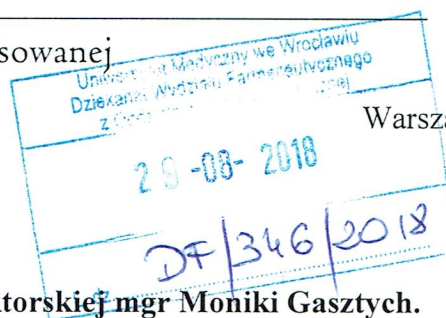




WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Farmacji Stosowanej



Warszawa, 08.08.2018

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Moniki Gasztych.

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

Poszukiwanie skutecznych i bezpiecznych dla pacjenta rozwiązań terapeutycznych nierozłącznie, oprócz oczywistych potrzeb chorych, wiąże się z koniecznością prowadzenia intensywnych i trafnych badań w laboratoriach biomedycznych, farmaceutycznych, prowadzenia badań przedklinicznych, projektowania i wdrażania prób klinicznych. Współczesna nauka bardzo istotnie zwraca uwagę na rozwiązywanie problemów technologicznych w trakcie uzyskiwania nowych leków, postaci leków kierując się sprawdzonym już przesłaniem, że optymalizując skład formułacji farmaceutycznych w sposób kluczowy można przyczynić się do poprawy właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych leku.

Rozprawa doktorska Pani mgr farmacji Moniki Gasztych, obecnie zatrudnionej na stanowisku asystenta w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego z oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, oparta jest na trzech oryginalnych pracach opublikowanych w pismach o zasięgu międzynarodowym. Prace opublikowano w latach 2016-2018, łączny wskaźnik oddziaływania IF = 6,998, liczba punktów MNiSW = 85 (jedna z prac jest przyjęta do druku, dołączono oświadczenie redakcji *J Nanosci Nanotechnol*). We wszystkich publikacjach Pani mgr Monika Gasztych jest pierwszą autorką o udziale zawsze powyżej 60%. Cykl prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej obejmuje następujące publikacje:

1. Gasztych M, Komsa K, Musiał: Influence of hydrophilic co-monomer on the drug release from hydrogel with thermosensitive NIPA derivatives. *J Nanosci Nanotechnol* (praca w druku).

2. Gasztych M, Kotowska A, Musiał W: Application of Polymerization Activator in the Course of Synthesis of N-Isopropylacrylamide Derivatives for Thermally Triggered Release of Naproxen Sodium. *Materials* 2018; 11:1-13.
3. Gasztych M, Gola A, Kobryń J, Musiał W: Synthesis and Formulation of Thermosensitive Drug Carrier for Temperature Triggered Delivery of Naproxen Sodium. *Molecules* 2016; 21: 1-11.

Publikacje są spójne tematycznie, zawierają oryginalne rozwiązania naukowe i z pewnością oddają nurt badawczy kierowanej przez Pana Profesora Witolda Musiała Katedry i Zakładu Chemii Fizycznej i jednocześnie zainteresowania naukowe Pani mgr Moniki Gasztych. Jakość publikacji oddaje ranga czasopism (IF od 1,483 do 2,861). Prace zostały pozytywnie ocenione pod względem oryginalności merytorycznej przez recenzentów, jak i przeszły odpowiednie formalne procedury publikacyjne. Jest zawsze przedmiotem otwartej dyskusji na ile publikowane prace oryginalne znajdują uznanie w środowisku naukowym, czyli jaka będzie rozpoznawalność, cytowalność prac co przełoży się bezpośrednio na wskaźnik Hirscha głównej autorki, jak i całego zespołu badaczy.

Opracowanie naukowe – rozprawa doktorska Pani mgr Moniki Gasztych dotyczy badań ukierunkowanych na opracowywanie innowacyjnych termowrażliwych nośników polimerowych dla wybranych substancji leczniczych. Zainteresowania autorki skupiają się przede wszystkim na pochodnych poli (N-izopropylakryloamidowych, NIPA) co w kontekście np. temperatury przemiany fazowej związków, która bliska jest temperaturze fizjologicznej powierzchni tkanek ludzkich (ok. 32°C) jest trafnym wyborem kierunku badań. Jako substancję czynną wybrano modelową, stosowaną w leczeniu, substancję leczniczą o aktywności przeciwbólowej i przeciwzapalnej – naproksen sodowy. Koncepcja prac badawczych zawiera elementy nowości naukowej, jest oryginalna, dobór metod badawczych prawidłowy, wyniki przedstawiane są w sposób czytelny i zrozumiały, piśmiennictwo aktualne.

