

Kraków, 06.03.2023 roku



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Recenzja

dorobku naukowego, w tym osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Zastosowanie modyfikowanych fizycznie chitozanów do projektowania nowoczesnych form farmaceutycznych do podania miejscowego” oraz dorobku dydaktycznego i organizacyjnego dr Emilii Szymańskiej w postępowaniu awansowym o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Opinię recenzenta komisji habilitacyjnej sporządzam na podstawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego zgodnie z ustawą o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 20017 r., poz. 1789 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179. ust. 2. z dnia 3 lipca 2018 r. ustawy, w oparciu o przesłaną dokumentację dr Emilii Szymańskiej.

Rozwój naukowy i przebieg pracy zawodowej

Dr Emilia Szymańska jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Studia ukończyła w 2008 roku. W latach 2008-2017 została zatrudniona w Zakładzie Farmacji Stosowanej UM w Białymstoku na stanowisku asystenta, a od 1 października 2017 r. jest zatrudniona w ww. jednostce na etacie adiunkta badawczo-dydaktycznego. Stopień doktora nauk farmaceutycznych został jej nadany w macierzystej uczelni w 2016 r., na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Ocena przydatności chitozanu jako substancji pomocniczej do sporządzania postaci leku z klotrimazolem”, wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Katarzyny Winnickiej. W tym samym roku ukończyła studia podyplomowe na kierunku Farmacja przemysłowa, realizowane na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum.

Ocena dorobku naukowego

Doświadczenia nabyte w czasie realizacji pracy doktorskiej oraz w wyniku prac eksperymentalnych prowadzonych w kolejnym okresie czasu stanowiły podstawę rozwoju dalszych kierunków badań. Dr Emilia Szymańska koncentrowała się na opracowywaniu postaci leku, przede wszystkim na bazie

Wydział

Farmaceutyczny

Katedra

Technologii

Postaci Leku

i Biofarmacji

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48(12) 62 05 600

fax: +48(12) 62 05 619

chitozanu i jego pochodnych jako nośników substancji leczniczych o właściwościach przeciwwgrzybiczych, przeznaczonych w terapii miejscowej.

Zapoczątkowane na przełomie lat 80-tych i 90-tych badania dotyczące chitozanu jako substancji pomocniczej w rozwoju nowoczesnych postaci leku nie straciły na swej aktualności, czego wymiernym przykładem jest przedstawione przez dr Emilię Szymańską osiągnięcie naukowe.

Ocena osiągnięcia naukowego

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe zatytułowane „Zastosowanie modyfikowanych fizycznie chitozanów do projektowania nowoczesnych form farmaceutycznych do podania miejscowego” stanowi cykl pięciu interdyscyplinarnych, oryginalnych publikacji naukowych, w których Habilitantka jest pierwszym autorem. Artykuły zostały opublikowane w latach 2019-2022, w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o łącznym współczynniku oddziaływania *IF* – 32,218, liczba punktów MNiSW/MEN – 540. Analiza powyższej dokumentacji wskazuje wiodącą rolę dr Emilii Szymańskiej w zakresie realizacji badań i publikacji uzyskanych wyników. Pełnienie funkcji autora korespondencyjnego stanowi wartość dodaną w ogólnej ocenie jako przyszłego samodzielnego pracownika naukowego.

Dobór tematyki badawczej uznaję za trafny, zbieżny z aktualnym stanem wiedzy. Dr Emilia Szymańska skoncentrowała się na zagadnieniach dotyczących dwóch rodzajów formulacji, tj. wielokompartimentowych nośników substancji leczniczej w formie mikrocząstek oraz nanowłókien w formie materiału opatrunkowego lub filmu. Cele badawcze podjęte przez Habilitantkę dotyczyły zastosowania chitozanu i jego pochodnych pod kątem:

- charakterystyki opracowanych chitozanowych mikrocząstek z zydowudyną wraz z oceną ich jakości, przy założeniu dopochwowego podania;
- charakterystyki chitozanowych nanowłókien oraz ich ocenę jako materiału opatrunkowego oraz jako nośnika tenofowiru do podania dopochwowego.

