

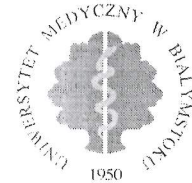
# UNIwersytet Medyczny w Białymstoku

## Zakład Farmakodynamiki

15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2C, tel. 85 7485601

e-mail: [dariusz.pawlak@umb.edu.pl](mailto:dariusz.pawlak@umb.edu.pl)

kierownik: prof. dr hab. n. med. Dariusz Pawlak



Białystok, 2023-12-08

### **Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym Pani Doktor Nauk Farmaceutycznych Magdaleny Paczkowskiej-Walendowskiej, ubiegającej się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.**

Ocenę przygotowano w odpowiedzi na pismo z dnia 20 października 2023 r. przesłane przez Kanclerza Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Przedstawiony do oceny komplet dokumentów odpowiada ustawowym wymogom postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego, a ocenę całościowego dorobku Kandydatki oparto na podstawie Art. 219. Warunki nadania stopnia doktora habilitowanego. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023r., poz. 742 ze zm.).

### **Dane osobowe i przebieg pracy zawodowej**

Dr Magdalena Paczkowska-Walendowska jest absolwentką Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. W 2013 roku uzyskała dyplom magistra farmacji na podstawie pracy zatytułowanej: „*Opracowanie pierwszej doustnej pediatrycznej formułacji farmaceutycznej zawierającej analog karbapenemu*”, która została przygotowana pod kierunkiem Pani dr n. farm. Judyty Cieleckiej-Piontek. W tym samym roku została laureatką „*Diaamentowego Grantu*”, tym samym uzyskała zatrudnienie w ramach umowy o dzieło na Uniwersytecie. W 2015 roku rozpoczęła Studia Doktoranckie, których finałem była w 2018 roku obrona pracy doktorskiej pt.: „*Badania tożsamości i właściwości fizykochemicznych układów aktywnych substancji biologicznie czynnych z wybraną cyklodekstryną w odniesieniu do możliwości ich farmaceutycznych zastosowań*” uzyskując stopień doktora nauk farmaceutycznych. Promotorem pracy była Pani dr hab. n. farm. Judyta Cielecka-Piontek. W tym okresie Pani dr Magdalena Paczkowska-Walendowska ukończyła także dwa kierunki studiów podyplomowych: Marketing strategiczny na rynku farmaceutycznym (2015 rok) oraz Farmacja przemysłowa (2018 rok). Od 2019 roku została zatrudniona na etacie adiunkta w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji i Biomateriałów UMP.

## Ocena osiągnięcia naukowego będącego podstawą do wnioskowania o stopień naukowy doktora habilitowanego

Podstawą do ubiegania się przez Panią dr Magdalenę Paczkowską-Walendowską o stopień doktora habilitowanego jest osiągnięcie naukowe zatytułowane: „*Mukoadhezyjne systemy dostarczania polifenoli*”, które zostało przedstawione w postaci 6 tematycznie powiązanych prac opublikowanych w: *Pharmaceutics* (2), *Pharmaceuticals* (1), *International Journal of Molecular Sciences* (2), *Nutrients* (1). We wszystkich 6 artykułach dr Magdalena Paczkowska-Walendowska jest pierwszym autorem. Do każdej z publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego dołączone są stosowne oświadczenia współautorów. Wymienione prace oryginalne powstały po uzyskaniu stopnia doktora w latach 2021-2023.

Całkowity współczynnik wpływu umieszczonych w dysertacji artykułów (IF) wynosi **37.387** (wg. *Journal Citation Reports*), punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEN) – **720** (dane opracowane przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu).

