

Sosnowiec / 2025-03-11

prof. dr hab. Ewa Ozimina-Kamińska
Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii
Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Recenzja pracy doktorskiej
mgr inż. Daniela Kramarczyka
**„Mechanizmy odpowiadające za poprawę fizycznej stabilności amorficznych
farmaceutyków po zastosowaniu krzemionkowych materiałów
nanoporowatych”**
wykonana pod kierunkiem dr inż. hab. Justyny Knapik-Kowalczyk, prof. UŚ

Praca doktorska mgr inż. Daniela Kramarczyka została napisana w oparciu o trzy wieloautorskie artykuły, które opublikowane zostały w recenzowanych czasopismach naukowych z listy filadelfijskiej:

A1: J. Knapik-Kowalczyk, D. Kramarczyk, K. Chmiel, J. Romanova, K. Kawakami, M. Paluch, *Importance of Mesoporous Silica Particle Size in the Stabilization of Amorphous Pharmaceuticals - The Case of Simvastatin*. **2020** *Pharmaceutics*, 12, 384.

A2: D. Kramarczyk*, J. Knapik-Kowalczyk, W. Smolka, M. Ferreira Monteiro, L. Tajber, M. Paluch, *Inhibition of celecoxib crystallization by mesoporous silica - Molecular dynamics studies leading to the discovery of the stabilization origin*. **2022** *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 171, 106132.

A3 D. Kramarczyk*, J. Knapik-Kowalczyk, J. Klimontko, M. Kurek, R. Jachowicz, M. Paluch, *Tuning the Physical State of Aripiprazole by Mesoporous Silica*. **2024** *Molecular Pharmaceutics* 21, 5, 2315–2326.

Tematyka rozprawy obejmowała badania wpływu nanoporowatych materiałów krzemionkowych (NMK) na stabilność fizyczną amorficznych postaci trzech substancji aktywnych (APIs): normalizującej ciśnienie krwi symwastatyny (SVT), działającego przeciwbólowo i przeciwzapalnie celekoksybu (CEL) oraz wykazującego właściwości

przeciwpyschotyczne aripiprazolu (ARP), a także określenie mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za zmianę tej stabilności pod wpływem zastosowanego NMK.

Jako główne techniki pomiarowe zastosowano szerokopasmową spektroskopię dielektryczną (BDS) oraz różnicową kalorymetrię skaningową (DSC). Komplementarnymi metodami eksperymentalnymi były: mikroskopia optyczna, spektroskopia w podczerwieni z transformatą Fouriera (FTIR) oraz rentgenografia proszkowa (XRD).

Praca doktorska została przygotowana zgodnie z wymogami ustawowymi. Obejmuje ona wstęp wraz z celem badań i wykazem publikacji wchodzących (a także niewchodzących) w skład rozprawy, omówienie najważniejszych osiągnięć zawartych w artykułach **A1-A3**, kopie tych prac wraz z oświadczeniami Autora i współautorów dotyczące ich wkładu w powstawanie publikacji, podsumowanie uzyskanych wyników i zawierającą 41 pozycji bibliografię. W części końcowej wstępu podane są także informacje o źródłach finansowania badań przeprowadzonych na potrzeby pracy (granty NCN: SYMFONIA i OPUS) oraz o konferencjach naukowych, na których Autor prezentował uzyskane w ramach doktoratu wyniki.