Zakres badań miał na celu ocenę przydatności glutaminianu chitozanu, a także niemodyfikowanego chitozanu w połączeniu z poli(tlenkiem etylenu) do sporządzenia ww. formulacji dwoma metodami, tj. odpowiednio metodą suszenia rozpyłowego oraz rozdmuchu roztworu polimeru. W mojej ocenie powyższe cele zostały zrealizowane prawidłowo w oparciu o szeroki zakres badań, obejmujących etapy: technologiczny, analityczny, a także badań biologicznych. Wybór biopolimeru, tj. glutaminianu chitozanu (M.cz 232 kDa, DD

80%) jako nośnika substancji leczniczej był słuszny, z uwagi na jego właściwości fizykochemiczne. Założeniem badawczym było uzyskanie formulacji o przedłużonym uwalnianiu zydowudyny, syntetycznego analogu tymidyny, hamującego replikację retrowirusów. Habilitantka z powodzeniem opracowała sporządzanie mikrocząstek metodą suszenia rozpyłowego. Dokonała optymalizacji ww. procesu z wykorzystaniem statystycznego narzędzia planowania doświadczeń, jakim jest DoE (*Design of Experiments*), w celu uzyskania mikrocząstek w formie sypkiego proszku i wydajności procesu nie mniejszej niż 50%, biorąc pod uwagę parametry procesu technologicznego oraz ilościowy stosunek polimeru do substancji leczniczej. Ważnym etapem tego kierunku badań była ocena właściwości biologicznych sporządzonych układów, tj. cytotoksyczności, aktywności przeciwwirusowej oraz przenikania substancji leczniczej *ex vivo* przez nabłonek pochwy. Spośród badanych układów, mikrocząstki zawierające 5-krotnie większą ilość polimeru niż substancji czynnej, pomimo słabszych właściwości mukoadhezyjnych, zapewniały większą miejscową kumulację zydowudyny w tkance oraz wolniejsze jej przenikanie. Jednym z kryteriów oceny jakości postaci leku jest badanie dostępności farmaceutycznej substancji leczniczej z projektowanej postaci leku. Optymalizację profilu uwalniania zydowudyny przeprowadziła Habilitantka modyfikując mikrocząstki poprzez wprowadzenie dodatkowo w procesie suszenia rozpyłowego beta-glicerofosforanu disodu jako czynnika sieciującego matrycę. Osiągnięto zwiększenie zawartości zydowudyny w mikrocząstkach, w granicach od 80 do 100%, wraz ze zmniejszeniem ilości glutaminianu chitozanu w matrycy. Zastosowane techniki analityczne tj. różnicowa kalorymetria skaningowa, rentgenowska dyfraktometria, spektrofotometria ramanowska, skaningowa mikroskopia elektronowa posłużyły do identyfikacji właściwości substancji i sporządzonych układów. Wyniki ww. badań zostały przedstawione w następujących czasopismach z listy filadelfijskiej: *International Journal of Pharmaceutics*, *Drug Delivery* oraz *Pharmaceutics*.

Realizując drugi kierunek badań, dr Emilia Szymańska potwierdziła możliwość uzyskania nanowłókien chitozanowych oraz modyfikowanych przez dodatek poli(tlenku etylenu), o średnicy 200-300 nm, tworzących materiał włóknisty o wysokiej porowatości. Podkreślenia wymaga zastosowanie przez Habilitantkę, dzięki nawiązanej współpracy z Laboratorium Inżynierii Biomedycznej Politechniki Warszawskiej, nowej metody sporządzania nanowłókien, tj. rozdmuchu roztworu polimeru, określanej w piśmiennictwie jako bardziej wydajnej w stosunku do stosowanej metody elektroprzędzenia. Habilitantka wykazała wpływ parametrów procesu, jak i stężenia polimerów na jakość włókniny. Zakładając uzyskanie z nanowłókien materiału oprunkowego o odpowiednich właściwościach, dodatkowo zastosowała powlekanie poli(dimetylosiloksanem) w celu