### Lista artykułów, które stanowią opracowanie habilitacyjne:

1. **Paczkowska-Walendowska M**, Szymańska E, Winnicka K, Sz wajgier D, Baranowska-Wójcik E, Ruchała MA, Simon M, Cielecka-Piontek J.: Cyclodextrin as functional carrier in development of mucoadhesive tablets containing *Polygoni cuspidati* extract with potential for dental applications. *Pharmaceutics*, **2021**, 13(11), 1916, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111916>
2. **Paczkowska-Walendowska M**, Szymanowska D, Cielecka-Piontek J.: Mechanochemical Properties of Mucoadhesive Tablets Based on PVP/HP $\beta$ CD Electrospun Nanofibers as Local Delivery of *Polygoni cuspidati* Extract for Treating Oral Infections. *Pharmaceuticals*, **2023**, 16(4), 579, <https://doi.org/10.3390/ph16040579>
3. **Paczkowska-Walendowska M**, Cielecka-Piontek J.: Chitosan as a functional carrier for the local delivery anti-inflammatory system containing *Scutellariae baicalensis radix* extract. *Pharmaceutics* **2022**, 14(10), 2148, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102148>
4. **Paczkowska-Walendowska M**, Miklaszewski A, Szymanowska D, Skalicka-Woźniak K, Cielecka-Piontek J.: Hot melt extrusion as an effective process in the development of mucoadhesive tablets containing *Scutellariae baicalensis radix* extract and chitosan dedicated to the treatment of oral infections. *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, 24(5), 5834, <https://doi.org/10.3390/ijms24065834>
5. **Paczkowska-Walendowska M**, Miklaszewski A, Cielecka-Piontek J.: Is It Possible to Improve the Bioavailability of Resveratrol and Polydatin Derived from *Polygoni cuspidati Radix* as a Result of Preparing Electrospun Nanofibers Based on Polyvinylpyrrolidone/Cyclodextrin? *Nutrients*, **2022**, 14(19), 3897, <https://doi.org/10.3390/nu14193897>
6. **Paczkowska-Walendowska M**, Miklaszewski A, Cielecka-Piontek J.: Improving Solubility and Permeability of Hesperidin through Electrospun Orange-Peel-Extract-Loaded Nanofibers. *International Journal of Molecular Sciences* **2023**, 24(9), 7963; <https://doi.org/10.3390/ijms24097963>

W przedstawionym powyżej zestawieniu, prace wchodzące w skład osiągnięcia są zgrupowane pod względem największej spójności tematycznej. W swoim autoreferacie Habilitantka opisała i przedyskutowała zawarte w publikacjach wyniki.