Temat podjęty przez mgr inż. Daniela Kramarczyka jest w mojej opinii ciekawy i aktualny z uwagi na fakt, iż zdecydowana większość, tj. ponad 70% krystalicznych substancji aktywnych (APIs) obecnych na rynku, wchodzących w skład stałych postaci leków, jest nierozpuszczalnych lub też trudno lub bardzo słabo rozpuszczalnych w wodzie, czego konsekwencją jest ich niska biodostępność. Amorficzne farmaceutyki, w odróżnieniu od swych krystalicznych odpowiedników, szybciej się rozpuszczają, co ma związek m.in. z ich wyższą energią wewnętrzną. Cechują się ponadto większą reaktywnością i parametrami tabletkowania. Istotnym jednak ograniczeniem APIs w tej postaci jest ich niestabilność fizyczna, przejawiająca się tendencją do rekrytalizacji i utratą wszystkich ww. korzystnych właściwości warunkowanych przez stan amorficzny. Celem ustabilizowania tych układów, wykorzystuje się liczne substancje pomocnicze, zarówno nisko-, jak i wielkocząsteczkowe. Nowoczesną grupę stabilizatorów dla amorficznych farmaceutyków stanowią wybrane przez Doktoranta nanoporowate materiały krzemionkowe (NMK). Wykonane przez niego badania pozwoliły po pierwsze wykazać, że NMK stanowią wartościowe materiały do hamowania rekrytalizacji wybranych APIs z fazy amorficznej (w niektórych przypadkach, np. aripiprazolu, także modyfikowania rekrytalizacji celem uzyskania konkretnych form polimorficznych). Po drugie natomiast, umożliwiły poznanie mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za to zachowanie.

Omówienie wyników zawartych w artykułach **A1-A3** (Rozdział 2) Autor rozpoczął od opisu przygotowania amorficznych form trzech APIs tj. SVT, CEL oraz ARP. Przedstawił następnie charakterystykę właściwości termicznych i dynamiki molekularnej tych substancji aktywnych z zastosowaniem technik DSC oraz BDS. Uzyskane wyniki (dla CEL opublikowane już wcześniej, natomiast dla pozostałych substancji opisanych szczegółowo w pracach **A1** i **A3**) pozwoliły

Doktorantowi stwierdzić, iż największą tendencję do rekrystalizacji z fazy amorficznej spośród rozpatrywanych farmaceutyków wykazuje ARP, najstabilniejsza natomiast jest SVT. Co więcej, pokazały, iż każda z APIs cechuje się dużą liczbą procesów relaksacyjnych (trzema lub czterema), które ujawniają się na widmach dielektrycznych w fazie cieczy/cieczy przechłodzonej i szklistej. W kolejnych częściach Rozdziału 2, Autor skupił się na zaprezentowaniu najważniejszych wniosków wynikających z eksperymentów przeprowadzonych na systemach binarnych złożonych z badanych substancji czynnych oraz NMK.

W pracy **A1** poświęconej mieszaninom SVT z dwoma rodzajami NMK (Syloidu) różniących się wielkością cząstek: SYL244FP (2,5-2,7 μm) oraz SYL3050 (59 μm), przygotowanych z zawartością excipienta od 9 do 50 procent wagowych (wt%), mgr inż. Daniel Kramarczyk, w oparciu o wyniki izotermicznych pomiarów BDS i DSC stwierdził, iż lepszym stabilizatorem amorficznej API przechowywanej w $T=363\text{ K}$ jest SYL244FP, a więc materiał złożony z mniejszych cząstek. Pokazał ponadto, bazując na rezultatach nieizotermicznych badań kalorymetrycznych i dielektrycznych wykonanych na układach z 9% zawartością obu Syloidów, iż niezależnie od zastosowanego rodzaju NMK, właściwości termiczne (w tym temperatura topnienia, T_m , temperatura przejścia szklistego, T_g), a także dynamika trzech procesów relaksacyjnych: α , β i γ , jest dla tych mieszanin prawie identyczna i nie odbiega od zachowania obserwowanego dla czystej SVT. Także nie występują różnice w oddziaływaniach pomiędzy grupami funkcyjnymi cząsteczek API a powierzchnią obu użytych NMK. Tym samym, co należy podkreślić, Autor wykazał, iż kluczowym czynnikiem determinującym hamowanie rekrystalizacji badanej API z fazy amorficznej jest wielkość cząstek zastosowanego materiału krzemionkowego. Ciekawym aspektem pracy było wyjaśnienie tego faktu. Doktorant zasugerował, iż jednakowa ilość NMK składającego się z mniejszych cząstek (SYL244FP) powoduje zwiększenie ilości zawał sterycznych hamujących wzrost kryształów SVT. Dzięki temu amorficzna substancja aktywna pozostaje zamknięta w wolnych przestrzeniach materiału porowatego, co utrudnia jej powrót do wyjściowej formy krystalicznej.