hydrofobizacji powierzchni materiału. W oparciu o wyniki badań właściwości mechanicznych, absorpcyjnych i bioadhezyjnych wskazała jako najlepszy spośród sporządzonych, materiał opatrunkowy o 10% stężeniu polimerów (CS/PEO). Mając na względzie również hemostatyczne i absorpcyjne właściwości chitozanu, proponowana formuacja może mieć aplikacyjne przeznaczenie, jak zaznacza Habilitantka w leczeniu ran o średnim stopniu wysięku. Habilitantka dostrzegła także możliwość zastosowania nanowłókien (CS/PEO) z dizoproksylem tenofowiru w formie filmu do podania dopochwowego. Stosując tę samą metodę sporządzania uzyskała filmy o zawartości ok. 70% substancji czynnej. W całości przeprowadzonych badań należy odnotować dbałość Habilitantki o odpowiednie planowanie poszczególnych etapów eksperymentu, w celu uzyskania właściwej oceny możliwości oddziaływania procesów technologicznych nie tylko na właściwości sporządzonych formuacji, ale również na aktywność substancji czynnych. Wyniki tych badań stanowią treść dwóch kolejnych publikacji w czasopismach: *International Journal of Molecular Sciences* i *International Journal of Biological Macromolecules*.

Podsumowując tę część dorobku naukowego stwierdzam, że prace oryginalne przedstawione przez dr Emilię Szymańską o charakterze doświadczalnym poruszają zagadnienia o dużym znaczeniu praktycznym w aspekcie projektowania postaci leku i oceny ich jakości. W badaniach zastosowano oryginalne metody, które umożliwiły wnikliwą ocenę zarówno właściwości mikrocząstek, nanowłókien oraz właściwości substancji czynnych. Ten znacznie rozbudowany warsztat badawczy poza zakres technologii farmaceutycznej umożliwił szersze rozwinięcie celów badawczych i w efekcie uzyskanie wartościowych danych służących profilowaniu właściwości opracowanych formuacji.

Zrealizowanie przez Habilitantkę szerokiego planu badawczego stało się możliwe dzięki nawiązanej współpracy. Z danych zawartych w oświadczeniach współautorów wynika, że część planu badawczego została wykonana w kilku jednostkach zewnętrznych tj. m.in. sporządzenie nanowłókien (Politechnika Warszawska), zastosowanie systemu planowania doświadczeń do projektowania procesu technologicznego (GUM), badanie próbek metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej, termograwimetrii, spektrofotometrii FTIR, skaningowej mikroskopii elektronowej (Uniwersytet w Białymstoku), badania cytotoksyczności (Dział Naukowo-Badawczy Laboratorium Dr Irena Eris), badania aktywności przeciwwirusowej nośników mikrobicydów (Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii w Warszawie). Na uznanie zasługuje aktywność Habilitantki w realizacji staży naukowych, które odbyła m.in. w jednostkach badawczych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, Uniwersytetu w Białymstoku, Politechniki Warszawskiej, w Dziale

Preformulacji Firmy Adamed Pharma, w Dziale Naukowo-Badawczym Laboratorium Dr Irena Eris. W jednostkach tych mogła poznać obie metody sporządzania opracowanych formułacji, stosowania w technologii farmaceutycznej systemu DOE oraz prowadzenia badań biologicznych. Pragnę więc podkreślić fakt wielokierunkowego ujęcia planów badawczych, wiążących się z koniecznością pogłębienia wiedzy także w obszarze technik analitycznych oraz badań biologicznych. Fakt publikacji wyników badań w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i wysokich współczynnikach oddziaływania świadczy o wysokim poziomie osiągnięcia naukowego. Godnym odnotowania jest uzyskanie przez Habilitantkę finansowania badań dotyczących wielokompartmentowych nośników zydowudyny do podania dopochwowego w ramach projektu NCN Miniatura (2017/01/X/NZ7/00973), a także w ramach badań statutowych finansowanych przez macierzystą jednostkę.