Związki polifenolowe skutecznie redukują stres oksydacyjny, zapobiegają powstawaniu wolnych rodników, zatem ich znaczenie w codziennej diecie, czy też próby suplementacji w licznych schorzeniach nie budzą jakichkolwiek wątpliwości. Wśród chorób zapalnych przebiegających miejscowo niewątpliwie istotny problem stanowią stany przebiegające z zapaleniem przyzębia. Opierając się na wcześniejszych obserwacjach oraz danych literaturowych Pani dr Magdalena Paczkowska-Walendowska podjęła się próby wykorzystania związków o budowie polifenoli w chorobach przyzębia w tym paradontozie. Istotnym ograniczeniem w stosowaniu polifenoli jest ich stosunkowo słaba biodostępność uwarunkowana niską rozpuszczalnością w wodzie i płynach ustrojowych, degradacją w środowisku przewodu pokarmowego oraz szybkim metabolizmem jelitowo-wątrobowym. Zatem, próba opracowania mukoadhezyjnych układów dostarczania polifenoli, które pozwalają na wykorzystanie działania wybranych polifenoli w obrębie jamy ustnej oraz stosowanie przez nabłonkową drogi wchłaniania w celu osiągnięcia zwiększonego działania ogólnoustrojowego było jak najbardziej uzasadnionym celem badawczym. Do swoich badań Autorka wybrała dwa surowce roślinne obdarzone działaniem przeciwzapalnym i przeciwdrobnoustrojowym (kłącze rdestu japońskiego – zawierający analogi stilbenów: resweratrol, polidatyna oraz korzeń tarczycy bajkalskiej – bogaty w analogi flawonów: bajkalina, wogonosid i ich aglikony, bajkaleina i wogonina). Zawartość związków aktywnych w otrzymanych wyciągach oceniła wykorzystując technikę wysokosprawnej chromatografii cieczowej (H1). Przygotowała szereg formułacji, oceniła szybkość uwalniania resweratrolu, właściwości mukoadhezyjne opracowanych formułacji. W kolejnym opracowaniu (H2) Habilitantka opracowała formułacje mukoadhezyjne w postaci tabletek zawierających elektroprzędzone nanowłókna wyciągu na bazie poliwinylpirolidonu/ (2-hydroksypropylo)- $\beta$ -cyklodekstryny (PVP/HP $\beta$ CD) zwiększające rozpuszczalność związków aktywnych. Tabletki wytworzone z nanowłókien charakteryzowały się lepszymi właściwościami, wykazywały dobrą tabletkowalność, kompresowalność, a także wyższą kompaktowalność wobec tabletek wytworzonych z proszków. Następnie została określona kinetyka uwalniania polidatyny i resweratrolu z obu formułacji. Uwalnianie substancji czynnych było całkowite i przedłużone w czasie, ze względu na interakcje z matrycą tabletki. Potwierdzona porowata struktura tabletek była odpowiedzią na formę ułatwiającą uwalnianie substancji aktywnych. W trzecim artykule (H3) stanowiącym osiągnięcie naukowe dr Magdaleny Paczkowskiej-Walendowskiej, Autorka dokonała oceny zastosowania chitozanu w opracowaniu dopoliczkowego systemu dostarczania substancji zawartych w wyciągu z korzenia tarczycy bajkalskiej. Zoptymalizowała otrzymywanie ekstraktu i przygotowanie układów z chitozanem. Wykazała, że procentowy udział metanolu w mieszaninie ekstrakcyjnej oraz temperatura były istotnymi parametrami wpływającymi na efektywność ekstrakcji związków aktywnych. Wartościowym okazał się układ binarny zawierający wyciąg liofilizowany z chitozanem, który charakteryzował się odpowiednio kontrolowanym uwalnianiem bajkaliny, znaczną aktywnością biologiczną hamującą aktywność enzymu hialuronidazy oraz odpowiednimi właściwościami mukoadhezyjnymi umożliwiającymi przedłużony czas przebywania produktu w miejscu aplikacji. W następnej pracy (H4) została wykorzystana technologia wyłaczania na gorąco (HME) do poprawy właściwości fizykochemicznych bajkaliny zawartej w liofilizowanym ekstrakcie z korzenia tarczycy bajkalskiej. W ramach przeprowadzonych badań została dokonana także ocena wpływu procesu HME na właściwości tabletkowania i ściśliwości otrzymanych układów na bazie ekstraktów. Habilitantka wskazała, że wyłaczanie na gorąco jest korzystną techniką

