GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

[redacted]

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY
NAUKI FARMACEUTYCZNE
wpł. dnia 28-07-2026
RDN/17/07/2026
L. dz. RN-BF/ 4100.7.2024

Gdańsk, 20.07.2026 r.

dr hab. Eliza Wolska
Katedra i Zakład Farmacji Stosowanej
Wydział Farmaceutyczny
Gdański Uniwersytet Medyczny

RECENZJA

rozprawy doktorskiej **mgr Agnieszki Gawin-Mikołajewicz**

pt.: **„Wykorzystanie homogenizacji wysokociśnieniowej w procesie optymalizacji nanoemulsji okulistycznych z substancjami z grupy azoli oraz ocena ich właściwości fizykochemicznych z zastosowaniem zaawansowanych metod analizy"**

wykonanej pod kierunkiem **Promotora dr hab. Bożeny Karolewicz, prof. uczelni**

w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku, Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Recenzja została opracowana na podstawie dokumentacji przesłanej przez Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu prof. dr. hab. Adama Matkowskiego. Dorobek oceniano kierując się kryteriami zawartymi w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce* (Dz. U. 2024 poz. 1571).

Ocena formalna

Przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe mgr Agnieszki Gawin-Mikołajewicz pt.: *„Wykorzystanie homogenizacji wysokociśnieniowej w procesie optymalizacji nanoemulsji okulistycznych z substancjami z grupy azoli oraz ocena ich właściwości fizykochemicznych z zastosowaniem zaawansowanych metod analizy"* obejmuje cykl trzech powiązanych tematycznie prac opublikowanych w latach 2021-2026, w czasopismach o zasięgu międzynarodowym: *Molecular Pharmaceutics*, *Pharmaceutics* oraz *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. We wszystkich artykułach mgr Agnieszka Gawin-Mikołajewicz jest pierwszym autorem, co stanowi o wiodącej roli Doktorantki w prowadzonych badaniach. Także dołączone oświadczenia współautorów potwierdzają znaczący wkład Doktorantki we wszystkie etapy powstawania prac, od przeglądu i analizy piśmiennictwa, przez tworzenie koncepcji badań, opracowywanie ich metodologii, wykonywanie eksperymentów, analizy uzyskanych wyników, przez zarządzanie projektem, aż po opracowanie końcowej wersji manuskryptów. Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania Impact Factor (IF) prac wchodzących w zakres rozprawy wynosi 15.164 oraz 340 pkt. MNiSW.

Poza pracami wchodzącymi w skład rozprawy doktorskiej dorobek naukowy Doktorantki obejmuje również współautorstwo 4 innych publikacji (o łącznej punktacji IF 14.595) oraz udział w 9 konferencjach zarówno krajowych, jak i międzynarodowych. Pani Magister w latach 2022-2026 uczestniczyła jako kierownik projektu lub członek zespołu badawczego w 6 projektach naukowych. Za osiągnięcia w pracy naukowej została także wyróżniona trzema nagrodami Rektora UM we Wrocławiu (jedna nagroda indywidualna oraz dwie zespołowe).

Przedłożona do oceny rozprawa zatytułowana *„Wykorzystanie homogenizacji wysokociśnieniowej w procesie optymalizacji nanoemulsji okulistycznych z substancjami z grupy azoli oraz ocena ich właściwości fizykochemicznych z zastosowaniem zaawansowanych metod analizy"* ma typowy układ składający się w logiczną całość. Poza cyklem publikacji stanowiących główne osiągnięcie opracowanie zawiera również skrupulatnie usystematyzowane informacje o Doktorantce, przebiegu Jej kariery i doświadczeniu zawodowym. W dalszej części znajdują się streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz stosowanych skrótów, omówienie przedmiotu badań, założenia i cel, materiały i metody, a także omówienie poszczególnych prac, wnioski i zestawienie piśmiennictwa.

Pod względem formalnym rozprawę doktorską Pani mgr Agnieszki Gawin-Mikołajewicz oceniam jako bardzo staranną i zredagowaną zgodnie z przyjętymi wymogami. Opracowanie napisane jest poprawnym, fachowym językiem i zawiera wszystkie informacje pozwalające całościowo ocenić osiągnięcia, jak i aktywność naukową Doktorantki.

Ocena merytoryczna

Zastosowanie homogenizacji wysokociśnieniowej (HPH) do otrzymywania nanoemulsji do oczu reprezentuje aktualny w technologii farmaceutycznej kierunek rozwoju, co wynika zarówno z korzystnych właściwości nanoemulsji jako nowoczesnego nośnika do oczu, a także zalet HPH jako procesu powtarzalnego, skalowalnego, wydajnego i spełniającego rygorystyczne wymagania współczesnej produkcji farmaceutycznej.

Doktorantka przyjęła za cel swoich badań opracowanie nanoemulsji do oczu z substancjami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli (flukonazol i klotrimazol), otrzymywanych metodą homogenizacji wysokociśnieniowej. Cel ten był konsekwentnie realizowany w kolejnych etapach, opisanych w cyklu trzech publikacji, obejmujących jedną pracę przeglądową i dwie prace oryginalne.

