁰ A.P. Ayala, S.B. Honorato, J.M. Filho, D. Grillo, M. Quintero, F. Gilles, G. Polla, Vib. Spectrosc., 2010;54:169–173.

podobny do dyfraktogramu typu 1) powyżej jej temperatury topnienia skutkuje utworzeniem formy I.

Celem prac opisanych w patencie było opracowanie nowego sposobu wytwarzania trwałej termodynamicznie, bezwodnej, krystalicznej formy aripiprazolu.

Zastrzeżenia patentowe obejmują kondensację 7-(4-bromobutoksy)-3,4-dihydro-2(1H)-chinolinonu i chlorowodoru 1-(2,3-dichlorofenyl)-piperazyny w roztworach wodnych w obecności Na_2CO_3 . Otrzymany hydrat aripiprazolu suszy się w temperaturze 80-130 °C do uzyskania formy bezwodnej. Zarówno hydrat jak i postać bezwodna aripiprazolu zostały scharakteryzowane technikami XRPD i DSC.

Wynikiem prac analitycznych, które przeprowadziłam w ramach tego patentu było opracowanie metod czułych na detekcję form polimorficznych i pseudopolimorficznych aripiprazolu. Wiedza ta następnie została wykorzystana do prac nad lekiem, które opisałam poniżej.

Celem prac opisanych w publikacji H6 było opracowanie metod analitycznych czułych na detekcję przemian fazowych w tabletkach zawierających aripiprazol.

Do wytworzenia tabletek użyto aripiprazolu w polimorficznej formie III. Wiedza na temat przemian fazowych aripiprazolu, które mogą zaistnieć podczas wytwarzania tej substancji czynnej jak również leku pozwoliła mi założyć możliwość powstania formy I i X^0 oraz monohydratu, jako niepożądanych domieszek. W badaniach zastosowałam techniki: XRPD, w tym metodę Rietvelda do analizy ilościowej, RS oraz DSC.

Materiałami do badań były dwie serie aripiprazolu AR-1 i AR-2, monohydrat aripiprazolu (AR-MH), tabletki referencyjne Abilify® 10 mg oraz tabletki 10 i 30 mg. Składnikami placebo były: monohydrat laktozy (składnik główny), mikrokrystaliczna celuloza, hydroksypropyloceluloza, skrobia kukurydziana, stearynian magnezu, krzemionka koloidalna, tlenek żelaza (III). Wytworzone tabletki 10 i 30 mg były poddane badaniom stabilności, według planu przedstawionego w **Tabeli 3**.

Tabela 3. Plan badań stabilnościowych tabletek zawierających aripiprazol.

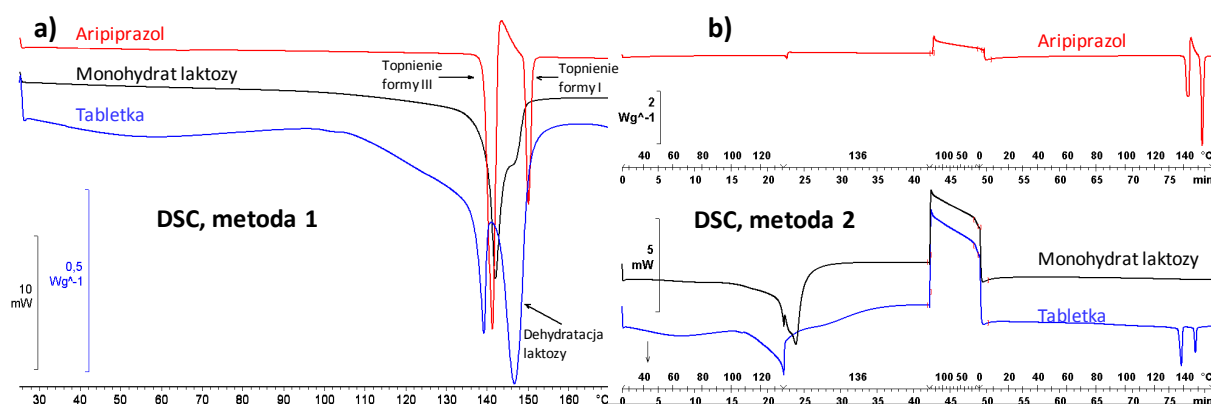
Tabletki	Rodzaj opakowania
Tabletki po wytworzeniu	
10 mg	--
30 mg	--
3 miesiące, długoterminowe* i przyspieszone** warunki przechowywania	
10 mg	blistry Al/Al
	blistry PVC/PE/PVdC
	buteleczki HDPE
30 mg	blistry Al/Al
	buteleczki HDPE z osuszaczem
6 miesięcy, długoterminowe i przyspieszone warunki przechowywania	
10 mg	blistry Al/Al
30 mg	blistry Al/Al
	buteleczki HDPE z osuszaczem
12 miesięcy, długoterminowe warunki przechowywania	
10 mg	blistry Al/Al
30 mg	blistry Al/Al

* warunki długoterminowe: 25 °C±2 °C, 60 % ±5 % RH²⁰

** warunki przyspieszone: 40 °C±2 °C, 75 % RH ±5 % RH²⁰

Analizy porównawcze dyfraktogramów i widm ramanowskich próbek AR-1 i AR-2 wykazały obecność tylko formy III. Wyniki uzyskane za pomocą techniki DSC potwierdziły, że w próbce AR-1 jest tylko forma III, natomiast w próbce AR-2 występuje przemiana polimorficzna formy III w I (**Rysunek 2a**) wywołana obecnością zarodków formy I w próbce AR-2. Ponieważ w serii AR-1 zidentyfikowano tylko formę III, to użyto ją do wytworzenia tabletek. Analizy porównawcze dyfraktogramów i widm ramanowskich tabletek po wytworzeniu potwierdziły obecność tylko formy III. Ponieważ dehydratacja laktozy jest w zakresie temperatur 130-150 °C, co uniemożliwiało obserwację ewentualnej przemiany polimorficznej formy III w I, to do analiz przemian polimorficznych aripiprazolu w tabletkach opracowałam metodę 2 DSC. Zaletą tej metody jest odsłonięcie z zakresu ewentualnej przemiany polimorficznej efektu związanego z dehydratacją. W metodzie 2, próbka rozproszkowanej tabletki była ogrzewana od 25 do 136 °C z prędkością 5 °C/min, następnie przetrzymana izotermicznie przez 20 minut, potem schłodzona do 0 °C z prędkością 20 °C/min i ostatecznie ogrzewana do 160 °C z prędkością 5 °C/min (**Rysunek 2b**). W metodzie 2 entalpia topnienia formy III, po drugim przebiegu ogrzewania, zmalała z jednoczesnym

wzrostem entalpii topnienia formy I w porównaniu do tych wartości z metody 1. Wzrost entalpii formy I podnosi czułość metody 2 na detekcję tej formy w tabletkach.



Rysunek 2. Porównanie krzywych DSC aripiprazolu (AR-2), monohydratu laktozy i tabletki Abilify® 10 mg otrzymanych wg metody 1 (a) i 2 (b).

Wyniki analiz za pomocą metody 2 DSC nie wykazały obecności przemiany polimorficznej w tabletkach podczas badań stabilnościowych. Natomiast za pomocą tej metody wykazano obecność przemiany polimorficznej w tabletkach referencyjnych Abilify® 10 mg (**Rysunek 2b**). Wyniki badań przeprowadzonych dla tabletek przechowywanych w warunkach długoterminowych i przyspieszonych, za pomocą metod XRPD i RS, wykazały powstanie AR-MH. Jedynie tabletki przechowywane w warunkach testu długoterminowego, opakowane w blistrach Al/Al, były pozbawione AR-MH. Identyfikacja monohydratu w tabletkach, na widmie ramanowskim, była możliwa za pomocą diagnostycznego pasma przy 1693 cm^{-1} . Natomiast, jedynie za pomocą metody XRPD zidentyfikowano częściową transformację formy III w monohydrat w tabletkach 30 mg przechowywanych przez 6 miesięcy w blistrach Al/Al w warunkach testu przyspieszonego. Dla tabletek 30 mg przechowywanych w buteleczkach HDPE przez 6 miesięcy w warunkach testu przyspieszonego wykonałam analizę ilościową metodą Rietvelda. Założyłam obecność następujących faz krystalicznych: monohydratu laktozy, formy III, AR-MH oraz składnika amorficznego. Za pomocą analizy ilościowej metodą Rietvelda wykazałam obecność AR-MH na poziomie 2 %, formy III 6 %, monohydratu laktozy 54 % oraz składnika amorficznego na poziomie 38 %.