poprawiania właściwości fizykochemicznych bajkaliny. Przygotowane ekstrudaty, różniące się zawartością hydroksypropylometylocelulozy (HPMC), wykazywały różne właściwości podatności na tabletkowanie. Nośnik wpływał na profil uwalniania bajkaliny z tabletek i właściwości mukoadhezyjne. Ponadto, wyższa zawartość HPMC skutkowała przedłużonym uwalnianiem substancji, wynikającym z dyfuzji substancji przez sieć polimerową. Jednocześnie ten sam nośnik zapewnił, że tabletki utrzymają się w miejscu aplikacji przez wystarczająco długi czas. Biorąc pod uwagę złożoną matrycę, należy uwzględnić zarówno właściwości tabletkowalności mieszanek, jak i stopień uwalniania substancji czynnej, a także właściwości mukoadhezyjne, które nadają funkcjonalność opracowanym tabletkom. Najlepsze właściwości tabletkowania, wartościowy profil uwalniania bajkaliny przy zachowaniu wystarczających właściwości mukoadhezyjnych warunkujących retencję tabletki w miejscu aplikacji oraz skuteczność terapii zapewnia preparat w skład którego wchodził ekstrudat z liofilizowanym wyciąg-HPMC. W kolejnym etapie swoich badań dr Magdalena Paczkowska-Walendowska podjęła się opracowania nanowłókien elektroprzędzonych, które zawierały wyciąg z kłącza rdestu japońskiego bogatego w analogi stilbenów (H5). Dokonała optymalizacji procesu ekstrakcji oraz przy wykorzystaniu techniki skaningowej mikroskopii elektronowej otrzymane nanowłókna scharakteryzowała pod kątem ich morfologii, struktury oraz możliwości tworzenia międzycząsteczkowych wiązań chemicznych. Po potwierdzeniu, że wszystkie analizowane układy posiadają strukturę nanowłókien, dokonała analizy wpływu zawartości wyciągu, hydroksypropylo- $\beta$ -cyklodekstryny oraz poliwinylpirolidonu na właściwości fizykochemiczne otrzymanych układów. Zbadała także szybkość rozpuszczania i uwalniania polidatyny i resweratrolu po wprowadzeniu do nanowłókien. W celu oceny przenikania do krążenia ogólnoustrojowego dla związków polifenolowych wprowadzonych do nanowłókien wyznaczyła współczynniki przepuszczalności pozornej. Istotną obserwacją było wskazanie, że preparatyka nanowłókien nie zmniejszała działania antyoksydacyjnego związków aktywnych obecnych w wyciągach. Kolejnym badanym surowcem była skórka pomarańczy gorzkiej, bogata w liczne związki wykazujące aktywność biologiczną, wśród nich obecna jest hesperydyna. Habilitantka zaprojektowała i przeprowadziła badania oceniające zmianę rozpuszczalności i przenikalności hesperydyny z matrycy nanowłókien, dokonała charakterystyki właściwości fizykochemicznych oraz ocenę właściwości biologicznych (H6). Autorka wykazała, że nanowłókna otrzymywane metodą elektroprzędzenia stanowią innowacyjne podejście do otrzymywania układów dostarczania substancji aktywnych o wysokiej szybkości rozpuszczania i zwiększonej przenikalności. Ponadto, sam proces elektroprzędzenia nie wpływa na obniżenie aktywności biologicznej. Podsumowując, przedstawione wyniki dotyczące preparatyki wybranych mukoadhezyjnych układów dostarczania miejscowego i ogólnoustrojowego pozwalają na efektywniejsze wykorzystanie właściwości biologicznych polifenoli. Preparatyki mukoadhezyjnych układów oparte na zastosowaniu procesu tabletkowania nie zmniejszały siły działania biologicznego związków aktywnych w badanych wyciągach, a wykorzystanie procesu elektroprzędzenia prowadziło do poprawy właściwości biologicznych związków polifenolowych w odniesieniu do poprawy ich rozpuszczalności warunkującej wzrost przenikania przez błony biologiczne.

Niewątpliwie, wyniki opisanych powyżej badań stanowią oryginalne osiągnięcie badawcze Autorki, dają podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego. Pierwszoautorski charakter wszystkich zamieszczonych publikacji oraz oświadczenia współautorów pozwalają

uznać, że dr Magdalena Paczkowska-Walendowska odegrała w nich czołową rolę, pozwalającą na wykorzystanie tych artykułów w przewodzie habilitacyjnym.

### **Ocena aktywności naukowej**

Z danych zamieszczonych w analizie bibliometrycznej z dnia 16.05.2023 wynika, że dorobek naukowy dr Magdaleny Paczkowskiej-Walendowskiej, opracowany skrótowo w postaci wskaźników parametrycznych przedstawia się następująco: wartość wskaźnika IF=135.508, łączna ilość punktów KBN/MEN=2393, całkowita liczba cytowań: 447, index Hirscha=11 (informacje opracowane przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu).