Pierwsza praca (P1) o charakterze przeglądowym jest nie tylko doskonałym zbiorem danych na temat składu i właściwości nanoemulsji do oczu. Publikacja ta stanowi również krytyczne porównanie nisko- i wysoko- energetycznych metod wykorzystywanych do otrzymywania nanoemulsji. Jest też zestawieniem metod badawczych służących ocenie właściwości, trwałości i skuteczności opracowywanych formulacji. Przygotowanie tak obszernej pracy przeglądowej w oparciu o 120 pozycji literaturowych potwierdza wnikliwe zapoznanie się Doktorantki z poruszaną tematyką, które stanowiło podstawę do świadomego i rzetelnego zaplanowania doświadczalnej części pracy. Wybór homogenizacji wysokociśnieniowej jako

podstawowego procesu otrzymywania nanoemulsji, procesu najbardziej odpowiedniego z punktu widzenia wytwarzania na skalę przemysłową, świadczy o dojrzałości badawczej i odpowiedzialności za aplikacyjny i praktyczny charakter pracy. Takie podejście Doktorantki widoczne jest również w następnych etapach realizacji badań, opisanych w dwóch kolejnych publikacjach (P2 i P3).

W pierwszym etapie modyfikowano skład formulacji dobierając fazę olejową, emulgatory i kosurfaktanty. Poza rozpuszczalnością wybranych, modelowych substancji leczniczych, decydujące znaczenie miało bezpieczeństwo stosowania w/w składników w preparatach do oczu. Zarówno skład jakościowy, jak i ilościowy opracowywanych nanoemulsji, podporządkowane były wymogom stawianym lekom do oczu. Doktorantka nie ograniczyła się w swoich badaniach do wyboru jednej, modelowej substancji leczniczej, lecz najpierw wprowadziła do emulsji flukonazol (P2), a następnie klotrimazol (P3), z grupy azolowych leków przeciwgrzybiczych. Optymalizacja procesu technologicznego (HPH) prowadzona była na formulacjach *placebo* (P2), co potwierdza możliwość wykorzystania zarówno procesu wytwarzania, jak i opracowanego nośnika także dla innych substancji leczniczych. W ten sposób proponowana koncepcja i zoptymalizowany proces mogą stanowić uniwersalne rozwiązanie do szerszego zastosowania.

W kolejnym etapie badań otrzymane nanoemulsje *placebo* i z substancjami leczniczymi oceniano i porównywano wykorzystując do tego celu cały szereg zaawansowanych metod analitycznych. Poza tradycyjnie stosowanymi technikami, takimi jak DLS, UV-VIS, HPLC, TEM i pomiarami pH, potencjału zeta, ciśnienia osmotycznego, napięcia powierzchniowego, lepkości i in., wykonano także badania trwałości do przeprowadzenia których zastosowano między innymi spektroskopię NMR. Po wytypowaniu formulacji o najkorzystniejszych właściwościach kontynuowano badania dostępności farmaceutycznej. Ważny element pracy stanowią badania aktywności przeciwgrzybiczej *in vitro* oraz *in vivo* (wraz z toksycznością na modelu larw *Galleria mellonella*), które potwierdzają aktywność przeciwgrzybiczą obu badanych substancji czynnych w postaci nanoemulsji, co dowodzi skuteczności opracowywanych nośników. Ponadto uzyskane wyniki poddano obszernej analizie statystycznej.

Po zapoznaniu się z ocenianym opracowaniem stwierdzam, że podjęta tematyka badawcza jest trafna i posiada wyraźne uzasadnienie praktyczne. Koncepcja zaplanowanych badań jest właściwa, a uzyskane wyniki stanowią wkład w rozwój nowoczesnej technologii postaci leku. Opublikowane artykuły wchodzące w zakres ocenianej rozprawy doktorskiej potwierdzają, że Pani mgr Agnieszka Gawin-Mikołajewicz doskonale umie formułować problemy badawcze, potrafi planować badania rozwojowe postaci leku w szerokim zakresie, a także etapy optymalizacji procesów technologicznych na skalę laboratoryjną z uwzględnieniem potencjalnych możliwości wykorzystania procesu także na skalę przemysłową. Doktorantka umie również optymalizować rozwijaną koncepcję pod kątem dążenia do osiągniecia wymaganych właściwości stawianych okulistycznym postaciom leku. Zaproponowana metodyka badań została dobrana właściwie i odpowiada aktualnym standardom w zakresie technologii postaci leku. Zakres przeprowadzonych doświadczeń wskazuje, że Pani Magister

potrafi wykorzystać szereg metod badawczych i sprawnie posługuje się narzędziami statystycznymi do oceny właściwości postaci leku i jej trwałości, aby na ich podstawie krytycznie zinterpretować uzyskiwane dane doświadczalne. Istotnym aspektem praktycznym są także badania trwałości. Chociaż po 9 miesiącach nawet w najlepszej formulacji z klotrimazolem stwierdzono początki krystalizacji substancji, zmiany obserwowane w poszczególnych punktach czasowych dostarczają wiedzy na temat wpływu poszczególnych modyfikacji składu na właściwości formulacji i stanowią źródło wiedzy do dalszego doskonalenia opracowywanych nanoemulsji.