Ocena osiągnięć stanowiących pozostałą aktywność naukową

W mojej ocenie, całkowity dorobek naukowy dr Emilii Szymańskiej jest bardzo wartościowy, czego dowodem jest liczba publikacji oraz wskaźniki bibliometryczne. Wartość Indeksu Hirscha – 11, jako jednego z ważniejszych parametrów kategoryzujących osiągnięcia pracowników naukowych uznaję jako bardzo wysoki. Wyłączając 5 publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitantki, współczynnik oddziaływania *IF* dla pozostałego dorobku wynosi 78,313, a liczba punktów MNiSW/MEN 1596. Spośród 61 publikacji, 23 zostały opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej, z czego 14 po uzyskaniu stopnia doktora. Stanowią oryginalny i istotny wkład w zakres badań w ramach technologii farmaceutycznej. Zakres zainteresowań Habilitantki obejmował opracowanie różnych form hydrożeli do stosowania na błony śluzowe i skórę, a także lipidowych nośników do podania miejscowego, tabletek mukoadhezyjnych oraz filmów ulegających rozpadowi w jamie ustnej. Pozostałe publikacje w znacznej mierze dotyczyły problematyki leków recepturowych, istotnej dla zawodu. Dorobek naukowy powiększają komunikaty prezentowane na 14 konferencjach międzynarodowych i pięciu krajowych. Liczba cytowań dla całkowitego dorobku naukowego wynosi 957 (bez autocytowań). Część dorobku Habilitantki stanowią prace będące wynikiem wieloosrodkowych badań. Poza wcześniej wymienionymi, wyniki badań realizowane w Uniwersytecie w Ljublanie (Słowenia), w Zagrzebiu (Chorwacja), w Wyższej Szkole Chemiczno-Technologicznej w Pradze (Czechy), oraz Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu zostały opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej. W aktywność badawczo-rozwojową dr Emilii Szymańskiej wpisuje się także udział w sześciu stażach krajowych oraz stażu w Wageningen University (Holandia), jak również współpraca z otoczeniem gospodarczym, polegająca na wykonaniu badań zleconych przez jednostki

zewnątrzne (firmy: Adamed Pharma S.A, Medical Communications, Pracipio Ltd) w zakresie badań przenikania i retencji substancji czynnych przez ludzki nabłonek pochwy, zwierzęcy model błony śluzowej jamy ustnej, badań reologicznych, a także profilowania poziomu metabolitów kolagenu we krwi i mleku matek. Była kierownikiem pilotażowego projektu dotyczącego innowacyjnego systemu dostarczania leku na błonę śluzową jamy ustnej w ramach Regionalnego Programu Operacyjnego Województwa Podlaskiego oraz kierownikiem projektu w ramach Inkubatora Innowacyjności 4,0 (Program Operacyjny Inteligentny Rozwój). Współpracuje również z Biurem transferu technologii UMB. Niezależnie od staży naukowych, od 2008 r. uczestniczyła w licznych szkoleniach doszkalających

O uznaniu międzynarodowego środowiska naukowego świadczy powołanie dr Emilii Szymańskiej na recenzenta 21 prac nadesłanych do publikacji w czasopiśmie z listy filadelfijskiej.

Habilitantka jest członkiem pięciu towarzystw naukowych, w tym obecnie dwóch o zasięgu międzynarodowym (*European Chitin Society, The European Network on Understanding Gastrointestinal Absorption-related Processes*).

