Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RADY DYSCYPLINY
NAUKI FARMACEUTYCZNE
wpł. dnia 29-07-2026
L. dz. RN-BF/ 30.7.2026
2PR/172/76/2026



**UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU**
**WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY**
**Z ODDZIAŁEM MEDYCYNY LABORATORYJNEJ**
**Zakład Farmacji Stosowanej**
[redacted]

dr hab. n. farm. Emilia Szymańska

Białystok, 29.07.2026

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

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 przez **mgr Agnieszka Gawin-Mikołajewicz**
w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
pod kierunkiem prof. dr hab. Bożeny Karolewicz oraz dr Katarzyny Malec

Przedstawione do recenzji osiągnięcie naukowe 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 powiązanych tematycznie trzech prac oryginalnych opublikowanych w latach 2021-2026 w czasopismach: *Molecular Pharmaceutics, Pharmaceutics* oraz *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. Czasopisma przypisane są przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego do dyscypliny nauk farmaceutycznych o sumarycznym wskaźniku IF 15,164, a liczba punktów ministerialnych MNiSW wynosi 340. Pani Agnieszka Gawin-Mikołajewicz jest pierwszą autorką wszystkich artykułów. Oświadczenia współautorów o udziale w publikacjach nie budzą wątpliwości, że wkład Doktorantki zarówno w część eksperymentalną, jak i w powstanie powyższych publikacji jest wiodący.

Myślą przewodnią doktoratu było opracowanie składu i technologii otrzymywania układów emulsyjnych w rozproszeniu nano jako nośników leku do terapii zakażeń grzybiczych rogówki. W pracy analizowano właściwości fizykochemiczne form farmaceutycznych otrzymanych

techniką homogenizacji wysokociśnieniowej bezpośrednio po przygotowaniu oraz podczas przechowywania.

Nanoemulsje to układy koloidalne charakteryzujące się wielkością kropli fazy rozproszonej od 20 do 200 nm, rozbudowaną powierzchnią właściwą, a w efekcie zdolnością do poprawy rozpuszczalności leku i jego przenikania przez błony biologiczne. Wydają się zatem obiecujące jako nośniki substancji aktywnych o niskiej biodostępności. Pomimo wysokiego potencjału większość prac nad postaciami nanokoloidalnymi do zastosowań w okulistyce kończy się na etapie podstawowym: wypracowaniu prototypów o niskim potencjale aplikacyjnym. Wynika to z wciąż niedostatecznej wiedzy na temat potencjalnych zagrożeń dla bezpieczeństwa oraz zmiennych parametrów jakości postaci farmaceutycznej. Wdrożenie nowoczesnych rozwiązań stało się możliwe w 2002 roku, kiedy wytwórca rozwiązania Restasis® przeszedł wymagające procedury rejestracyjne i wprowadził na rynek amerykański nanoemulsję z cyklosporyną do leczenia ciężkiego zapalenia rogówki w przebiegu zespołu suchego oka. Pomimo niesłabnącego zainteresowania nanotechnologią oraz jej wysokiego potencjału w otrzymywaniu nowoczesnych postaci leków, liczba dostępnych leków okulistycznych w rozproszeniu nano pozostaje niewielka.

Niemniej tematykę podjętej pracy uważam za aktualną, oryginalną i interesującą. Koncepcja badawcza wpisuje się w problematykę współczesnych wyzwań związanych z wykorzystaniem technologii farmaceutycznych do poprawy biodostępności i niesie ze sobą zarówno aspekty poznawcze, jak i praktyczne.

Formalny opis rozprawy i ocena edytorska

Pod względem edytorskim praca Pani mgr. farm. Agnieszki Gawin-Mikołajewicz została napisana i zredagowana starannie oraz stanowi logiczną całość. Zawiera wszystkie formalne części przewidziane dla prac doktorskich i spełnia wymogi formalne takiej rozprawy. Praca ma charakter broszury o klasycznym układzie, na który składają się streszczenia, krótki wstęp, opis metodyki badań, najważniejsze wyniki, wnioski i spis literatury. Tabele i ryciny zostały przygotowane w sposób staranny, są przejrzyste i pomagają w przedstawieniu złożonych informacji. Przytoczone piśmiennictwo obejmuje 99 pozycji, cytowanych w sposób prawidłowy, z wyjątkiem odnośników 20 i 70, które, w mojej opinii, wymagają ponownej weryfikacji źródeł.