H 7. M. Łaszczyńska, K. Trzcińska, A. Witkowska, A. Ciesielska, K. Badowska-Rostonek, K. Kuziak, „Structural and Physicochemical Studies of Olopatadine Hydrochloride Conformational Polymorphs”, *J Pharm Sci*, 2016;105:2419–2426.

Zgodnie z danymi ujawnionymi w patentach chlorowodorek olopatadyny wykazuje polimorfizm. W zgłoszeniu patentowym WO 2007/105234⁴¹ opisano dwie formy polimorficzne I i II jak również postać amorficzną będące izomerami Z oraz postać krystaliczną izomeru E. Formy polimorficzne A i B ujawniono w patencie WO 2007/110761⁴² oraz w patencie WO 2007/119120.⁴³ Porównania dyfraktogramów potwierdziły, że forma I jest tożsama z formami A oraz forma II jest tożsama z formami B. Rentgenowską analizę strukturalną monokryształu trójhdydratu olopatadyny (isomer Z) opisali Ohshima *et al.*⁴⁴ Syntezę monohydratu chlorowodoru olopatadyny i izomeru E opisali Bosch *et al.*⁴⁵ Przemiany konformacyjne chlorowodoru olopatadyny w roztworze za pomocą spektroskopii NMR badali Lian-di *et al.*⁴⁶

Celem niniejszej pracy było zbadanie polimorfizmu konformacyjnego izomeru Z chlorowodoru olopatadyny, substancji czynnej wykazującej działanie przeciwhistaminowe.

Nasze badania wykazały, że forma I powstaje w wyniku krystalizacji z większości opisanych w publikacji rozpuszczalników, natomiast forma II krystalizuje z metanolu bądź z układu metanol/heptan. Obie formy krystalizują w układzie jednoskośnym w centrosymetrycznych układach pochodzących od międzycząsteczkowych silnych i słabych wiązań wodorowych typu: N-H...Cl, O-H...Cl, C-H...O i C-H...Cl. Oddziaływania pi-stakingowe są obecne w formie II. **Rysunek 3** przedstawia nałożenie na siebie molekuł dwóch polimorfów. Żeby odpowiedzieć na pytanie, czy formy I i II są polimorfami konformacyjnymi zastosowaliśmy dwa strukturalne przybliżenia opisane w publikacji Cruz-Cabeza i Bernsteina⁴⁷: maksymalną różnicę w wartościach kątów torsyjnych ($\max[\Delta\theta]$) i średnie odchylenie kwadratowe pomiędzy pozycjami atomów ($\text{rmsd}[r]$) dwóch form. Porównanie

⁴¹ V.R. Tarur, N.B. Bhise, D.G. Sathe, et al., patent WO07/105234 A2; 2007.

⁴² T. Bader, H.U. Bichsel, B. Gilomen, I. Meyer-Wilmes, M. Sundermeier, patent WO07/110761, 2007.

⁴³ M. Benito, I. Chamorro, E. Molins, patent WO07/119120, 2007.

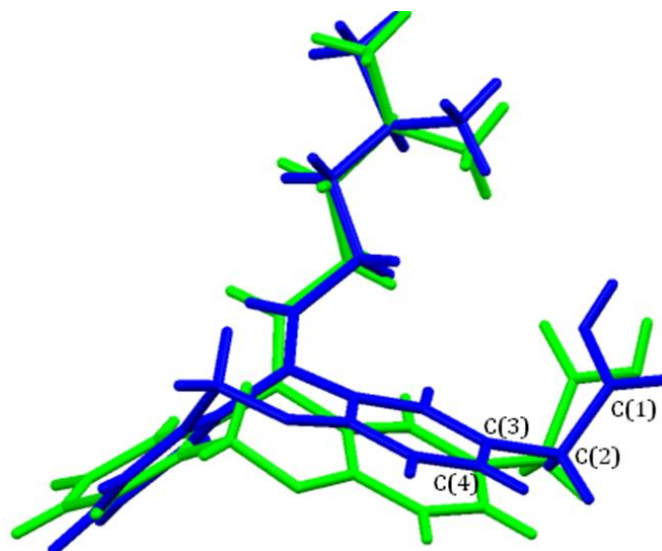
⁴⁴ E. Ohshima, S. Otaki, H. Sato, et al. *J Med Chem.* 1992;35:2074-2084.

⁴⁵ J. Bosch, J. Bachs, A.M. Gómez, R. Griera, M. Écija, M. Amat, *J Org Chem.* 2012;77:6340-6344.

⁴⁶ L. Lian-di, Z. Chuan-jun, Y. Chun-hui, C. Yu-xin, *J Mol Struct.* 2008;892:398-401.

⁴⁷ A.J. Cruz-Cabeza, J. Bernstein, *Chem Rev.*, 2014;114:2170-2191.

wartości kątów torsyjnych wykazało, że kryterium $\max[\Delta\theta] \geq 95^\circ$ jest spełnione dla 11 kątów torsyjnych, dla których największą wartość ma kąt $156,01^\circ$ pochodzący od drgań C(1)-C(2)-C(3)-C(4). Kryterium $\text{rmsd}[r] > 0,375 \text{ \AA}$ jest również spełnione, ponieważ wartość $\text{rmsd}[r]$ obliczona dla formy I i II wynosi $0,722 \text{ \AA}$.



Rysunek 3. Nałożenie formy I (zielony) i II (niebieski, transformacja przez symetrię $-x, -y, -z$).

Eksperymenty DSC wykazały, że formy I i II są powiązane relacją monotropową. Większa wartość temperatury i entalpii topnienia formy I wskazuje, że jest ona bardziej stabilna termodynamicznie ale również słabiej rozpuszczalna od formy II. Jednakże różnica w rozpuszczalnościach tych dwóch form zmierzona w 25°C wynosi tylko 7 mg/mL . Badania, za pomocą RS, osadów powstałych po eksperymentach w zawiesinach w różnych rodzajach rozpuszczalników wykazały transformację formy II w I. Z tych powodów forma I została zarekomendowana do użycia w stałej postaci leku.

Podsumowanie

Wnioski z prac wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego są następujące:

- H1** Techniki termiczne mogą być narzędziem do wstępnych badań kompatybilności substancji czynnej ze składnikami placebo w oparciu o analizę przesunięć temperatury topnienia oraz zmian entalpii topnienia substancji czynnej w mieszaninach. Wykazano kompatybilność i stabilność polimorficzną mesylanu

imatynibu w formie alfa w mieszaninach z poliwinylpirolidonem i mikrokrystaliczną celulozą. Na krzywych DSC mieszanin ze stearynianem magnezu zaobserwowano dodatkowe efekty, które nie pochodzą od mieszaniny eutektycznej i mogą wskazywać na oddziaływania pomiędzy komponentami.

- H2** Za pomocą technik IR oraz XRPD wykazano, że sorpcja wody przez dichlorowodorek pramipeksolu prowadzi do utworzenia hydratu. Proces inkorporacji wody i jej związania w strukturze jest bardzo szybki, ponieważ obecność hydratu potwierdzono już po 6 miesiącach przechowywania w warunkach testów długoterminowego i przyspieszonego. Rentgenowska analiza strukturalna monokryształu monohydratu dichlorowodoru pramipeksolu wykazała, że wbudowanie cząsteczki wody jest uprzywilejowane poprzez obecność aminy pierwszorzędowej oraz atomów chloru, które biorą udział w tworzeniu wiązań wodorowych.
- H3** Na przykładzie kapecytabiny wykazano, że technika DSC może być skutecznym narzędziem do szybkiej, wstępnej kontroli czystości substancji. Za pomocą metod termooptycznych oraz z zastosowaniem metody HPLC wykazano stabilność kapecytabiny przechowywanej przez 6 miesięcy w warunkach testu długoterminowego oraz jej niestabilność chemiczną w warunkach testu przyspieszonego. Wykazano, że w przypadku kapecytabiny spektroskopia IR charakteryzuje się mniejszą czułością detekcji produktów jej degradacji w analizowanych próbkach po 6 miesiącach przechowywania w podwyższonych warunkach temperatury i wilgotności.
- H4** Za pomocą pomiarów XRPD w funkcji temperatury wykazano, że spośród trzech form krystalicznych dutasterydu formy II i III są hydratami. Wykazano wieloetapowy charakter przemian fazowych form II i III zachodzących ze wzrostem temperatury, które prowadzą do powstania bezwodnej formy I. Analiza porównawcza, za pomocą technik XRPD i IR, mieszanin form krystalicznych dutasterydu wykazała większą czułość detekcji niepożądanych

form II i III za pomocą XRPD w porównaniu ze spektroskopią IR, która jest rekomendowana w monografii farmakopealnej dotyczącej dutasterydu.