Praca **A2** przedstawia natomiast rezultaty badań stabilności i dynamiki molekularnej systemów binarnych złożonych z CEL i jednego rodzaju cząstek porowatych (tych o wyższej skuteczności stabilizacyjnej w odniesieniu do omawianej w publikacji **A1** SVT), mianowicie SYL244FP o zawartości 9-45 wt%. Autor pokazał, iż zastosowany materiał krzemionkowy w ilości 9 wt%, z uwagi na silniejszą, w porównaniu do SVT, tendencję CEL do rekrystalizacji, nie jest w stanie skutecznie zahamować tego niepożądanego procesu, co potwierdziły nieizotermiczne pomiary DSC. Ponadto, na podstawie izotermicznych badań BDS mgr inż. Daniel Kramarczyk stwierdził, iż im większa zawartość SYL244FP w mieszaninie, tym bardziej spowolniona jest rekrystalizacja API (co ma związek, podobnie jak w przypadku SVT, z większą liczbą zawał sterycznych, które blokują wzrost kryształu API). Jednocześnie zwiększa się ilość farmaceutyku w stabilnej formie amorficznej (frakcja niewykryształizowana). Obecność tej frakcji wskazywała, iż

oddziaływania pomiędzy cząsteczkami CEL z powierzchnią NMK są silniejsze niż oddziaływania pomiędzy cząsteczkami samego CEL. W konsekwencji tworzy się pojedyncza warstwa molekuł API na powierzchni krzemionki, co warunkuje jej stabilność w układzie binarnym. Warto też wspomnieć o wynikach badań BDS, które ujawniły, iż podobnie jak dla SVT, zastosowany materiał krzemionkowy nie ma istotnego wpływu na T_g oraz dynamikę strukturalną CEL.

W pracy **A3** zaprezentowano z kolei wyniki eksperymentów wykonanych na układach binarnych ARP (API wykazującej tendencję do formowania dużej liczby form polimorficznych) z SYL244FP, w których zawartość materiału porowatego wynosiła od 10 do 65 wt%. W publikacji tej Autor wskazał, iż poza samym NMK, także rodzaj substancji aktywnej determinuje efektywność hamowania rekrytalizacji z fazy amorficznej. Co ciekawe, przy stężeniu SYL244FP poniżej 30 wt% w systemach binarnych ARP-NMK, proces rekrytalizacji API w porównaniu do układu jednoskładnikowego (czysty ARP) był przyspieszony. Z kolei przy zawartości SYL244FP powyżej 30 wt% widoczny był wzrost fizycznej stabilności ARP (przy stężeniu 65% NMK krystalizacja nie była już obserwowana). Ciekawym wynikiem było też pokazanie, iż w zależności od ilości zastosowanego materiału krzemionkowego, zmiane ulega ilość/rodzaj form polimorficznych, do której rekrytalizuje badana substancja czynna. Sterując zatem tym parametrem, można uzyskiwać krystaliczny ARP o różnych właściwościach. Co więcej, niezależnie od formy/form polimorficznych/ych do której/ych rekrytalizuje API w układzie binarnym, każdy z nich charakteryzował się tą samą zależnością temperaturową czasów relaksacji procesów α , β i γ w stanie przechłodzonym i szklistym. A zatem podobnie jak w przypadku SVT oraz CEL, stwierdzono, iż zmiana fizycznej stabilności ARP nie jest determinowana modyfikacją dynamiki molekularnej. Wynika ona raczej (tak jak zasugerowano dla CEL) z oddziaływań molekuł API z powierzchnią NMK.

Należy podkreślić, iż Doktorant jest pierwszym i korespondencyjnym autorem w pracach **A2** oraz **A3**, z kolei w pracy **A1** zajmuje na liście współautorów miejsce drugie. Wszystkie artykuły opublikowane zostały w renomowanych czasopismach charakteryzujących się wysokim współczynnikiem oddziaływania (łączny impact factor, $IF=15,42$), a ich merytoryczna poprawność i wartość naukowa nie podlega dyskusji. Na podstawie załączonych do rozprawy oświadczeń współautorów stwierdzam, iż udział mgr inż. Daniela Kramarczyka w prowadzeniu badań oraz powstawaniu publikacji, w szczególności artykułów **A2** i **A3**, był wiodący.