Tematyka badawcza zarówno przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych, jak też przed złożeniem opracowania habilitacyjnego w znakomitej większości obejmuje zagadnienia dotyczące farmakokinetyki, farmakognozji, inżynierii materiałowej, technologii wytwarzania doustnych postaci farmaceutycznych. Dr Magdalena Paczkowska-Walendowska jest współautorem 46 artykułów naukowych oraz 12 rozdziałów w opracowaniach akademickich. W 19 opracowaniach Habilitantka jest pierwszym autorem. Wyniki badań dr Magdalena Paczkowska-Walendowska wielokrotnie prezentowała i omawiała na sympozjach zagranicznych i krajowych, wygłosiła 15 referaty oraz jest współautorem w 67 prezentacji plakatowych.

Dr Magdalena Paczkowska-Walendowska uczestniczyła w krótkoterminowych (do 3 m-cy) krajowych oraz zagranicznych staży naukowych. W 2012 roku przez miesiąc realizowała praktyki Centrum Badawczo-Rozwojowym PozLab Sp. z o.o. w Poznaniu, w 2013 odbyła dwutygodniowy staż w ramach Student Exchange Programme (SEP) w University of Porto, Faculty of Pharmacy, Departament of Organic and Pharmaceutical Chemistry, Portugalia. Z kolei, w 2016 roku uczestniczyła w pracach Działu Badań i Rozwoju w Curtis Health Caps Sp. z o.o., Wysogotowo k/Poznania w ramach Programu Kariera Polskiej Rady Biznesu. Rok 2018 to 3 m-czny pobyt w Trinity College Dublin, The University of Dublin, School of Pharmacy and Pharmaceutical Science, Faculty of Health Sciences, Dublin, Irlandia, a w 2023 roku dr Magdalena Paczkowska-Walendowska spędziła tydzień w ramach program Erasmus+ w Laboratory of Polymer and Colors Chemistry and Technology, Department of Chemistry, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Grecja.

Istotną składową aktywności naukowej jest umiejętność pozyskiwania zewnętrznych funduszy na finansowanie badań naukowych. Habilitantka w 2013 roku została laureatką Programu VENTURES Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, natomiast w 2016 roku uzyskała prestiżowy projekt Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego - DIAMENTOWY GRANT. W tym samym roku była także kierownikiem projektu PRELUDIUM, który finansowany był przez Narodowe Centrum Nauki, z kolei w 2017 roku nadzorowała oraz brała udział w realizacji projektu Etiuda i w 2021 roku – Sonata.

Uczestniczyła aktywnie w pracach zespołów badawczych w charakterze współwykonawcy: Program Operacyjny Inteligentny Rozwój 2014-2020 działanie 4.1/poddziałanie 4.1.4 „Projekty aplikacyjne” Narodowego Centrum Badań i Rozwoju, w ramach w konsorcjum z Pikralida Sp. z o.o; projekt współfinansowany z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014-2020, Działanie 1.3.1 „Prace B+R finansowane z udziałem funduszy kapitałowych”; projekt TANGO w ramach wspólnego

przedsięwzięcia Narodowego Centrum Badań i Rozwoju oraz Narodowego Centrum Nauki, w ramach w konsorcjum z Pikralida Sp.z.o.o; projekt SONATA finansowany przez Narodowe Centrum Nauki.