H5 i H6 Opracowano metodyki analityczne służące do kontroli form polimorficznych i pseudopolimorficznych aripiprazolu oraz stabilności formy III w tabletkach. Opracowana metodyka 2 dla techniki DSC służyła do kontroli przemiany polimorficznej formy III w I. Za pomocą tej metodyki wykazałam, że przemiana polimorficzna występowała w tabletkach referencyjnych Abilify® 10 mg, podczas gdy nie zaobserwowano jej w leku generycznym po wytworzeniu oraz w trakcie badań stabilności w warunkach testów długoterminowego oraz przyspieszonego w trzech rodzajach opakowań: blistry Al/Al, blistry PVC/PE/PVdC oraz buteleczki HDPE. Wykazałam, że technika DSC nie jest odpowiednia do detekcji tworzenia monohydratu aripiprazolu, który był fazą konkurencyjną dla formy III w badanych tabletkach podczas badań stabilności. Do detekcji hydratu wykazano użyteczność technik RS i XRPD. Przy czym wykazano lepszą czułość detekcji monohydratu aripiprazolu za pomocą metody XRPD niż RS. W tabletkach przechowywanych w buteleczkach HDPE przez 6 miesięcy w warunkach testu przyspieszonego wykazano, za pomocą ilościowej analizy metodą Rietvelde, obecność monohydratu aripiprazolu na poziomie 2 %, podczas gdy pasmo diagnostyczne pochodzące od tej fazy na widmie ramanowskim miało znikomą intensywność. Za pomocą ww. technik wykazałam stabilność formy III tylko w tabletkach opakowanych w blistry Al/Al po 12 miesiącach przechowywania w warunkach testu długoterminowego.

H7. Badania strukturalne potwierdziły polimorfizm konformacyjny izomeru Z chlorowodoru olopatadyny. Za pomocą techniki DSC wykazano relację monotropową pomiędzy formami I i II. Większe wartości temperatury i entalpii topnienia formy I wskazały, że jest ona bardziej stabilna termodynamicznie. Potwierdzeniem tego wniosku jest jej mniejsza rozpuszczalność w porównaniu do formy II oraz wyniki analiz z badań osadów powstałych po eksperymentach w zawiesinach, które wykazały transformację formy II w I.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

Dorobek naukowy – sumarycznie

PRZED UZYSKANIEM STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA			
	Liczba prac	IF	MNiSW
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe w czasopismach posiadających IF	4	4,135	34
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe w czasopismach nie posiadających IF	2	--	--
Łączna punktacja	6	4,135	34
Streszczenia ze zjazdów międzynarodowych	1	--	--
PO UZYSKANIU STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA			
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe w czasopismach posiadających IF	19	49,061	537
Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe w czasopismach nie posiadających IF	1	--	--
Prace poglądowe w czasopismach posiadających IF	4	1,165	51
Prace popularno-naukowe	1	--	--
Patenty	11	--	--
Zgłoszenia patentowe	14	--	--
Łączna punktacja	50	50,226	588
Streszczenia ze zjazdów międzynarodowych	1	--	--
Streszczenia ze zjazdów krajowych	1	--	--
Sumaryczna punktacja przed i po uzyskaniu stopnia naukowego doktora (bez streszczeń)	56	54,361	622
Liczba cytowań z bazy Web of Science z dn. 20.06.2018, (bez autocytowań)	131		
Indeks Hirscha z Web of Science z dn. 20.06.2018	8		

5.1. Wykaz publikacji oryginalnych niewchodzących w skład cyklu habilitacyjnego po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.

Lp	Publikacja	IF	MNiSW
1.	M. Ławecka*, B. Kosmacińska, M. Glice, K. Korczak "The influence of storage conditions on the polymorphic stability of zolpidem tartrate hydrate", <i>J Therm Anal Calorim</i>, 2006; 83:583-585. <i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu badań dotyczących wpływu warunków przechowywania na stabilność winianu zolpidemu, częściowym wykonaniu pomiarów termicznych i z dyfrakcji proszkowej, merytorycznym opisie wyników oraz dyskusji z recenzentami. Mój udział procentowy szacuję na 70 %.</i>	1.438	20

-
- | | | | |
|----|--|-------|----|
| 2. | H. Beczkowicz, M. Glice, K. Korczak, B. Kosmacińska, M. Łaszcz ,
W. Maruszak „Polimorfizm substancji farmaceutycznych”, Przemysł
Chemiczny, 2006;85:354-359. | 0.429 | 10 |
| | <i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na napisaniu części rozdziału dotyczącego analizy termicznej, wykonaniu zdjęć do opisu oglądu morfologicznego kryształów form polimorficznych imatynibu.
Mój udział procentowy szacuję na 7 %.</i> | | |
| 3. | Ł. Kaczmarek, K. Badowska-Rosłonek, M. Łaszcz „Prosta metoda
syntezy substancji farmaceutycznej aripiprazolu w oczekiwanej formie
polimorficznej”, Przemysł Chemiczny, 2007;86:773-776. | 0.196 | 13 |
| | <i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na analizie polimorfizmu i pseudopolimorfizmu aripiprazolu na podstawie danych z patentów i publikacji, opracowaniu metodyki przejść polimorficznych za pomocą techniki DSC, wykonaniu pomiarów XRPD na podstawie, których zidentyfikowałam formy polimorficzne w próbkach opisanych w publikacji oraz opisanu wyników.
Mój udział procentowy szacuję na 20 %.</i> | | |
| 4. | M. Łaszcz* , B. Baranowska, P. Kasprzak, M. Kubiszewski, „Materiały
opakowaniowe w przemyśle farmaceutycznym – podejście
farmakopealne. Zastosowanie technik DSC oraz IR do badań
materiałów opakowaniowych z tworzyw sztucznych”, Przemysł
Chemiczny, 2007;86:780-782. | 0.196 | 13 |
| | <i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu badań dotyczących analiz materiałów opakowaniowych, wykonaniu pomiarów termicznych, merytorycznym opisie wyników oraz dyskusji z recenzentami.
Mój udział procentowy szacuję na 60%.</i> | | |
| 5. | M. Łaszcz* , M. Kubiszewski „Walidacja ilościowego oznaczania
substancji w dwufazowej mieszaninie form pseudopolimorficznych
za pomocą rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej oraz spektroskopii w
podczerwieni”, Przemysł Farmaceutyczny, 2008; 3:60-63. | -- | -- |
| | <i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu walidacji, wykonaniu mieszanin i pomiarów z dyfrakcji proszkowej, merytorycznym opisie wyników oraz dyskusji z recenzentami.
Mój udział procentowy szacuję na 60 %.</i> | | |
| 6. | A. Leś, K. Badowska-Rosłonek, M. Łaszcz , A. Kamieńska-Duda,
P. Baran, Ł. Kaczmarek "Optimization of aripiprazole synthesis", Acta
Pol Pharm, 2010;67:151-157. | 0.465 | 13 |
| | <i>Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu pomiarów zawartości metodą miareczkowania potencjometrycznego oraz pomiarów TGA i merytorycznym opisie tych wyników w publikacji.
Mój udział procentowy szacuję na 12 %.</i> | | |
| 7. | K. Filip, K. Bańkowski, K. Sidoryk, J. Zagrodzka, M. Łaszcz , | 1.634 | 20 |