We wstępie Autorka krótko charakteryzuje nanoemulsje, podkreśla zalety tych form farmaceutycznych oraz wysoki potencjał wykorzystania w technologii farmaceutycznej. W

dalszej części Doktorantka wymienia metody otrzymywania układów w rozproszeniu nano, szczególną uwagę poświęcając homogenizacji wysokociśnieniowej, wykorzystanej w dalszej części eksperymentalnej. Przedstawiony zestaw informacji jest zwięzły i ułatwia czytelnikowi zrozumienie założeń pracy oraz części doświadczalnej rozprawy. We wstępie zabrakło jedynie uzasadnienia wyboru modelowych substancji aktywnych do badań .

Zasadniczo cele badawcze zostały sformułowane w sposób czytelny i prawidłowo przedstawione w kontekście zagadnień omówionych we wstępie. Doktorantka dodatkowo wyznaczyła cele cząstkowe, które obejmowały optymalizację składu i parametrów technologicznych analizowanych procesów oraz ocenę właściwości fizykochemicznych i farmaceutycznych postaci leku. Formuła celu 2 sugeruje projektowanie procesu technologicznego z wykorzystaniem narzędzi statystycznych. Niemniej element podejścia statystycznego pojawił się dopiero w ostatniej części opisującej wyniki opublikowane w artykule P3.

Należy z uznaniem podkreślić warsztat narzędzi badawczych użytych przez Doktorantkę. W pracy, oprócz techniki homogenizacji wysokociśnieniowej, mgr Agnieszka Gawin-Mikołajewicz wykazała się umiejętnością oceny jakości otrzymanych prototypów metodami: mikroskopową, spektroskopii NMR, chromatograficzną czy dynamicznego rozpraszania światła.

W dalszej części rozprawy Doktorantka omawia zawartość 3 publikacji stanowiących podstawę pracy. Kopie artykułów zostały dołączone do rozprawy.

Artykuł poglądowy P1 (*Mol. Pharm.*, 2021) stanowi dobrze przygotowany przegląd literaturowy z zakresu projektowania i optymalizacji nanoemulsji do zastosowań okulistycznych. Doktorantka w pracy podkreśla znaczenie substancji pomocniczych (w szczególności właściwego doboru emulgatorów kompleksowych), parametrów procesu kluczowych dla jakości produktu oraz metod weryfikacji otrzymanych postaci leku. W przejrzysty sposób opisuje metody otrzymywania nanoemulsji. Wysoka liczba cytowań świadczy o istotnym wpływie tej publikacji na kształtowanie badań innych autorów.

W artykule P2 (*Pharmaceutics*, 2024) badania mgr Agnieszki Gawin-Mikołajewicz koncentrują się na ocenie przydatności technologii homogenizacji wysokociśnieniowej do otrzymywania nanoemulsji z flukonazolem jako modelowej substancji z I klasy BCS. Doktorantka uzasadnia celowość zastosowania substancji pomocniczych: składników fazy olejowej oraz emulgatorów, a także ich wpływ na właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej. Projekt badań został przygotowany częściowo w oparciu o testy laboratoryjne, a częściowo na podstawie danych z

literatury. Uwagę zwraca szczegółowe omówienie poszczególnych etapów prac pilotażowych i pojawiających się problemów technologicznych, które ostatecznie prowadzą Doktorantkę do uzyskania jednorodnych nanoemulsji o pożądanej wielkości kropli fazy rozproszonej. Doktorantka wykazała m.in., że wytypowane jako optymalne formulacje z kwasem oleinowym stabilizowane polioksyetylenowanym olejem rycynowym charakteryzowały się stabilnością fizyczną do 15 miesięcy przechowywania w warunkach temperatury pokojowej. W badaniach dostępności farmaceutycznej obserwowano wydłużone w czasie uwalnianie flukonazolu (80% dawki obecne w płynie akceptorowym po 24 h badania) w porównaniu z badaniami kontrolnymi wykonanymi dla wodnego roztworu leku. Za trafny i wartościowy element pracy P2 uważam wykorzystanie spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) do zrozumienia zmian fizykochemicznych zachodzących podczas przechowywania postaci leku. Ta zaawansowana technika analityczna znalazła zastosowanie do oceny mikrostruktury oraz dystrybucji leku w złożonych układach koloidalnych bez konieczności ingerencji w próbkę. Z tego względu metoda NMR jest obecnie rekomendowana przez organy regulacyjne do porównania produktów generycznych z referencyjnymi.