Przeprowadzone badania zostały bardzo starannie zaplanowane, doświadczenia są skrupulatnie opisane, a właściwości otrzymanych nanoemulsji potwierdzone licznymi i różnorodnymi badaniami. Obszerność publikacji P2 i P3 oraz załączników (materiały dodatkowe) wynika właśnie między innymi z bardzo szczegółowej dokumentacji prowadzonych doświadczeń, co jest dużą wartością zarówno w przypadku opisu procesu technologicznego, jak i właściwości rozwijanej formulacji. Ze względu na staranność przygotowania wszystkich trzech manuskryptów prace uważam za szczególnie wartościowe dla dalszego rozwoju procesu homogenizacji wysokociśnieniowej (HPH) oraz nanoemulsji. Szczegółowe opisy doświadczeń, analizy statystyczne i rozbudowana dyskusja wyników najlepiej świadczą o rzetelności przygotowania teoretycznego i warsztatu badawczego Doktorantki i nieocenionej pomocy współpracującego Zespołu badawczego.

Obowiązkiem recenzenta jest także wskazanie pojawiających się ewentualnych niejasności. Po zapoznaniu się z pracą nasuwają mi się następujące pytania:
1. Z jakiego powodu na etapie sporządzania nanoemulsji z flukonazolem (P2, pkt. 2.4.1) surfaktanty (pomimo wysokiej liczby HLB) dodawane były do fazy olejowej, a nie fazy wodnej, jak wskazywano w publikacji P1 (lipofilowe surfaktanty łączy się z fazą olejową, a hydrofilowe z fazą wodną).
2. Wydaje mi się, że pojawiające się w opisie rozprawy i w publikacji P3 (str. 8) kryterium akceptacji ciśnienia osmotycznego powyżej 280 mOsm/kg (*„Due to the site of application, ophthalmic preparations must demonstrate an osmotic pressure above 280 mOsm/kg."*) powinno być dokładniej wyjaśnione i doprecyzowane. Podanie silnie hipertonicznych preparatów (>2000 mOsm/kg) jest uzasadnione w określonych stanach klinicznych, ze względu na działanie odwadniające. Jednak powołanie się tylko na wskazany w pkt. 2.4.5. brak efektu drażniącego jest moim zdaniem niewystarczające w odniesieniu do formulacji z flukonazolem, z których większość ma podobnie wysokie ciśnienie osmotyczne.
Z drobnych uwag redakcyjnych za niefortunne uważam sformułowanie: *„średnia średnica"* (str. 39, 41, 55, 61), *„znaleźć wykorzystanie"* (str. 62) – raczej: znaleźć zastosowanie, *„mniejszych średnicach fazy olejowej"* (str. 49, 61) – powinno być: mniejszych średnicach kropli fazy olejowej, czy *„nanoemulsji ocznych"* – powinno być: nanoemulsji do oczu. W jednym z oświadczeń współautorów publikacji brakuje też podpisu współautora.
Jednocześnie pragnę podkreślić, że zarówno pytania, jak i uwagi redakcyjne w żaden sposób nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej recenzowanej pracy.

[redacted]

Podsumowanie

Uwzględniając zarówno formalne, jak i merytoryczne aspekty pracy stwierdzam, że Rozprawa doktorska mgr Agnieszki Gawin-Mikołajewicz stanowi oryginalne i wartościowe osiągnięcie naukowe w dziedzinie nauk farmaceutycznych. Przeprowadzone badania są źródłem istotnych danych dotyczących nanoemulsji do oczu z substancjami o działaniu przeciwgrzybiczym. Doktorantka posiada dużą wiedzę teoretyczną popartą umiejętnościami praktycznymi, bogatym doświadczeniem laboratoryjnym i badawczym. Pani Magister umie trafnie podsumować uzyskiwane wyniki wyciągając krytyczne wnioski. Potwierdza to przygotowanie Doktorantki do prowadzenia dalszej pracy badawczej i ambitnych projektów naukowych.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska Pani mgr Agnieszki Gawin-Mikołajewicz pt.: *„Wykorzystanie homogenizacji wysokociśnieniowej w procesie optymalizacji nanoemulsji okulistycznych z substancjami z grupy azoli oraz ocena ich właściwości fizykochemicznych z zastosowaniem zaawansowanych metod analizy"* spełnia warunki określone w art. 187 ustawy Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. 2024 poz. 1571), dlatego wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr Agnieszki Gawin-Mikołajewicz do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Jednocześnie z uwagi na uzasadniony powyżej szeroki zakres badań obejmujących aspekty zarówno technologiczne, jak i formulacyjne składam wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej.

[redacted]
dr hab. n. farm. Eliza Wolska