- K. Trzcińska, A. Szyprowska, P. Cmoch, W. Maruszak,
„Physicochemical characterization of ezetimibe and its impurities”,
J Mol Struct, 2011;991:162-170.
Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na merytorycznym opisie wyników z analiz termicznych.
Mój udział procentowy szacuję na 8 %.
8. J. Frelek, M. Górecki, **M. Łaszczyńska**, A. Suszczyńska, E. Vassc, 6.378 40
W. J. Szczepek, „Distinguishing between polymorphic forms of linezolid by solid-phase electronic and vibrational circular dichroism”, **Chem. Commun.**, 2012;48:5295–5297.
Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na analizie polimorfizmu linezolidu na podstawie danych z patentów i publikacji, opracowaniu metodyki przejść polimorficznych za pomocą techniki DSC, wykonaniu pomiarów XRPD na podstawie, których zidentyfikowałam formy polimorficzne próbek użytych do publikacji oraz wykonaniu zdjęć do opisu morfologii kryształów linezolidu, merytorycznym opisie wyników.
Mój udział procentowy szacuję na 15 %.
9. Praca popularno – naukowa -- --
M. Łaszczyńska*, K. Trzcińska, M. Bodziachowska-Panfil,
W. Maruszak, „Znaczenie badań polimorfizmu substancji farmaceutycznych”, **Przemysł Chemiczny**, 2012;91:387–389.
Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i częściowym wykonaniu pomiarów z dyfrakcji proszkowej, merytorycznym opisie wyników oraz dyskusji z recenzentami.
Mój udział procentowy szacuję na 60 %.
10. **M. Łaszczyńska***, A. Witkowska, K. Trzcińska, M. Kubiszewski, K. Kuziak, 0.344 15
„Analiza wodorotlenków substancji czynnych”, **Przemysł Chemiczny**, 2012;91:333-341.
Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu badań dotyczących analiz wodorotlenków substancji czynnych, częściowym wykonaniu pomiarów termicznych i XRPD, merytorycznym opisie wyników w publikacji oraz dyskusji z recenzentami.
Mój udział procentowy szacuję na 60 %.
11. M. M. Gruza, K. Jatczak, B. Zagrodzki, **M. Łaszczyńska**, K. Koziak, 2.095 30
M. Malińska, P. Cmoch, T. Giller, O. Zegrocka-Stendel, K. Woźniak and G. Gryniewicz, „Preparation, Purification and Regioselective Functionalization of Protoescigenin—The Main Aglycone of Escin Complex”, **Molecules**, 2013;18:4389-4402.
Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu pomiarów termicznych i XRPD, merytorycznym opisie wyników w publikacji.
Mój udział procentowy szacuję na 9 %.
12. K. Sidoryk, M. Malińska, K. Bańkowski, M. Kubiszewski, 3.007 35

- M. Łaszczyńska**, M. Bodziachowska-Panfil, M. Kossykowska,
T. Giller, A. Kutner, K. Woźniak "Physicochemical characteristics of
sunitinib malate and its process-related impurities", **J Pharm Sci**,
2013;102:706-16.
*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na częściowym wykonaniu pomiarów
termicznych i XRPD, merytorycznym opisie wyników w publikacji.
Mój udział procentowy szacuję na 5 %.*
13. Ł. Jedynak, M. Puchalska, M. Zezula, **M. Łaszczyńska**, W. Łuniewski, J. 2.829 30
Zagrodzka, „Stability of sample solution as a crucial point during
HPLC determination of chemical purity of temozolomide drug
substance, **J Pharm Biomed Anal**, **2013;83:19– 27**.
*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na certyfikacji substancji czynnej i
wzorców zanieczyszczeń użytych do analiz HPLC.
Mój udział procentowy szacuję na 5 %.*
14. **M. Łaszczyńska***, M. Kubiszewski, Ł. Jedynak, M. Kaczmarska, 2.095 30
Ł. Kaczmarek, W. Łuniewski, K. Gabarski, A. Witkowska,
K. Kuziak and M. Malińska, „Identification and Physicochemical
Characteristics of Temozolomide Process-Related Impurities”,
Molecules, **2013;18:15344-15356**.
*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i
zaplanowaniu badań dotyczących analiz oraz certyfikacji temozolomidu i
zanieczyszczeń procesowych, częściowym wykonaniu pomiarów termicznych
merytorycznym opisie wyników oraz dyskusji z recenzentami.
Mój udział procentowy szacuję na 50 %.*
15. O. Michalak, **M. Łaszczyńska**, K. Jatczak, A. Witkowska, I. Bujak, 2.465 30
A. Groman and M. Cybulski, “New Polymorphic Forms of
Pemetrexed Diacid and Their Use for the Preparation of
Pharmaceutically Pure Amorphous and Hemipentahydrate Forms of
Pemetrexed Disodium”, **Molecules**, **2015; 20:13814-13829**.
*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na zaplanowaniu i wykonaniu badań
dotyczących analiz termicznych i XRPD, merytorycznym opisie wyników oraz
dyskusji z recenzentami.
Mój udział procentowy szacuję na 25 %.*
16. E.U. Stolarczyk , K. Stolarczyk, **M. Łaszczyńska** , M. Kubiszewski, W. 3.756 35
Maruszak, W. Olejarz, D. Bryk, “Synthesis and characterization of
genistein conjugated with gold nanoparticles and the study of their
cytotoxic properties”, **Eur J Pharm Sci.**, **2017;96:176-185**.
*Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu analiz za pomocą RS i
TGA oraz merytorycznym opisie wyników.
Mój udział procentowy szacuję na 15 %.*
17. E. U. Stolarczyk, K. Stolarczyk, **M. Łaszczyńska**, M. Kubiszewski, A. Leś, 3.756 35

O. Michalak, „Pemetrexed conjugated with gold nanoparticles – Synthesis, characterization and a study of noncovalent interactions”,

Eur J Pharm Sci. doi: 10.1016/j.ejps.2017.07.011.

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu analiz za pomocą RS, XRPD i TGA oraz merytorycznym opisie wyników.

Mój udział procentowy szacuję na 20 %.

18. K. Sidoryk, K. Filip, P. Cmoch, **M. Łaszcz**, M. Cybulski, 1.753 20
„Efficient synthesis and physicochemical characterization of natural danshensu, its S isomer and intermediates thereof”,

J Mol Struct, DOI:10.1016/j.molstruc.2017.09.118.

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na wykonaniu pomiarów termicznych, IR i RS oraz merytorycznym opisie wyników.

Mój udział procentowy szacuję na 5 %.

- 19 **M. Łaszcz***, K. Trzcińska, M. Kubiszewski, K. Krajewski, “Structural 1.753 20
and physicochemical studies of two key intermediates and the impurity in the new synthesis route of vitamin MK-7”,

J Mol Struct, 1160 (2018) 304-310

Mój wkład w powstanie tej publikacji polegał na opracowaniu koncepcji i zaplanowaniu badań dotyczących analiz witaminy MK-7, półproduktu i zanieczyszczenia, wykonaniu pomiarów termicznych oraz IR i RS, merytorycznym opisie wyników oraz dyskusji z recenzentami.

Mój udział procentowy szacuję na 50 %.

SUMA 34.589 409

*autor do korespondencji

5.2. Uzyskane i zgłoszone patenty

Patenty:

1. **UA 84462 B1** (2008), Process for preparation of imatinib monomesylate crystalline Form α ; W. Szczepiek, D. Samson-Łazińska, R. Modzelewski, U. Frączek, **M. Ławecka**, B. Zagrodzki, M. Glice, W. Maruszak, K. Korczak, P. Cmoch, Ł. Kaczmarek, W. Szelejewski
2. **US 7,732,601 B2** (2010), Crystalline polymorphs of methanesulphonic acid addition salts of imatinib; W. Szczepiek, D. Samson-Łazińska, R. Modzelewski, U. Frączek, **M. Łaszcz**, B. Zagrodzki, M. Glice, W. Maruszak, K. Korczak, P. Cmoch, Ł. Kaczmarek, W. Szelejewski
3. **IL 178097 B1** (2013), „Process for preparing isolated alpha-crystal form of methanesulfonic acid addition salts of imatinib”; W. Szczepiek, D. Samson-Łazińska, R. Modzelewski, U. Frączek, **M. Łaszcz**, B. Zagrodzki, M. Glice, W. Maruszak, K. Korczak, P. Cmoch, Ł. Kaczmarek, W. Szelejewski.
4. **PL 216883 B1** (2014), „Sposób wytwarzania krystalicznej formy alfa soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i 4-(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[(4-pirydyn-3-yl)pirymidyn-2-ylamino]fenylo]benzamid”; W. Szczepiek, D. Samson-