Prowadzenie badań w kierunku nowych nośników leków, które proponują celowany, regulowalny transfer substancji leczniczej (tzw. kontrolowane uwalnianie) do wybranych tkanek, narządów ludzkiego ciała jest sporym wyzwaniem i wymaga dobrej znajomości środowiska merytorycznego z zakresu przede wszystkim technologii postaci leku i farmakologii stosowanej. Autorka w cyklu prac doktorskich otrzymała szereg (13) pochodnych N-izopropylakryloamidu na drodze polimeryzacji wolnorodnikowej, używając różnych inicjatorów, związków sieciujących oraz dodatkowych komonomerów. Stosowano

metodę polimeryzacji strąceniowej bez zastosowania związków powierzchniowo czynnych. Zsyntetyzowane polimery oczyszczano metodą dializy (worki dializacyjne), mierzono przewodnictwo elektryczne (czujnik konduktometryczny), dokonano pomiarów pH (metoda potencjometryczna). W toku prac dokonano również pomiarów średnic hydrodynamicznych wodnych dyspersji polimerów (metoda DLS) oraz wykonano pomiary potencjału zeta. Doktorantka uzyskane termowrażliwe polimery charakteryzowała także badaniami spektroskopowymi w podczerwieni, spektroskopią magnetycznego rezonansu jądrowego, skaningową mikroskopią elektronową. Dokonano również pomiarów masy cząsteczkowej, jak i wykonano profile uwalniania substancji czynnej (naproksen sodowy) z uzyskanych termowrażliwych polimerów w aparacie łopatkowym (Erweka) w zdefiniowanych temperaturach (22 °C i 42°C). Na uznanie zasługują w moim przekonaniu badania rozmiaru i kształtu wybranych polimerów wykonane z udziałem mikroskopu elektronowego. Mimo że, prezentowane przez Doktorantkę wyniki SEM są raczej wstępne (obrazy przedstawiają niejednorodność cząstek otrzymanych polimerów) tego typu badania w mojej ocenie powinny być rozszerzone i na pewno kontynuowane ponieważ wizualizują funkcjonalność, charakter uzyskiwanych nośników. Ciekawe są także badania oceniające masę cząsteczkową zsyntetyzowanych polimerów. Proszę o Doktorantkę o krótki komentarz - skąd wynika duże zróżnicowanie w średnich masach cząsteczkowych uzyskanych polimerów PIMP1-PIMP13 (od 17.3 do 3430 kDa)? Większość przeprowadzonych przez Doktorantkę badań dotyczy oceny właściwości fizykochemicznych uzyskanych polimerów. Badania wykonane są z dużą starannością i dostarczają istotnych informacji z zakresu technologii postaci leku. Wykonując badania Doktorantka zdobyła wyraźne doświadczenie i informacje związane z charakterystyką polimerów NIPA, które odpowiadają na zmiany temperatury otoczenia. Zdobyte umiejętności z pewnością będą pomocne w dalszych badaniach, w projektowaniu innych termowrażliwych nośników. Podejmowany temat badawczy jest aktualny w nauce i niewątpliwie powinien być kontynuowany i rozszerzany. W moim przekonaniu w pracach nad nowymi termonośnikami powinno zwrócić się większą uwagę na aspekty bezpośredniej modulacji aktywności polimerów na drodze ekspozycji na zmienne warunki temperatury otoczenia.

Pracę doktorską Pani mgr Moniki Gasztych charakteryzuje staranność w kontekście dbałości o konsekwencję metodologiczną projektowanych badań eksperymentalnych. Widoczny jest dobry dobór metod fizykochemicznych oceny uzyskiwanych termonośników. Kontekst temperatury w pracach Pani mgr Gasztych jest, ale nie jest definitywnie na pierwszym planie. Zakładając, że Doktorantka rozpoczyna dopiero karierą naukową układ badań jest

akceptowalny. Istotne informacje płynące z pracy Doktorskiej Pani mgr Gasztych prowadzą się do wniosków, że modulując składem surowcowym determinuje się polimery o różnych temperaturach przemiany fazowej oraz że modulując temperaturą otoczenia jest możliwe uzyskanie zmiany w zakresie uwalniania niesteroidowych leków przeciwzapalnych z termopolimerów NIPA.

Podsumowując stwierdzam, że praca mgr Moniki Gasztych jest cennym, oryginalnym opracowaniem naukowym, które spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim. Zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie mgr Moniki Gasztych do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Farmacji Stosowanej

prof. dr hab. n farm. Maciej Małecki