W publikacji P3 (*Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2024) mgr farm. Gawin-Mikołajewicz przedstawia wyniki badań nad oceną jakości zaprojektowanych nanoemulsji z klotrimazolem. W oparciu o wyniki pracy P2 wykorzystuje wypracowane parametry homogenizacji wysokociśnieniowej. Plan badawczy skupia się na optymalizacji składu nośnika w celu uzyskania pożądanych wielkości i jednorodności kropli fazy rozproszonej, potencjału zeta oraz ciśnienia osmotycznego. W tym celu Doktorantka posługuje się analizą głównych składowych. To metoda statystyczna, która zmniejsza i upraszcza zbiór zmiennych, pomagając dostrzec zależności między nimi, jednak ma mocno ograniczone możliwości w zakresie optymalizacji procesu. W moim przekonaniu wartościowe byłoby zbudowanie matrycy i prowadzenie eksperymentów na formulacjach z klotrimazolem, zwłaszcza że w podsumowaniu sama Autorka zauważa istotny wpływ substancji aktywnej na kluczowe atrybuty jakości nanoemulsji. Za optymalny skład nośnika dla klotrimazolu uznaje (podobnie jak w przypadku flukonazolu) nanoemulsję stabilizowaną polioksyetylenowanym olejem rycynowym w połączeniu z glikolem polietylenowym. Uzyskane układy charakteryzują się jednorodnością wielkości kropli fazy rozproszonej, pożądanym zakresem potencjału zeta i ciśnienia osmotycznego oraz przedłużonym uwalnianiem klotrimazolu.

Uwagi i wnioski

Poprawność merytoryczna i oryginalny charakter badań zostały ocenione przez recenzentów powołanych przez redakcje czasopism. Niemniej do dyskusji chciałabym przedstawić następujące zagadnienia:

1. We wstępie Doktorantka charakteryzuje homogenizację wysokociśnieniową skupiając się na zaletach i potencjale tej technologii. Dla lepszej przejrzystości proszę o wskazanie słabych stron tej metody.
2. Czy Doktorantka oceniała rozmieszczenie flukonazolu w poszczególnych fazach nanoemulsji?
3. Zaprojektowane postacie leku charakteryzują się wysokim (nawet do 15-20%) stężeniem surfaktantów. Jakie badania mogłaby zaproponować Doktorantka do pogłębienia wiedzy o bezpieczeństwie nośników.
4. Proszę o doprecyzowanie korzyści wynikających ze stosowania kropli do oczu o przedłużonym uwalnianiu leku przeciwdrobnoustrojowego.
5. Proszę o przedstawienie metodyki badań z modelem larw motyli Galleria mellonella. Czy testy mają opracowany protokół badawczy?

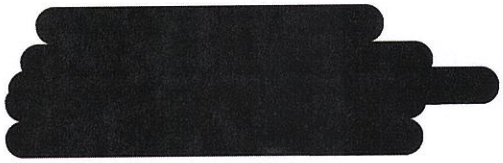
Uważam, że mgr Agnieszka Gawin-Mikołajewicz wykonała i przedstawiła wartościowe wyniki prac badawczych nad wykorzystaniem technologii homogenizacji wysokociśnieniowej do otrzymania nanoemulsji do oczu. Dane są zaprezentowane w sposób przejrzysty i dowodzą, że potrafi planować i wykonywać badania eksperymentalne, interpretować uzyskane dane, poprawnie formułować wnioski, a także opublikować wyniki jako zwartą i kompletną całość w uznanych czasopismach naukowych.

Doceniam, że Doktorantka w swojej pracy podejmuje trudne i ważne, a zwykle pomijane w opracowaniach naukowych aspekty projektowania i rozwoju formy farmaceutycznej. W mojej opinii ciekawe byłoby uzupełnienie otrzymanych danych o dalszą ocenę zależności pomiędzy składem i jakością otrzymanych nanoemulsji okulistycznych a ich zdolnością do poprawy przenikania leku.

Z uznaniem chciałabym podkreślić aktywność i doświadczenie zawodowe Doktorantki. Pomimo młodego wieku ma w dorobku specjalizację z farmacji aptecznej, szkolenia z monitorowania badań klinicznych oraz doświadczenie w aptece ogólnodostępnej i w dwóch aptekach

szpitalnych. Od 2025 roku uczestniczy w szkoleniach specjalizacyjnych z farmacji klinicznej. Potwierdza to pracowitość i wysokie zaangażowanie Doktorantki, choć ta rozbudowana aktywność może sugerować, że Doktorantka wciąż poszukuje właściwej drogi zawodowej.

Podsumowując, mogę stwierdzić, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska, autorstwa mgr farm. Agnieszki Gawin-Mikołajewicz spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1 i 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 t.j.). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie rozprawy mgr Gawin-Mikołajewicz do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora.



.....

dr hab. n. farm. Emilia Szymańska