- Łazińska, R. Modzelewski, U. Frączek, **M. Łaszczyńska**, B. Zagrodzki, M. Glice, W. Maruszak, K. Korczak, P. Cmoch, Ł. Kaczmarek, W. Szelejewski.
5. **PL 217087 B1** (2013), „Sposób wytwarzania formy krystalicznej B aripiprazolu”; Ł. Kaczmarek, K. Badowska-Rostonek, **M. Łaszczyńska**, J. Chmiel, W. Szelejewski.
 6. **PL 217646 B1** (2013), „Sposób wytwarzania zolmitriptanu o wysokiej czystości farmaceutycznej, sole zolmitriptanu z kwasem szczawiovym i ich solваты oraz sposób wytwarzania soli zolmitriptanu z kwasem szczawiovym”; Ł. Kaczmarek, K. Badowska-Rostonek, M. Cybulski, M. Puchalska, **M. Łaszczyńska**, K. Trzcińska.
 7. **US 9,073,813 B2** (2015), „Process for preparation of protoescigenin”; M. Gruza, O. Zegrocka-Stendel, T. Giller, G. Gryniewicz, **M. Łaszczyńska**, K. Jatczak (Instytut Farmaceutyczny + Warszawski Uniwersytet Medyczny).
 8. **P-403942** (2017–decyzja o udzieleniu patentu); „Sposób wytwarzania soli disodowej pemetreksedu w postaci amorficznej o wysokiej czystości”; O. Michalak, K. Jatczak, A. Witkowska, I. Bujak, **M. Łaszczyńska**, K. Trzcińska, M. Kościuch, J. Zagrodzka, A. Kutner.
 9. **US 8,436,182 B2**, „Process for preparation of solifenacin and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof of high pharmaceutical purity”, O. Zegrocka-Stendel, J. Zagrodzka, **M. Łaszczyńska**.
 10. **EP 2291374 B1**, „Process for preparation of solifenacin and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof of high pharmaceutical purity”, O. Zegrocka-Stendel, J. Zagrodzka, **M. Łaszczyńska**.
 11. **EP 3061765 B1**, Protoescigenin derivative, process of its preparation, use of said compound and pharmaceutical composition comprising that compound; K. Koziak, K. Bojakowski, M. Kowalewska, D. Maciejko, O. Zegrocka-Stendel, I. Grabowska, G. Gryniewicz, M. Gruza, K. Jatczak, K. Filip, P. Cmoch, **M. Łaszczyńska**, M. Dutkiewicz.

Zgłoszenia patentowe:

1. **P-376857** (01.09.2005); „Sposób wytwarzania chlorowodoru pioglitazonu o wysokiej czystości farmaceutycznej”; W. Pucko, J. Roszczyński, J. Winiarski, P. Baran, W. Szelejewski, **M. Łaszczyńska**.
2. **P-378363** (16.12.2005); „Sposób wytwarzania aripiprazolu w farmaceutycznie użytecznych formach polimorficznych”; Ł. Kaczmarek, **M. Łaszczyńska**, A. Pietraszko, W. Szelejewski.
3. **P-385264** (23.05.2008); „Sposób wytwarzania enancjomerycznie czystej (S)-1-fenyl-1,2,3,4-tetrahydroizochinoliny”; O. Zegrocka-Stendel, J. Zagrodzka, **M. Łaszczyńska**.
4. **P-385265** (23.05.2008); „Sposób wytwarzania solifenacyny i/lub jej soli o wysokiej czystości farmaceutycznej”; O. Zegrocka-Stendel, J. Zagrodzka, **M. Łaszczyńska**.
5. **P-389193** (02.10.2009); „Sposób wytwarzania soli sodowej tianeptyny o wysokiej czystości farmaceutycznej”; W. Łuniewski, M. Cybulski, J. Zagrodzka, E. Chojecka-Koryn, **M. Łaszczyńska**, Ł. Kaczmarek.
6. **PCT/PL2012/000102**, (12.10.2012), „Preparation of protoescigenin from escin”; M. Gruza, O. Zegrocka-Stendel, T. Giller, G. Gryniewicz, **M. Łaszczyńska**, K. Jatczak.

7. **P-402305** (30.12.2012), „Sposób wytwarzania bozentanu w postaci monohydratu o czystości farmaceutycznej”; K. Sidoryk, W. Łuniewski, M. Puchalska, **M. Łaszczyńska**, W. Maruszak, M. Kościuch.
8. **P-402306** (30.12.2012), „Sposób wytwarzania 3,24;16,22-O,O;O,O-diizopropylideno-protoescygeniny oraz jej postaci krystaliczne”; M. Gruza, K. Jatczak, **M. Łaszczyńska**, G. Grynkiewicz, T. Giller, A. Witkowska.
9. **PCT/PL 2013/000173** (30.12.2013); “Process for preparation of bosentan monohydrate of pharmaceutical purity”; K. Sidoryk, W. Łuniewski, M. Puchalska, **M. Łaszczyńska**, W. Maruszak, M. Kościuch.
10. **PCT/PL 2013/000174** (30.12.2013); “Process for preparation of 3,24;16,22-di-O,O-isopropylideneprotoescigenin and crystalline forms thereof”; M. Gruza, K. Jatczak, **M. Łaszczyńska**, G. Grynkiewicz, T. Giller, A. Witkowska.
11. **P-406752** (30.12.2013); „Postać krystaliczna genisteiny, sposób jej wytwarzania oraz zastosowanie”; W. Pucko, K. Trzcińska, **M. Łaszczyńska**, A. Witkowska, K. Filip, G. Grynkiewicz.
12. **P-408089** (30.04.2014), „Sposób wytwarzania soli disodowej pemetreksedu w postaci amorficznej o wysokiej czystości i formy krystaliczne kwasu N-[4-(2-(4-amino-4,7-dihydro-4-okso-1H-piolo[2,3-d]pirymidyn-5-yl)etylo)benzoilo]-L-glutaminowego”; O. Michalak, K. Jatczak, W. Pucko, A. Witkowska, **M. Łaszczyńska**, I. Bujak, A. Groman, M. Cybulski.
13. **PCT/PL2014/000053** (16.05.2014), „Process for the preparation of high purity amorphous pemetrexed disodium and crystalline forms of N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl]-L-glutamic acid”; O. Michalak, K. Jatczak, W. Pucko, A. Witkowska, **M. Łaszczyńska**, I. Bujak, A. Groman, M. Cybulski.
14. **P-424999** (22.03.2018) „Farmaceutycznie akceptowalna sól 5-(4-chlorofenylo)-6-etylo-2,4-pirymidynodiaminy”, Ł. Kaczmarek, **M. Łaszczyńska**, G. Huszcza, M. Skaźnik, M. Zezula, A. Groman, E. Stolarczyk, M. Kubiszewski, K. Trzcińska, K. Kuziak.

5.3. Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

1. Kupczyk, A. Kamińska-Duda, **M. Łaszczyńska**, Ł. Kaczmarek “Oznaczanie zawartości substancji Quetiapiny - walidacja I porównanie metod: miareczkowej i HPLC”, VII Polska Konferencja Chemii Analitycznej, Toruń 2005.
2. **M. Łaszczyńska**, B. Kosmacińska, M. Glice, K. Korczak, “The influence of storage conditions on the polymorphic stability of pharmaceutical substances”, ECCTAE 2005, Zakopane 2005.
3. W. Pucko, J. Roszczyński, J. Winiarski, P. Baran, W. Szelejewski, A. Leś, **M. Łaszczyńska**, „Synthesis of pioglitazone hydrochloride of pharmaceutical purity at small plant scale”, MKNOL V, 2006.

4. P. Baran, W. Pucko, **M. Łaszczyńska**, P. Gołębiewski, A. E. Kamieńska-Duda, „The validation of analytical methods of a pharmaceutical active substance produced in small scale plant (SSP). The example of pioglitazone hydrochloride”, MKNOL V, 2006.
5. **M. Łaszczyńska**, A. Pietraszko, M. Glice, Ł. S. Kaczmarek, K. Badowska-Rosłonek, K. Korczak, W. Maruszak, H. Beczkowicz, „Characterization of aripiprazole solvate with ethanol and polymorphic forms produced during its heating”, MKNOL V, 2006.
6. **M. Łaszczyńska**, W. Maruszak, K. Korczak, A. Kutner, „Polymorphism of active pharmaceutical ingredients in finished dosage forms”, 10th International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry Switzerland 2007.
7. A. Leś, K. Badowska-Rosłonek, **M. Łaszczyńska**, A. Kamieńska-Duda, P. Baran, Ł. Kaczmarek, „Optimization of AR-3 synthesis”, VI Interdisciplinary conference on drug research (MKNOL), Przemyśl, Poland, 2008.
8. **M. Łaszczyńska**, „Quantification of Active Substance In Drug By Rietveld Analysis”, 11th European Powder Diffraction Conference, Warszawa 2008.
9. **M. Łaszczyńska**, K. Trzcińska, M. Kubiszewski, B. Kosmacińska, M. Glice, „Structural characterization of PX-S”, VII MKNOL, Zakopane, maj 2010.
10. **M. Łaszczyńska**, K. Trzcińska, K. Filip, A. Szyprowska, M. Mucha, P. Krzeczyński, „Zastosowanie różnicowej kalorymetrii skaningowej oraz termogravimetrii do badań stabilności substancji czynnej leku”, VI Szkoła Analizy Termicznej SAT'2010, Zakopane, kwiecień 2010.
11. K. Filip, K. Bańkowski, K. Sidoryk, J. Zagrodzka, **M. Łaszczyńska**, K. Trzcińska, A. Szyprowska, P. Cmoch, W. Maruszak „Charakterystyka fizykochemiczna ezetymibu i jego zanieczyszczeń”, VIII Polska Konferencja Chemii Analitycznej, Kraków, lipiec 2010.
12. K. Filip, M. Gruz, W. Szczepiek, E. Kyrz, J. Zagrodzka, **M. Łaszczyńska**, K. Trzcińska, A. Szyprowska, P. Cmoch, M. Kubiszewski, A. Groman, K. Eksanow, W. Maruszak „Zdefiniowanie profilu zanieczyszczeń oraz charakterystyka fizykochemiczna Oseltamiviru”, VIII Polska Konferencja Chemii Analitycznej, Kraków, lipiec 2010.
13. **M. Łaszczyńska**, W. Maruszak, J. Zagrodzka, K. Trzcińska, W. Szczepiek, Ł. Kaczmarek, A. Kutner, "Pharmaceutical oligohydrates - preparation and dehydration", The European Society for Applied Physical Chemistry presents 11th International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry (PhandTA 11), Theological Faculty, University of Innsbruck, Austria, February, 2010.
14. K. Trzcińska, **M. Łaszczyńska**, K. Filip, P. Cmoch, P. Krzeczyński, „Charakterystyka strukturalna KP-S”, 52 Konwersatorium Krystalograficzne, Wrocław, 24 – 26.06. 2010.
15. K. Trzcińska, **M. Łaszczyńska**, E. Czerniec - Michalik, A. Szyprowska, M. Kubiszewski, P. Krzeczyński, W. Łuniewski, „Badania przemiany fazowej w LB-S z wykorzystaniem metod XRPD i DSC”, 53 Konwersatorium Krystalograficzne, Wrocław, 30.06 – 2.07. 2011.
16. **M. Łaszczyńska**, A. Witkowska, K. Trzcińska, M. Kubiszewski, K. Kuziak, „THE THERMAL ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL HYDRATES”, The 11th Conference on Calorimetry and Thermal Analysis, 9-13.09.2011, Zakopane.

