



UNIwersYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
Z ODDZIAŁEM MEDYCZYNY LABORATORYJNEJ

Zakład Farmacji Stosowanej
15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2c
Tel. (85) 748-56-15, Fax (85) 748-56-16
katarzyna.winnicka@umb.edu.pl

Dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka

Białystok, 10.07.2018.

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

**pt.: „Otrzymywanie i ocena termowrażliwego nośnika modelowej substancji leczniczej
o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym”**

**wykonanej przez mgr Monikę Gasztych w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
pod kierunkiem dr. hab. n. farm., prof. nadzw. Witolda Musiała
przedstawionej w formie cyklu publikacji**

Spośród wielu technik mających na celu modyfikowanie uwalniania substancji czynnej z postaci leku można wyróżnić m. in. powlekanie otoczkami polimerowymi, czy tworzenie matryc żelowych. Jedną z nowoczesnych metod jest wykorzystanie polimerów reagujących na określone bodźce zewnętrzne – tzw. inteligentnych polimerów. Polimery te mogą być wykorzystywane jako substancje pomocnicze w różnorodnych postaciach leku, mogą również być wykorzystywane w projektowaniu mikro-, bądź nano-cząstek.

Przedmiotem badań prowadzonych przez Panią mgr Monikę Gasztych była ocena możliwości zastosowania polimerów termowrażliwych zsyntetyzowanych na bazie poli (N-izopropylloakryloamidu) - NIPA. NIPA uważany jest za związek biozgodny, a temperatura jego przejścia fazowego wynosi ok. 32-33° C, co sprawia że może być wykorzystywany do tworzenia postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu.

W zaprezentowanym w rozprawie cyklu publikacji Doktorantka jako cel główny wskazuje syntezę oraz ocenę właściwości pochodnych poli (N-izopropylloakryloamidu) jako nośników leków aplikowanych na skórę. Do otrzymania pochodnych N-

izopropylakryloamidu Doktorantka wykorzystwała metodę polimeryzacji strąceniowej i otrzymała 13 polimerów, które po oczyszczeniu zostały poddane badaniom spektroskopowym w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR), magnetycznego rezonansu jądrowego, dynamicznego rozproszenia światła, potencjału zeta. Określono również masy cząsteczkowe polimerów oraz morfologię cząstek z wykorzystaniem skaningowej mikroskopii elektronowej. W procesie polimeryzacji jako inicjator wolnorodnikowy zastosowano inicjator kationowy – dichlorowodorek 2,2'-azobis(2-metylopropionamidyny) dostarczający terminalnych zasadowych grup amidynowych lub nadsiarczan potasu - wprowadzający do struktury polimeru grupy anionowe o charakterze kwasowym. Wykorzystano także różne związki sieciujące oraz dodatkowe komonomery. Wykazano, że na skutek syntezy z dodatkowym komonomerem – hydroksyetyloakrylamidem doszło do zwiększenia średnicy cząstek polimerowych. W przypadku zastosowania akrylanu eteru metylowego polietylenoglikolu lub N-tertbutyloakryloamidu jako dodatkowych monomerów biorących udział w syntezie zaobserwowano natomiast zmniejszenie średnicy cząstek.

W kolejnym etapie Doktorantka otrzymała żele z zsyntetyzowanych polimerów z dodatkiem hypromelozy, a jako modelową substancję czynną zastosowała naproksen sodowy – powszechnie stosowany lek o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym. Na podstawie badania uwalniania mgr Monika Gasztych wykazała, że modelem matematycznym najlepiej opisującym ten proces jest model wg Higuchi' ego.

Podjęcie przez Doktorantkę badań nad zastosowaniem polimerów termowrażliwych do projektowania postaci leku do podania na skórę wpisuje się w problematykę współczesnych wyzwań technologii postaci leku, a wykonane badania uważam za uzasadnione i przydatne z poznawczego punktu widzenia. Warto podkreślić, że w prowadzonych badaniach Doktorantka zastosowała zaawansowane i nowoczesne techniki badawcze. Warunkiem podejmowania wysoce specjalistycznych badań jest dostępność aparatury koniecznej do prac doświadczalnych. Doktorantka miała taką możliwość korzystając z zaplecza aparaturowego Katedry i Zakładu Chemii Fizycznej, której jest pracownikiem.