Za najważniejsze w mojej opinii osiągnięcia Autora należy uznać:

1) Wskazanie, iż wielkość cząstek zastosowanego materiału krzemionkowego (SYL244FP i SYL3050) stanowi kluczowy czynnik odpowiedzialny za rekrytalizację SVT z mieszaniny binarnej. Globalna i lokalna dynamika molekularna nie ma wpływu na różnice w stabilności systemów SVT- SYL244FP oraz SVT- SYL3050.

2) Pokazanie, iż rekrytalizacja CEL z fazy amorficznej spowalnia wraz ze wzrostem zawartości SYL244FP w mieszaninie binarnej, co ma związek z większą ilością zawał sterycznych utrudniających wzrost kryształu API, a także oddziaływaniami CEL z powierzchnią materiału krzemionkowego. A zatem nie tylko zmniejszając rozmiar cząstek NMK (przykład SVT), ale także ich ilość, można skutecznie hamować proces krytalizacji.

3) Wykazanie, iż poprzez zmianę zawartości SYL244FP w mieszaninie binarnej, można sterować rekrytalizacją ARP w kierunku uzyskania określonej (i w pożądaney ilości) formy polimorficznej. Co więcej, zastosowanie NMK w ilości 65 wt% i więcej skutkuje całkowitym zahamowaniem krytalizacji tej API, a więc uzyskaniem stabilnej formy amorficznej.

Jako recenzentka, mam również obowiązek krytycznego spojrzenia na rozprawę doktorską. W związku z tym chciałabym skomentować pewne kwestie (uwagi merytoryczne), zadać kilka nurtujących mnie pytań, a także wskazać na niektóre błędy w pracy.

Komentarze:

- Rozdział I pt. Wstęp jest bardzo krótki, liczy nieco więcej niż 5 stron maszynopisu, z czego ponad 2 strony to wykaz publikacji wchodzących oraz niewchodzących do cyklu prac stanowiących podstawę pracy doktorskiej, a także spis konferencji naukowych, w których uczestniczył Autor oraz informacje o źródłach finansowania badań. W mojej ocenie to trochę za mało, by w pełni wprowadzić czytelnika do tematyki rozprawy oraz uzasadnić motywację do podjętych przez Autora eksperymentów. W szczególności brakuje we wstępie bardziej szczegółowych informacji na temat samych naporowatych (ściśle mezoporowatych) materiałów krzemionkowych stosowanych w celach stabilizacyjnych, ich rodzajów (poza Syloidem stosowane są także inne rodzaje cząstek porowatych, np. Aeroperl, Neusilin, MCM-41), właściwości, zalet i wad. Mgr inż. Daniel Kramarczyk nie wspominał także o innych typach materiałów (m.in. wykonanych z krzemionki membranach mezoporowatych), wykorzystywanych celem zahamowania rekrytalizacji APIs z fazy amorficznej, jak również metodzie polegającej na tworzeniu cienkich (nanometrowych) filmów substancji aktywnej na powietrzni wafli krzemowych.

- W pracy A3 Autor nie odnosi się do rezultatów badań dielektrycznych wykonanych wcześniej przez Minecką i wsp. na stopionym aripiprazolu i opublikowanych w pracy pt. *Mesoporous matrices as promising new generation of carriers for multi-polymorphic active pharmaceutical ingredient – aripiprazole* (Mol. Pharm. 20(11), 5655-5667, 2023), na podstawie których wyjaśniono m.in. molekularne pochodzenie relaksacji drugorzędowych obserwowanych na widmach strat dielektrycznych poniżej temperatury zeszklenia, T_g . Nie dyskutuje ponadto uzyskanych wyników badań z tymi otrzymanymi dla omawianych w ww. artykule nanoukładów (ARP zainkorporowany do matryc mezoporowatych wykonanych z krzemionki natywnej i modyfikowanej oraz tlenku glinu). Być może jest to niedopatrzenie. Jednakże na pewno odniesienie do rezultatów pracy Mineckiej i wsp. wzbogaciłoby dyskusję zwłaszcza w kontekście

wpływu różnych układów porowatych na uzyskiwanie konkretnych/pożądanych form polimorficznych na drodze rekrytalizacji amorficznego ARP.