17. J. Frelek, M. Górecki, **M. Łaszczyńska**, A. Suszczyńska, E. Vass, W. J. Szczepek, „Analiza form polimorficznych linezolidu metodami ECD i VCD w ciele stałym”, VIII MKNOL, 30.05 – 01.06.2012.
18. K. Sidoryk, K. Bańkowski, M. Kubiszewski, **M. Łaszczyńska**, M. Bodziachowska-Panfil, M. Kossykowska, M. Maliska, K. Woźniak, „Physicochemical characterization of sunitinib and its impurities”, VIII MKNOL, 30.05 – 01.06.2012.
19. **M. Łaszczyńska**, K. Trzcińska, Ł. Kaczmarek, „Znaczenie badań rentgenostrukturalnych w analizach substancji otrzymanych w syntezie farmaceutycznej na przykładzie temozolomidu”, 54 Konwersatorium Krystalograficzne, 05-06.07.2012, Wrocław.
20. K. Trzcińska, **M. Łaszczyńska**, A. Witkowska, P. Krzeczyński, W. Łuniewski, „Badania rentgenostrukturalne i charakterystyka fizykochemiczna monotosylanu lapatynibu”, 55 Konwersatorium Krystalograficzne, 27-28.06.2013, Wrocław.
21. **M. Łaszczyńska**, A. Witkowska, K. Kuziak, P. Cmoch, K. Filip, M. M. Gruza, K. Jatczak, K. Koziak and G. Gryniewicz, „Physicochemical characterization of diacetone analog of protoescigenin”, The European Conference on Analytical Chemistry, 25-29.08.2013, Warszawa.
22. K. Sidoryk, W. Łuniewski, M. Puchalska, **M. Łaszczyńska**, W. Maruszak, M. Kościuch, „Process for the preparation of pharmaceutical grade bosentan”, IWIS 2013.
23. O. Michalak, K. Jatczak, W. Pucko, A. Witkowska, I. Bujak, **M. Łaszczyńska**, K. Trzcińska, M. Jatczak, J. Zagrodzka, A. Kutner, „The preparation process development of an amorphous form of pharmaceutically pure pemetrexed disodium”, IWIS 2013.
24. G. Gryniewicz, K. Koziak, M. Gruza, K. Jatczak, B. Zagrodzki, **M. Łaszczyńska**, K. Woźniak, M. Malińska, P. Cmoch, O. Zegrocka-Stendel, K. Filip, „Horse chestnut saponins as a source of new materials for exploratory medicinal chemistry”, XVIII th International Congress of the Polish Pharmacological Society, Pharmacological Reports, 2013, 65, suppl. – Streszczenie.
25. G. Gryniewicz, M.M. Gruza, B. Zagrodzki, K. Jatczak, **M. Łaszczyńska**, K. Filip, „Sapogenina z kasztanowca: wielofunkcyjny materiał chemiczny do nowych zastosowań w chemii medycznej i farmacji”, Forum Innowacyjne Materiały, 18-19 czerwca 2013, Lublin. – Streszczenie.
26. W. Łuniewski, K. Sidoryk, M. Puchalska, **M. Łaszczyńska**, W. Maruszak, M. Jatczak, „Improved manufacturing process of bosentan monohydrate”, IX MKNOL, 12.05 – 14.05.2014.
27. O. Michalak, K. Jatczak, A. Witkowska, **M. Łaszczyńska**, W. Pucko, I. Bujak, „Preparation and physicochemical properties of crystalline forms and amorphous pemetrexed disodium”, IX MKNOL, 12.05 – 14.05.2014.
28. **M. Łaszczyńska**, A. Witkowska, K. Trzcińska, E. Lipiec-Abramska, W.J. Szczepek, „Characterization of dutasteride polymorphic forms”, IX MKNOL, 12.05 – 14.05.2014.
29. **M. Łaszczyńska**, K. Trzcińska, A. Witkowska, A. Ciesielska, K. Badowska – Rosłonek, „Polimorfizm konformacyjny chlorowodoru olopatadyny”, 57 Konwersatorium Krystalograficzne, 25-26.VI.2015, Wrocław.

30. W. Maruszak, **M. Łaszczyńska**, K. Trzcińska, W. Łuniewski, K. Bańkowski, K. Jatczak "The investigation of polymorph transitions of erlotinib salts", 26-th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (PBA 2015), 5-8 lipca 2015, Tbilisi, Gruzja.
31. **M. Łaszczyńska**, "Detection of polymorphic transition and solvent inclusions by thermal analysis in studies of active substances", The 12th Conference on Calorimetry and Thermal Analysis (CCTA 12), 6 - 10 wrzesień 2015, Zakopane. – wystąpienie ustne
32. **M. Łaszczyńska**, K. Trzcińska, E. U. Stolarczyk, "Physicochemical characteristics of abiraterone acetate used for the treatment of prostate cancer", PeerJ Preprints 4:e1850v1 <https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.1850v1>), X MKNOL.
33. E. U. Stolarczyk, K. Stolarczyk, **M. Łaszczyńska**, M. Kubiszewski, W. Maruszak, W. Olejarski, D. Bryk, „Synteza, charakterystyka oraz badania cytotoksyczności nanocząstek złota z przyłączoną genisteiną”, X MKNOL.
34. **M. Łaszczyńska**, „Analiza przemian fazowych w substancjach aktywnych oraz w stałej postaci leku”, X MKNOL. Korytnica 15-19.05.2016 – wystąpienie ustne.
35. O. Michalak, M.M. Gruza, **M. Łaszczyńska**, A. Witkowska, K. Trzcińska, I. Bujak, P. Cmoch, „Otrzymywanie i charakterystyka fizykochemiczna zanieczyszczeń oraz półproduktu soli disodowej pemetreksedu, leku przeciwnowotworowego”, X MKNOL.
36. K. Trzcińska, **M. Łaszczyńska**, "Structural and spectroscopic studies of two key intermediates and the impurity in the new synthesis route of vitamin MK-7", 58 Konferencja Krystalograficzna, 23-24.VI.2016, Wrocław.
37. W. Maruszak, **M. Łaszczyńska**, K. Trzcińska, W. Łuniewski, K. Bańkowski, K. Jatczak, „The investigation of polymorph transition of erlotinib salts”. PeerJ Preprints 4:e1835v1, <https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.1835v1>, X MKNOL.
38. O. Zegrocka-Stendel, K. Bojakowski, M. Dutkiewicz, I. Grabowska, G. Janusz, M. Kowalewska, K. Koziak, M. Gruza, K. Jatczak, K. Filip, P. Cmoch, **M. Łaszczyńska**, G. Gryniewicz, „New protoescigenin derivative for the treatment of Parkes Weber syndrome”, PeerJ PrePrints 3:e1598v1, <https://doi.org/10.7287/peerj.preprints.1598v1>, X MKNOL.
39. E. U. Stolarczyk, K. Stolarczyk, **M. Łaszczyńska**, M. Kubiszewski, W. Maruszak, W. Olejarski, D. Bryk, A. Groman, K. Kuziak, J. Zagrodzka, D. Lasek, D. Zapolska-Downar, P. Wroczyński, R. Bilewicz, "Synthesis and characterization of genistein conjugated with gold nanoparticles", IWIS 2016.