Podsumowanie dorobku naukowego

W całościowym podsumowaniu dorobku naukowego dr Emilii Szymańskiej podkreślenia wymaga jego wartość merytoryczna, o znamionach aplikacyjnych. Zwraca również uwagę intensyfikacja dokonań Habilitantki po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych, czego wyrazem jest m.in. zwiększona liczba publikacji w zakresie technologii farmaceutycznej. Imponująca jest również Jej aktywność w zakresie współpracy naukowej krajowej i międzynarodowej. Działalność naukowa w okresie od 2014 do 2022 r. została doceniona poprzez wyróżnienie dziewięcioma nagrodami J.M. Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Charakterystyka działalności dydaktycznej i organizacyjnej

W zakres działalności dydaktycznej dr Emilii Szymańskiej wpisuje się realizacja zajęć:

- w ramach kształcenia przeddyplomowego na kierunku *Farmacja* z przedmiotu technologia postaci leku, w formie ćwiczeń, a od 2011 r. także wybranych wykładów dla studentów III i V roku, a także zajęć fakultatywnych z przedmiotu technologia preparatów kosmetycznych;
- w ramach kształcenia specjalizacyjnego farmaceutów – prowadzenie wykładów i ćwiczeń.

RJ

Dr Emilia Szymańska była opiekunem lub promotorem odpowiednio trzech oraz sześciu prac magisterskich, a także recenzentem trzech prac magisterskich. Jest członkiem zespołu kontrolującego praktyki zawodowe studentów. Ponadto od pięciu lat pełni funkcję opiekuna Koła Naukowego przy Zakładzie Farmacji Stosowanej UMB, które dwukrotnie zajęło III miejsce w rankingu studenckich kół naukowych UMB. Wyniki badań studenci prezentowali podczas konferencji krajowej (Zjazd PTFarm 2017 r.) oraz zagranicznej (*International Medical Congress for Young Scientis t2019*). Dr Emilia Szymańska podnosi również własne kwalifikacje dydaktyczne, uczestnicząc w kursach organizowanych w macierzystej uczelni.

Habilitantka czynnie włącza się w prace organizacyjne na rzecz wydziału. Warto podkreślić Jej udział jako członka komitetu organizacyjnego *Jubileuszu 40-lecia Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej*, a także komitetu organizacyjnego *Ogólnopolskiego Konkursu Receptury Aptecznej*. Była dwukrotnie członkiem Wydziałowej jak i Uczelnianej Komisji Rekrutacyjnej (2019/20, 2021/22).

Podsumowanie

Podsumowując, całokształt działalności dr Emilii Szymańskiej stwierdzam, że legitymuje się znaczącymi osiągnięciami w pracy naukowej oraz zaangażowaniem w działalność dydaktyczno-organizacyjną. Pozytywnie oceniam umiejętność planowania i samodzielnego prowadzenia prac eksperymentalnych, zdolność do nawiązywania współpracy z innymi zespołami badawczymi. Habilitantka posiada więc kompetencje, umożliwiające prowadzenie samodzielnej i twórczej pracy naukowej. W okresie od uzyskania stopnia doktora nauk farmaceutycznych znacząco powiększyła swój dorobek naukowy, konsekwentnie rozwijając problematykę badawczą, o czym również świadczy 5-krotnie zwiększona wartość współczynnika oddziaływania *IF*. Włączając się w aktualne i ważne z praktycznego punktu widzenia kierunki badawcze oraz rozwijając umiejętności pracy zespołowej nabyła doświadczenie przydatne w dalszej działalności naukowej i dydaktycznej.

Wniosek końcowy

Na podstawie starannie przygotowanej dokumentacji i dokonanej analizy dorobku naukowego dr Emilii Szymańskiej, w tym cyklu publikacji wskazanego jako osiągnięcie naukowe, stanowiące podstawę ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, a także dorobku dydaktycznego i organizacyjnego wyrażam pogląd, że Habilitantka spełnia kryteria ustawowe (*Dz. U. z 20017r.,poz.1789 z późniejszymi zmianami*) w związku z art. 179. ust.2. z dnia 3 lipca 2018 r. ustawy) i w pełni zasługuje na awans. Przedkładam zatem

Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku wniosek o dopuszczenie dr Emilii Szymańskiej do dalszej procedury postępowania habilitacyjnego.

Renata Jachowicz

Prof. dr hab.

Renata Jachowicz