UNIWERSYTET
WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE

Prof. dr hab. Tomasz Maślanka, Katedra Farmakologii i Toksykologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, 10-718 Olsztyn, ul. M. Oczapowskiego 13, tel. +48 89 523 61 45, e-mail: tomasz.maslanka@uwm.edu.pl

Olsztyn 26.06.2026

Opinia promotora

o rozprawie doktorskiej mgr inż. Pauliny Markowskiej-Buńki pt. „Charakterystyka farmakokinetyczna wybranych pochodnych izoksazolin u kur niosek oraz ocena udziału transporterów wypływowych P-gp/ABCB1 i BCRP/ABCG2 w farmakokinetyce fluralaneru"

Pochodne izoksazolin należą do nowoczesnych leków przeciwpasożytniczych, które zyskały istotne znaczenie w zwalczaniu pasożytów zewnętrznych zwierząt towarzyszących. Nadal jednak brakuje danych dotyczących ich właściwości farmakokinetycznych u kur niosek, mimo że dla tego gatunku rozważa się możliwość ich zastosowania w zwalczaniu pasożytów zewnętrznych, w tym *Dermanyssus gallinae*. Nie wyjaśniono również, czy mechanizmy transportu wypływowego mogą wpływać na farmakokinetykę tych związków u drobiu.

Celem pierwszej części badań było poznanie i bezpośrednie porównanie farmakokinetyki fluralaneru, sarolaneru, lotilaneru i afoksolaneru u kur niosek po podaniu dożylnym i doustnym. Drugim celem była ocena potencjalnego wpływu modulacji transporterów wypływowych P-gp i BCRP na farmakokinetykę fluralaneru. Trzeci cel obejmował optymalizację i rewalidację metody UPLC-MS/MS umożliwiającej jednoczesne oznaczanie czterech badanych pochodnych izoksazolin w osoczu kur niosek. Badania przeprowadzono na kurach nioskach linii ISA Brown, stosując ujednolicony model doświadczalny oraz analizę farmakokinetyczną metodami niekompartmentowymi. Stężenia badanych związków w osoczu oznaczano metodą UPLC-MS/MS, a w części dotyczącej transporterów oceniano wpływ elakrydaru oraz oksytetracykliny na profil farmakokinetyczny fluralaneru.

W mojej ocenie podjęta tematyka jest w pełni uzasadniona naukowo, ponieważ dotyczy istotnej luki w wiedzy dotyczącej farmakokinetyki pochodnych izoksazolin u kur niosek oraz możliwego wpływu mechanizmów transportu wypływowego na losy tych substancji w organizmie. Badania zostały właściwie zaprojektowane i konsekwentnie wykonane, a zastosowane metody eksperymentalne, analityczne i statystyczne były adekwatne do założonych celów naukowych.

Najważniejszym ustaleniem pracy było wykazanie, że fluralaner, sarolaner, lotilaner i afoksolaner, mimo przynależności do tej samej klasy chemicznej, charakteryzują się u kur niosek wyraźnie zróżnicowanymi profilami farmakokinetycznymi. Bezpośrednie porównanie tych związków w ujednoliconym modelu doświadczalnym wykazało największą ekspozycję ogólnoustrojową i najdłuższe utrzymywanie się w organizmie sarolaneru, natomiast najszybszą eliminację lotilaneru. Uzyskane wyniki wskazują również, że zależności farmakokinetyczne opisane wcześniej dla pochodnych izoksazolin u ssaków nie mogą być automatycznie przenoszone na drób.

Istotnym osiągnięciem rozprawy są także wyniki dotyczące wpływu modulacji aktywności transporterów wypływowych P-gp i BCRP na farmakokinetykę fluralaneru. W tym celu zastosowano elakrydar, będący inhibitorem P-gp i BCRP, oraz oksytetracyklinę, stanowiącą

substrat i potencjalny konkurent tych transporterów. Podanie elakrydaru prowadziło do zwiększenia wartości AUC, Cmax oraz dostępności biologicznej fluralaneru, natomiast oksytetracyklina wywoływała zmiany o analogicznym, choć słabiej nasilonym charakterze. Wyniki te stanowią ważną przesłankę wskazującą na udział mechanizmów transportu wypływowego w kształtowaniu farmakokinetyki fluralaneru u kur niosek oraz uzasadniają dalsze badania nad znaczeniem tych mechanizmów dla potencjalnych interakcji farmakokinetycznych.

Wartość rozprawy podnosi również opracowanie i rewalidacja metody UPLC-MS/MS umożliwiającej jednoczesne oznaczanie fluralaneru, sarolaneru, lotilaneru i afoksolaneru w osoczu kur niosek. Metoda ta, wykorzystująca jonizację APCI, znakowany izotopowo standard wewnętrzny oraz uproszczone przygotowanie próbek, spełniła przyjęte kryteria walidacyjne i stanowi przydatne narzędzie do dalszych badań farmakokinetycznych tej grupy związków.

Uzyskane wyniki mają charakter oryginalny i stanowią istotne uzupełnienie wiedzy dotyczącej farmakokinetyki pochodnych izoksazolin u zwierząt produkujących żywność. Rozprawa wnosi nowe dane dotyczące zarówno różnic farmakokinetycznych pomiędzy badanymi substancjami, jak i potencjalnego znaczenia mechanizmów transportu wypływowego dla farmakokinetyki fluralaneru.

Całościowo oceniam rozprawę doktorską mgr inż. Pauliny Markowskiej-Buńki bardzo pozytywnie. Doktorantka wykazała się odpowiednią ogólną wiedzą teoretyczną w dyscyplinie weterynaria, umiejętnością samodzielnego zaplanowania i przeprowadzenia badań naukowych, właściwego doboru metod badawczych, analizy statystycznej oraz krytycznej interpretacji uzyskanych wyników. Rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a sposób przedstawienia wyników, ich opracowania i interpretacji odpowiada wymaganiom stawianym pracom doktorskim.

Podsumowując, w mojej opinii rozprawa doktorska mgr inż. Pauliny Markowskiej-Buńki spełnia ustawowe wymagania stawiane rozprawom doktorskim i może stanowić podstawę do wszczęcia postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dyscyplinie weterynaria.

prof. dr hab. Tomasz Maślanka