5.4. Nagrody za działalność naukową

1. XIII edycja Konkursu Polski Produkt Przyszłości - nagroda za projekt Technologia wytwarzania substancji aktywnej imatinib. Twórcy projektu: dr hab. W. Szczepek, prof. dr hab. Ł. Kaczmarek, dr W. Łuniewski, mgr inż. D. Samson-Łazińska, mgr inż. R. Modzelewski, dr B. Zagrodzki, **dr M. Łaszczyńska (Ławecka)**, mgr inż. U. Frączek, mgr M. Glice, mgr B. Kosmacińska, dr W. Maruszak, mgr inż. E. Krzywdzińska, mgr K. Korczak, dr P. Cmoch, dr M. Skarżyński, dr W. Szelejewski.

2. IV International Warsaw Invention Show 2010, Gold Medal for W. Szczepek, D. Samson-Łazińska, U. Frączek, R. Modzelewski, **M. Łaszcz (Ławecka)**, M. Glice, P. Cmoch, M. Skarżyński, W. Szelejewski „Process for preparation of imatinib monomesylate crystalline form alpha”.
3. IV International Warsaw Invention Show 2010, Bronze Medal for L. Kaczmarek, K. Badowska-Rostonek, M. Cybulski, M. Puchalska, **M. Łaszcz**, K. Trzcińska, for the invention „Process for the preparation of pharmaceutical grade zolmitriptan”.
4. The first award at the Polish Product of the Future 2008 Competition, “Manufacturing technology of active substance Imatinib”, authors: dr hab. W. Szczepek, prof. dr hab. Ł. Kaczmarek, dr W. Łuniewski, mgr inż. D. Samson-Łazińska, mgr inż. R. Modzelewski, dr B. Zagrodzki, **dr M. Łaszcz (Ławecka)**, mgr inż. U. Frączek, mgr M. Glice, mgr B. Kosmacińska, dr W. Maruszak, mgr inż. E. Krzywdzińska, mgr K. Korczak, dr P. Cmoch, dr M. Skarżyński, dr W. Szelejewski,
5. IV International Warsaw Invention Show 2010, Gold Medal for W. Szczepek, D. Samson-Łazińska, U. Frączek, R. Modzelewski, **M. Łaszcz (Ławecka)**, M. Glice, P. Cmoch, M. Skarżyński, W. Szelejewski „Process for preparation of imatinib monomesylate crystalline form alpha”,
6. IV International Warsaw Invention Show 2010, Bronze Medal for L. Kaczmarek, K. Badowska-Rostonek, M. Cybulski, M. Puchalska, **M. Łaszcz**, K. Trzcińska, for the invention „Process for the preparation of pharmaceutical grade zolmitriptan”.
7. LAUREAT XXI edycji Konkursu Teraz Polska: godło promocyjne w IV edycji konkursu dla przedsięwzięć innowacyjnych za projekt Technologia wytwarzania substancji aktywnej IMATINIB, Autorzy: W. Szczepek, D. Samson-Łazińska, U. Frączek, R. Modzelewski, **M. Łaszcz**, M. Glice, P. Cmoch, Ł. Kaczmarek, W. Szelejewski.
8. DYPLOM Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla Instytutu Farmaceutycznego za projekt pod nazwą Sposób wytwarzania krystalicznej formy alfa monomesylanu imatinibu, Autorzy: W. Szczepek, D. Samson-Łazińska, U. Frączek, R. Modzelewski, **M. Łaszcz**, M. Glice, P. Cmoch, Ł. Kaczmarek, W. Szelejewski
9. LIST GRATULACYJNY Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla Instytutu Farmaceutycznego za projekt pod nazwą Sposób wytwarzania zolmitriptanu o wysokiej czystości farmaceutycznej, Autorzy: Ł. Kaczmarek, K. Badowska-Rostonek, M. Cybulski, M. Puchalska, **M. Łaszcz**, K. Trzcińska
10. DYPLOM Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla Instytutu Farmaceutycznego za projekt pod nazwą Sposób wytwarzania krystalicznej formy alfa monomesylanu imatinibu, 2011. Autorzy: W. Szczepek, D. Samson-Łazińska, U. Frączek, R. Modzelewski, **M. Łaszcz**, M. Glice, P. Cmoch, Ł. Kaczmarek, W. Szelejewski
11. LIST GRATULACYJNY Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla Instytutu Farmaceutycznego za projekt pod nazwą Sposób wytwarzania zolmitriptanu o wysokiej czystości farmaceutycznej. 2011. Autorzy: Ł. Kaczmarek, K. Badowska-Rostonek, M. Cybulski, M. Puchalska, **M. Łaszcz**, K. Trzcińska

12. BRĄZOWY MEDAL na Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Innowacji IWIS 2012 zorganizowanej przez Stowarzyszenie Polskich Wynalazców i Racjonalizatorów za projekt Opracowanie technologii wytwarzania L-jabłczanu sunitynibu o czystości farmaceutycznej. Autorzy: K. Bańkowski, K. Sidoryk, U. Chmielowiec, M. Kossykowska, M. Kubiszewski, J. Zagrodzka, **M. Łaszczyńska**, M. Bodziachowska-Panfil, T. Giller, M. Malińska, K. Woźniak, A. Kutner
13. BRĄZOWY MEDAL na Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Innowacji IWIS 2012 zorganizowanej przez Stowarzyszenie Polskich Wynalazców i Racjonalizatorów za projekt Innowacyjna procedura oznaczania zawartości zanieczyszczeń w niestabilnych roztworach API z uwzględnieniem poprawki matematycznej. Autorzy: M. Puchalska, Ł. Jedynak, J. Zagrodzka, **M. Łaszczyńska**, W. Łuniewski, Ł. Kaczmarek.
14. Dyplom Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za projekt Opracowanie technologii wytwarzania L-jabłczanu sunitynibu o czystości farmaceutycznej. 2013. Autorzy: K. Bańkowski, K. Sidoryk, U. Chmielowiec, M. Kossykowska, M. Kubiszewski, J. Zagrodzka, **M. Łaszczyńska**, M. Bodziachowska-Panfil, T. Giller, M. Malińska, K. Woźniak, A. Kutner.
15. Dyplom Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za projekt Innowacyjna procedura oznaczania zawartości zanieczyszczeń w niestabilnych roztworach API z uwzględnieniem poprawki matematycznej. 2013. Autorzy: M. Puchalska, Ł. Jedynak, J. Zagrodzka, **M. Łaszczyńska**, W. Łuniewski, Ł. Kaczmarek.
16. Gold Medal, International Warsaw Invention Show IWIS 2013, "Preparation process development of an amorphous form of pharmaceutically pure pemetrexed disodium". O. Michalak, K. Jatzak, W. Pucko, A. Witkowska, I. Bujak, **M. Łaszczyńska**, K. Trzcińska, M. Kościuch, J. Zagrodzka, A. Kutner.
17. Silver Medal, International Warsaw Invention Show IWIS 2013, "Process of the preparation of pharmaceutical grade bosentan" K. Sidoryk, W. Łuniewski, M. Puchalska, **M. Łaszczyńska**, W. Maruszak, M. Kościuch.
18. Dyplom Ministra Nauki i Szkolnictwa wyższego dla Instytutu Farmaceutycznego za projekt pod nazwą "sposób wytwarzania bosentanu o czystości farmaceutycznej", K. Sidoryk, W. Łuniewski, M. Puchalska, **M. Łaszczyńska**, W. Maruszak, M. Kościuch.
19. Bronze Medal, IWIS 2016, "Synthesis and characterization of genistein conjugated with gold nanoparticles", E. U. Stolarczyk, K. Stolarczyk, **M. Łaszczyńska**, M. Kubiszewski, W. Maruszak, W. Olejarski, D. Bryk, A. Groman, K. Kuziak, J. Zagrodzka, D. Lasek, D. Zapolska-Downar, P. Wroczyński, R. Bilewicz.
20. Dyplom X MKNOL 2016, „Synteza, charakterystyka oraz badania cytotoksyczności nanocząstek złota z przyłączoną genisteiną” E. U. Stolarczyk, K. Stolarczyk, **M. Łaszczyńska**, M. Kubiszewski, W. Maruszak, W. Olejarski, D. Bryk.