Wielokrotnie była kierownikiem i wykonawcą grantów badawczych, kwalifikowanych jako projekty statutowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Dr Magdalena Paczkowska-Walendowska prowadzi aktywną współpracę naukowo-badawczą z jednostkami zewnętrznymi, między innymi z Instytutem Inżynierii Materiałowej, Wydziału Inżynierii Materiałowej i Fizyki Technicznej, Politechniki Poznańskiej, Katedrą Biotechnologii i Mikrobiologii Żywności, Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu, Zakładem Farmacji Stosowanej, Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Katedrą Biotechnologii, Mikrobiologii i Żywienia Człowieka, Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie, Zakładem Chemii Produktów Pochodzenia Naturalnego, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oraz z The School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, Trinity College Dublin, The University of Dublin.

W latach 2021-2023 była wielokrotnie (37) recenzentem opracowań naukowych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym.

Za swoją aktywność zawodową dr Magdalena Paczkowska-Walendowska uzyskała liczne nagrody i wyróżnienia. W 2019 roku była laureatką Indywidualnej Nagrody Ministra Zdrowia, dwukrotnie za wybitne osiągnięcia naukowe została wyróżniona Zespołową Nagrodą Naukową Rektora UMP, w 2014 roku otrzymała także Medal Rektora UMP, była laureatką szeregu wyróżnień i stypendiów między innymi: Stypendium Rektora UMP dla Najlepszych Doktorantów, Marszałka Województwa Wielkopolskiego, Narodowej Fundacji Polpharmy, Naukowego Miasta Poznania.

Podsumowując, wymieniona powyżej aktywność naukowa w istotnej części dotyczy tematyki bliskiej opracowaniu, które jest podstawą rozprawy habilitacyjnej. W mojej ocenie dorobek publikacyjny dr Magdaleny Paczkowskiej-Walendowskiej odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, obejmuje prace oryginalne i poglądowe publikowane przede wszystkim w czasopiśmie anglojęzycznych.

## Osiągnięcia dydaktyczne

Dr Magdalena Paczkowska-Walendowska, jak każdy pracownik naukowo-dydaktyczny, aktywnie uczestniczy w wypełnianiu obowiązku dydaktycznego na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Bierze udział w licznych zajęciach dydaktycznych na kierunkach farmacja, inżynieria farmaceutyczna, analityka kryminalistyczna i sądowa, a także prowadzi fakultety i szkolenia w ramach Podyplomowych Studiów Uzupełniających dla Osób Wykwalifikowanych z zakresu farmakognozji. Oprócz aktywności dydaktycznej w języku polskim Habilitantka realizuje zajęcia w języku angielskim w ramach przedmiotu: *Pharmacognosy & Natural Drugs* dla studentów kierunku farmacja Pharm.D.

Dr Magdalena Paczkowska-Walendowska była promotorem 7 i opiekunem 2 prac magisterskich studentów z kierunku farmacja, promotorem 1 pracy magisterskiej i 1 pracy inżynierskiej na kierunku inżynieria farmaceutyczna.

### **Działalność organizacyjna, zawodowa, popularyzująca naukę**

Dr Magdalena Paczkowska-Walendowska jest Członkiem Rady Kolegium Nauk Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Od 2020 roku pełni funkcję Koordynatora Podyplomowych Studiów Uzupełniających dla Osób Wykwalifikowanych, które realizowane są na UMP. Brała także aktywny udział w pracach Wydziałowego Konkursu Prac Magisterskich Uczelni.

Trzykrotnie opracowała „Raport eksperta” modułu 2.4 Przegląd niekliniczny produktu leczniczego.

W ramach swojej aktywności popularyzującej naukę prowadziła liczne zajęcia „Uniwersytet Dzieci”, a także cykl wykładów na Uniwersytecie Przyrodniczym w Poznaniu.

### **Podsumowanie**

Po zapoznaniu się z cyklem prac będących rozprawą habilitacyjną oraz całokształtem dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr Magdaleny Paczkowskiej-Walendowskiej uważam, że dorobek Habilitantki spełnia warunki o stopniach naukowych i tytule naukowym, wnioskuję zatem do Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Panią doktor Magdalenę Paczkowską-Walendowską do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