Pytania do pracy

- Czy Autor brał od uwagę fakt, iż badane substancje aktywne mogą wnikać/być zainkorporowane do porów materiału krzemionkowego? Z uwagi na krótki etap topienia, zapewne to zjawisko zostało zminimalizowane, ale na pewno nie można go wykluczyć (zważywszy, że są prace pokazujące, iż nawet kryształy mogą zostać „zassane” do porów za pomocą sił kapilarnych). Czy zatem nie lepiej byłoby zastosować w badaniach komercyjnie dostępne materiały krzemionkowe nieporowate aby z całą pewnością wykluczyć infiltrację cząsteczek API do wnętrza porów?
- W pracy A1 do badań wykorzystano materiały krzemionkowe różniące się wielkością cząstek (SYL244FP i SYL3050) ale również i gęstością. Czy efekt różnych gęstości (tym samym innych objętości zajmowanych przez cząstki) był przez Doktoranta brany pod uwagę?
- Intrygujące wydaje się, że zastosowane przez Autora cząstki o mniejszym rozmiarze mają mniejszą powierzchnię właściwą. Zasadniczo, z redukcją rozmiaru cząstek wiąże się zwiększenie powierzchni właściwej.
- Czy dla rozpatrywanych amorficznych układów binarnych API-NMK wykonywane były pomiary rozpuszczalności i/lub uwalniania. Jeśli tak, czy obserwowano zmianę (w szczególności poprawę) tych parametrów w porównaniu do czystego krystalicznego farmaceutyku?
- W pracy A1 dyskutowano, w oparciu o analizę zależności zmiany ciepła właściwego w T_g (ΔC_p) od zawartości SYL244FP i SYL3050, możliwe oddziaływania między cząsteczkami SVT a powierzchnią obu zastosowanych NMK. Czy przeprowadzono np. badania podczerwone (FTIR) celem potwierdzenia wniosków wysuniętych na podstawie analizy danych kalorymetrycznych?

Uwagi, drobne błędy

- Z uwagi na fakt, iż średnica porów zastosowanych przez Autora materiałów krzemionkowych zawierała się w przedziale 1-50 nm, bardziej precyzyjne w mojej ocenie byłoby użycie w tekście rozprawy określenia „mezoporowate materiały krzemionkowe” zamiast „nanoporowate materiały krzemionkowe”. Zresztą takie sformułowanie i podobne (np. mezoporowata krzemionka) można znaleźć w tekście publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej.
- Użyte na str. 5 określenie „materiały lecznicze” w odniesieniu do badanych substancji aktywnych jest niepoprawne.
- Na str. 11 Autor użył błędnego sformułowania: zamiast „Endotermiczny proces odzwierciedlający rekrytalizację tej substancji”, powinno być: „Egzotermiczny proces odzwierciedlający rekrytalizację tej substancji”.

- Niewyjaśniony został skrót ROY na str. 12.

- Podane przez Autora wartości IF publikacji **A1-A2** zgodnie z rokiem opublikowania odbiegają od wartości faktycznych. IF pracy **A1** za 2020 r. to 6.32 (a nie 5.4), IF pracy **A2** za 2022 r. to 4.6 (a nie 4.3), zaś IF pracy **A3** to 4.5 (zamiast 4.6). A zatem sumaryczna liczba IF artykułów wchodzących do cyklu jest w rezultacie znacznie większa niż ta podana w pracy (15.42 zamiast 14.30).

- W tekście znalazło się kilka literówek, przejęzyczeń, np.

s. 3: „...opisujących stopień rozpuszczalność wyjaśniono...”

s. 9: „...celekoksylu oraz aripiprazoku...”

s. 14: „...wykazuje większą tendencję do rekryształizacji..”