6. Udział w projektach badawczych

Biorę udział w wielu projektach realizowanych w IF w zakresie wykonania pomiarów i analiz wyników głównie za pomocą następujących technik: XRPD, DSC, TGA, IR, RS oraz

technik instrumentalnych. W ramach tych projektów nadzoruję i oceniam prace wykonywane w zakresie Pracowni Badań Strukturalnych i Analizy Instrumentalnej, której jestem kierownikiem. Piszę i sprawdzam sprawozdania dotyczące analizy polimorfizmu substancji z projektów realizowanych w IF jak również na zlecenia zewnętrzne. Piszę i sprawdzam opracowania analityczne oraz raporty z walidacji metod analitycznych opracowanych w ramach Pracowni. Raporty z walidacji są następnie wykorzystywane do dokumentacji rejestracyjnej substancji czynnej. Poniżej wyszczególniłam projekty, w których wkład mojej pracy oceniałam jako znaczący. Funkcja referenta analitycznego oraz lidera polegała na nadzorowaniu wszystkich prac analitycznych w zakresie projektu zapewniająca kontrolę i ciągłość prac z syntezy substancji.

1. Projekt UDA-POIG.01.03.01-14-068/08-00, pt. „Opracowanie innowacyjnych technologii leków oftalmicznych o szczególnym znaczeniu terapeutycznym i społecznym”. Zadanie pt. „Opracowanie technologii substancji farmaceutycznej olopatadyna oraz postaci farmaceutycznej preparatu – krople oczne 1mg/ml, do stosowania w leczeniu objawów ocznych sezonowego alergicznego zapalenia spojówek”. Lata realizacji 2008 – 2015. **Referent analityczny.**
2. Projekt UDA-POIG.01.03.01-14-069/08-00, pt. „Innowacyjne technologie leków onkologicznych o szczególnym znaczeniu terapeutycznym i społecznym”, zadanie „Opracowanie technologii substancji farmaceutycznej temozolomid oraz postaci farmaceutycznej preparatu – kapsułki DC a 5 mg, 20 mg, 100 mg, i 250 mg, do stosowania w chemioterapii glejaka złośliwego”. Lata realizacji 2008 – 2015. **Referent analityczny.**
3. Projekt INNOTECH-K2/IN2/23/182021/NCBR/12, pt. „Opracowanie technologii wytwarzania innowacyjnego produktu leczniczego z grupy leków przeciwpsychotycznych; NCBiR, Lata realizacji 2012 – 2014. Projekt realizowany w ramach konsorcjum VIPHARM S.A. – Lider, Instytut Farmaceutyczny – Partner. **Współtworzyłam wniosek ze strony IF oraz byłam liderem projektu ze strony IF.**
4. Projekt „Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej temozolomid oraz postaci farmaceutycznej preparatu stosowanego w chemioterapii nowotworów złośliwych. KB/149/12851/IT1-B/U/08; NCBiR. Lata realizacji 2008 – 2013. **Referent analityczny.**
5. Projekt INNOMED/I/10/NCBR/2014 pt. „Opracowanie innowacyjnej technologii wytwarzania przeciwnowotworowego produktu leczniczego hamującego biosyntezę androgenów”. Lata realizacji 2014 – 2018. Projekt realizowany przez Konsorcjum w składzie: VIPHARM S.A. – Lider, Instytut Farmaceutyczny – Partner. **Współtworzyłam wniosek ze strony IF oraz jestem referentem analitycznym ze strony IF.**
6. Dotacja na inwestycję w zakresie dużej infrastruktury badawczej w roku 2017 z MNiSW, Projekt nr IA/SN/0248/2017, pt. „Rozbudowa nowoczesnego zaplecza naukowego Instytutu Farmaceutycznego o spektrometr magnetyczny rezonansu

jądrowego służący badaniom substancji i produktów farmaceutycznych stosowanych do leczenia chorób cywilizacyjnych.”. **Główny autor.**

7. Projekt POIR.01.02.00-00-0036/15, pt. "Rozwój terapii celowanej wobec potrójnie negatywnego raka piersi w oparciu o innowacyjne inhibitory białka STAT-3 tj. cząsteczki GLG-805 lub GLG-302 oraz rozwój testów diagnostycznych opartych na metodach immunochemicznych do szybkiej diagnostyki nowotworu TNBC spowodowanego obecnością zaktywowanego białka STAT-3, a także próby monitorowania stężenia białka w odpowiedzi na terapię za pomocą cząsteczek GLG-805 lub GLG-302". W międzynarodowym projekcie Instytut Farmaceutyczny współpracuje z firmą GLG Pharma S.A. **Referent analityczny.**

7. Działalność organizacyjna

- Byłam członkiem Rady Naukowej Instytutu Farmaceutycznego w VII i VIII kadencji.

8. Współpraca z instytucjami

- Dyrekcja Narodowego Centrum Badań i Rozwoju w dniu 10 listopada 2016 roku zaakceptowała moją kandydaturę na eksperta w Programie Inteligentny Rozwój.

9. Staż zagraniczny

- Staż w firmie APC Ltd. Dublin, Irlandia, w dniach 01-31.07.2018. Staż był w ramach projektu Nr. 778051 o akronimie „ORBIS” (Open Research Biopharmaceutical Internship Support) z konkursu Research and Innovation Staff Exchange w ramach Działania Marii Skłodowskiej Curie Programu Ramowego Horyzont 2020 (H2020-MSCA-RISE-2017-2021).

10. Kursy i szkolenia

- 2004 - Szkolenie przeprowadzone przez firmę Merck na temat walidacji i kontroli zapewnienia jakości instrumentów pomiarowych.
- 12.05.2005 - Seminarium na temat technik termicznych prowadzone przez firmę Mettler Toledo.
- 2007 – 2008 r – „Szkolenie audytorów jakości” zakończone egzaminem.
- 04.2011 – Cykl wykładów „Praktycznie zastosowania spektroskopii ramanowskiej”, dr Agaty Królikowskiej, UW, Warszawa.
- 16.01.2014 - Szkolenie prowadzone przez firmę Rigaku w zakresie nowych propozycji i aplikacji spektrometrów i dyfraktometrów rentgenowskich.
- Certyfikat ukończenia szkolenia z zakresu oceny wniosków w ramach POIR 2014-2020 poddziałanie 1.1.1 „Szybka ścieżka” w obszarze kryteriów naukowo technologicznych oraz gospodarczo-biznesowych wraz z zaliczeniem egzaminu z oceną pozytywną, W-wa, 21.03.2017r.
- Certyfikat P-00098/2016/00001537096 z ukończenia szkolenia pt: Korupcja w administracji publicznej, 02.10.2016.

- Certyfikat P-00125/2016/00001537094 z ukończenia szkolenia pt: Korupcja w biznesie, 09.10.2016.
- Certyfikat P-00119/2016/00001537095 z ukończenia szkolenia pt: Społeczne skutki korupcji, 16.10.2016.
- Certyfikat ukończenia szkolenia z zakresu oceny wniosków w ramach POIR 2014 – 2020, ze szczególnym uwzględnieniem kwalifikowalności i adekwatności wydatków wraz z zaliczeniem egzaminu z oceną pozytywną, W-wa, 17.04.2018.

11. Recenzje prac naukowych

- Drug Development and Industrial Pharmacy (1),
- Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis (1),
- Journal of Thermal Analysis and Calorimetry (1),
- Molecular Pharmaceutics (1),
- Asian Journal of Chemical Sciences (1),
- Journal of Molecular Structure (1).

12. Działalność dydaktyczna

- Wygłoszony wykład, pt. „Analiza wodorotlenków substancji czynnej”, na seminarium, które odbyło się w 2009 roku w Instytucie Farmaceutycznym.
- Od 2015 do obecnie - wykład (1.3h) pt. „Polimorfizm substancji czynnych” dla studentów czwartego roku z Katedry i Zakładu Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej WUM.
- Prowadzenie ćwiczeń w Instytucie Farmaceutycznym, pt. „Diagnostyka polimorfizmu substancji farmaceutycznej metodą XRPD” dla studentów WUM, farmacja analityczna, semestr VII 2016/2017 i 2017/2018.
- Opiekun stażysty z Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego, 2014 rok.
- Opiekun dwóch stażystów z Uniwersytetu Warszawskiego, Wydział Chemii, 2015 rok.

Marta Łaszczyńska