Do cyklu publikacji Doktorantka włączyła cztery prace oryginalne (jedną – stanowiącą podstawę otwarcia przewodu doktorskiego oraz trzy – stanowiące rozprawę doktorską). We wszystkich tych pracach jest pierwszym autorem, a jej wiodący udział w powstawaniu prac został wskazany w oświadczeniach złożonych przez współautorów. Wspomniane prace opublikowane zostały w czasopiśmie *Materials* i *Molecules*. W chwili składania rozprawy

doktorskiej, jedna z prac posiadała status „przyjęta do druku” (dołączone zostało stosowne potwierdzenie z redakcji czasopisma *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*).

Mgr Monika Gasztych jest ogółem współautorką 9 publikacji, 21 prezentacji zjazdowych, współautorką skryptu z chemii fizycznej dla studentów farmacji i analityki medycznej oraz współautorką zgłoszenia patentowego. Łączny współczynnik oddziaływania IF opublikowanych prac wynosi 9,284; punktacja MNiSW wynosi 169, a po uwzględnieniu pracy przyjętej do druku - IF: 10,767; MNiSW: 189.

Obowiązkiem recenzenta jest zwrócenie uwagi nawet na drobne uchybienia dostrzeżone w pracy. Biorąc pod uwagę, że rozprawa doktorska przedstawiona jest w formie cyklu prac, które zostały opublikowane i pomyślnie przeszły proces recenzji nie będą odnosić się do zawartej w nich metodyki i zaprezentowanych wyników badań. Przedstawię natomiast uwagi dotyczące wprowadzenia do przedstawionych publikacji. We wstępie, Autorka stwierdza, że „Zastosowanie donaczyniowe wymaga produkcji cząstek o wielkości do ok. 8 μm .” (str. 8). Nie jest to precyzyjne stwierdzenie, ponieważ donaczyniowo mogą być bezpiecznie podawane cząstki w rozmiarach nano (np. liposomy). Większe cząstki stanowią zagrożenie dla życia pacjenta i mogą być podawane donaczyniowo tylko w specjalnym celu, np. do embolizacji naczyń. Na stronie 16, Autorka podaje nieprawidłowy odnośnik literaturowy (nr 26 to nie jest praca autorstwa *Okuyamy i wsp.*). Zasadne byłoby również wyjaśnienie, dlaczego badanie uwalniania zdecydowano się przeprowadzić w temp. 22° lub 42°C, a czas badania wynosił 2 godziny (str. 22, str. 40). Wątpliwości budzić może także użycie sformułowania: „grupa mikrosfer zsyntetyzowanych przy udziale nadsiarczanu potasu (...)” str. 24, czy str. 27. Mikrosfery (mikrocząstki) jako postać leku raczej się otrzymuje, wytwarza, sporządza, a nie syntetyzuje.

Powyżej wspomniane wątpliwości nie umniejszają wartości merytorycznej recenzowanej pracy. Wysoko ocenić należy umiejętności warsztatowe Doktorantki, umiejętność stawiania pytań i poszukiwania sposobów rozwiązywania problemów badawczych, korzystania z literatury naukowej stanowiącej przedmiot pracy oraz interpretacji wyników.

Reasumując, oceniana rozprawa doktorska mgr Moniki Gasztych pt. „Otrzymywanie i ocena termowrażliwego nośnika modelowej substancji leczniczej o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym” stanowi oryginalne opracowanie naukowe, poruszające zaawansowane zagadnienia projektowania postaci leku. Praca spełnia wymogi formalne i warunki określone w art. 13 ust. 1 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i

tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.) i na tej podstawie zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu z wnioskiem o jej przyjęcie i dopuszczenie mgr Moniki Gasztych do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Farmacji Stosowanej
Katarzyna Winnicka
dr hab. n. farm. Katarzyna Winnicka