Chciałam podkreślić, iż wymienione wyżej uwagi krytyczne nie wpływają w żaden sposób na opinię w sprawie przedstawionej mi do recenzji pracy doktorskiej, którą oceniam bardzo wysoko. Z całym przekonaniem mogę stwierdzić, iż spełnia ona wymagania ustawowe stawiane rozprawom doktorskim. W związku z powyższym wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego o dopuszczenie pana mgr inż. Daniela Kramarczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, z uwagi na fakt uzyskania przez Autora oryginalnych, nowatorskich wyników, które:

- wskazują na skuteczność NMK w hamowaniu rekryształizacji z fazy amorficznej trzech badanych APIs oraz modyfikowania tego procesu (na przykładzie ARP) celem uzyskiwania konkretnych form polimorficznych,

- wyjaśniają mechanizmy molekularne odpowiedzialne za zwiększoną stabilność APIs w systemach binarych z NMK,

a także uwzględniając, iż rezultaty badań mgr inż. Daniela Kramarczyka zostały opublikowane w topowych czasopismach o wysokim IF (łącznie 15.421), jak również, co istotne, były realizowane w ramach dwóch grantów NCN (Symfonia i OPUS), składam wniosek o wyróżnienie rozprawy.

PROFESOR BADAWCZO-DYDAKTYCZNY
Katedry i Zakładu Farmakognozji i Fitochemii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Ozimina-Kamińska
prof. dr hab. n. farm. Ewa Ozimina-Kamińska

Sosnowiec / 2025-03-11

prof. dr hab. Ewa Ozimina-Kamińska
Katedra i Zakład Farmakognozji i Fitochemii
Wydział Nauk Farmaceutycznych w Sosnowcu
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Wniosek o wyróżnienie
pracy doktorskiej mgr inż. Daniela Kramarczyka
„Mechanizmy odpowiadające za poprawę fizycznej stabilności amorficznych
farmaceutyków po zastosowaniu krzemionkowych materiałów
nanoporowatych”

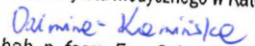
Rozprawa doktorska mgr inż. Daniela Kramarczyka opiera się na trzech wieloautorskich artykułach, opublikowanych w prestiżowych, recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (Pharmaceutics, IF=6.32; European Journal of Pharmaceutical Sciences, IF=4.6; Molecular Pharmaceutics, IF=4.5). W dwóch pracach Doktorant jest pierwszym autorem, jak również autorem korespondencyjnym, w trzeciej natomiast zajmuje drugie miejsce na liście współautorów. Analiza załączonych do rozprawy oświadczeń współautorów pozwala stwierdzić, iż udział Pana Daniela w powstawaniu publikacji był wiodący.

Tematyka doktoratu obejmuje badania wpływu nanoporowatych materiałów krzemionkowych (NMK) na stabilność fizyczną amorficznych postaci trzech farmaceutycznych substancji aktywnych (APIs): symwastatyny, celekoksylu oraz arypiprazolu, a także określenie mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za zmianę tej stabilności pod wpływem zastosowanego NMK. Uważam, iż praca niesie ze sobą duży walor poznawczy i aplikacyjny, wnosi cenny wkład do dotychczasowego stanu wiedzy na temat skutecznych sposobów stabilizacji farmaceutyków w formie amorficznej, a także uzyskiwania nowych form polimorficznych APIs. Uzyskane przez Doktoranta wyniki, w szczególności pokazanie, iż:

1) wielkość oraz ilość cząstek zastosowanego NMK stanowią kluczowe czynniki determinujące rekrytalizację wybranych substancji czynnych z fazy amorficznej;

2) poprzez zmianę zawartości NMK w mieszaninie binarnej, można sterować rekrytalizacją API w kierunku uzyskania określonej (i w pożądaney ilości) formy polimorficznej; oraz

3) większa ilość zawał sterycznych oraz oddziaływania pomiędzy cząsteczkami API i powierzchnią NMK to prawdopodobne mechanizmy tłumaczące hamowanie wzrostu kryształów substancji aktywnych z układów binarnych, są rezultatami nowatorskimi, zasługującymi na wyróżnienie. Nadmienię, iż w mojej opinii całokształt prac badawczych, wykonanych i przedstawionych przez mgr inż. Daniela Kramarczyka spełnia z nadatkiem wymagania stawiane rozprawom doktorskim w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych.

PROFESOR BADAWCZO-DYDAKTYCZNY
Katedry i Zakładu Farmakognozji i Fitochemii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. farm. Ewa Ozimina-Kamińska