



Gdańsk, 27 marca 2019 r.

**RECENZJA**

**rozprawy doktorskiej mgr farm. Ewy Zofii Pilch**

**p.t.: „Otrzymywanie oraz wybrane właściwości żeli hydrofilowych  
z frakcją liposomową z dobezylanem wapnia”**

**wykonanej w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej  
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu**

**pod kierunkiem**

**dr. hab. n. farm. Witolda Musiała, prof. nadzw., Kierownika Katedry**

Ponad półwieku temu wydawało się, że szeroko rozumiana farmacja znalazła swojego świętego Graala – liposomy, zwane też od nazwiska jednego z ich pomysłodawców bangosomami lub amfisomami. Te kuliste pęcherzyki fosfolipidowe miały być uniwersalnym nośnikiem substancji leczniczych, między innymi umożliwiającym terapię celowaną i zmniejszenie działań niepożądanych. Niestety, rzeczywistość okazała się nie tak optymistyczna i w obecnym dziesięcioleciu na światowym rynku farmaceutycznym znaleźć można zaledwie kilka substancji leczniczych inkorporowanych do liposomów, przeznaczonych do podawania pozajelitowego. Pomimo tego, nadal prowadzone są badania nad wykorzystaniem liposomów i ich pochodnych, takich jak etosomy, transferosomy, polimerosomy, etosomy i inne, do ogólnie pojętej poprawy farmakoterapii. Niektóre z opisanych w piśmiennictwie wyników badań są bardzo obiecujące. Nie bez znaczenia jest szerokie wykorzystanie liposomów w produktach kosmetycznych, gdzie głównie pełnią one rolę zbiorników



substancji aktywnych, a sama lecytyna, używana do ich produkcji, posiada właściwości pielęgnujące skórę.

Recenzowana rozprawa doktorska Pani mgr farm. Ewy Pilch wpisuje się w cały czas aktualny temat dotyczący wykorzystania liposomów jako nośników substancji leczniczych. Jednym z powodów takiego kierunku badań jest biozgodność polimerów składników tworzących liposomy oraz ich chemiczna zgodność z wieloma substancjami leczniczymi. Dodatkowo, do liposomów można inkorporować zarówno substancje lipofilowe jak i hydrofilowe. Do swoich badań jako tworzywo liposomów Doktorantka wybrała lecytynę sojową, natomiast jako substancję leczniczą – dobezytan wapnia.

Przedmiotem badań Pani mgr farm. Ewy Pilch było otrzymywanie i ocena wybranych właściwości żeli hydrofilowych z frakcją liposomową z dobezytanem wapnia. Liposomy otrzymywano metodą cienkiego filmu, podłożem dermatologicznym był klasyczny żel metylocelulozowy. Koniecznym elementem w prowadzeniu tego typu badań są analizy otrzymanych formułacji. Do charakterystyki nośników lipidowych Doktorantka wykorzystwała, między innymi, następujące aparaty i techniki analityczne: mikroskopię optyczną, dynamiczne rozpraszanie światła, spektroskopię w podczerwieni z transformacją Fouriera, termograwimetrię, różnicową kalorymetrię skaningową. Wykonano także badania uwalniania substancji leczniczej z opracowanych formułacji. Metodyka badań opierała się na aktualnych przepisach i wytycznych lub na doniesieniach piśmiennictwa. Techniki analityczne zostały dobrze dobrane do tematyki pracy. Rozprawa doktorska Pani mgr farm. Ewy Pilch ma aspekt fizyko-chemiczno preformulacyjny, a uzyskane wyniki należy uznać za wartościowe.



Rozprawę doktorską Pani mgr. farm. Ewy Pilch zamyka 7 wniosków, które w zwięzły i rzeczowy sposób przekazują ideę i założenia badań, streszczenie (w języku polskim i angielskim) oraz lista 51 pozycji aktualnego i dobrze dobranego piśmiennictwa.

Pod względem redakcyjnym rozprawa doktorska Pani mgr farm. Ewy Pilch jest broszurą, na którą składa się krótki wstęp, opis każdego etapu badań, wyniki, dyskusja uzyskanych wyników, wspomniane wcześniej wnioski, streszczenia i lista piśmiennictwa oraz kserokopie 5 artykułów, z których 3 stanowią rozprawę doktorską, w tym 1 jest publikacją przeglądową. Publikacje te są logicznym ciągiem tematycznym, a praca przeglądowa świadczy o dobrym przygotowaniu Doktorantki do przeprowadzonych badań. We wszystkich artykułach stanowiących rozprawę doktorską Doktorantka jest pierwszym autorem, a sumaryczny IF tych prac wynosi 6,555. Zgodnie z załączonymi oświadczeniami, udział Pani mgr farm. Ewy Pilch w powstaniu każdego z artykułów wynosił zawsze powyżej 60%.

Ponieważ w celu pracy jest mowa o potencjalnym zastosowaniu badanych formułacji do aplikacji na skórę, chciałbym do dyskusji przedstawić następujące zagadnienia:

- Czy na podstawie właściwości fizyko-chemicznych dopezylanu wapnia jest Pani w stanie oszacować jego przenikanie do skóry i przez skórę w formie rozpuszczonej i w formie liposomowej? Jaki byłby cel takiej drogi aplikacji, uwzględniając ilość substancji, która mogłaby przenikać lub jaki byłby cel aplikacji miejscowej dobezylanu wapnia?
- Z wyżej wymienionego powodu trochę brakuje mi badań przenikania, jeśli nawet nie przez skórę zwierzęcą lub ludzką, to choćby przez błonę StratM lub podobną.
- Nie należy przeceniać przenikania do/przez przydatki skóry, ponieważ poza owłosioną skórą głowy zajmują one około 1% powierzchni skóry.



Prosiłbym też, aby Doktorantka ustosunkowała się do poniższych kwestii:

- Lecytyna jest dość podatna na rozwój drobnoustrojów. Proszę zaproponować sposób konserwacji badanych układów.
- Ponieważ właściwości liposomów zależą też od jakości lecytyny, jakie były parametry używanej lecytyny sojowej?
- Cholesterol jako substancja pomocnicza nie jest „lubiany” zarówno w przemyśle farmaceutycznym jak i kosmetycznym, nawet jako składnik liposomów. Czy można go czymś zastąpić?
- Dlaczego w badaniach uwalniania (str. 39) zastosowano temperaturę 37°C skoro temperatura powierzchni skóry wynosi 32°C?
- W pracy nie wykazano, zwiększenia penetracji form liposomowych przez błony biologiczne, dlatego takiego stwierdzenia w streszczeniu nie powinno być.
- Badania kinetyki uwalniania nie świadczą o stabilności i homogeniczności badanych formułacji (str. 39).
- W związku z powyższym: czy są dostępne dane dotyczące stabilności opisanych układów, badanych zgodnie z aktualnymi wytycznymi?
- Co oznacza termin „plastyczność postaci leku” (str. 39)?
- Jakie zna Pani stosowane w leczeniu transdermalne systemy terapeutyczne zawierające biodegradowalne nośniki polimerowe w skali mikro i nano (str. 38)?
- Powiększenie jest to stosunek rozmiaru obrazu do rozmiaru obiektu. Rozmiar obrazu może się zmieniać (na przykład A4, pół A4 itp.), więc wartość powiększenia nie jest stała i jako taka nie powinna być stosowana. Wystarczy znacznik i dane obiektywu.

Wymienione wyżej kwestie są uwagami technologa postaci leku i nie obniżają fizykochemicznej wartości naukowej recenzowanej rozprawy doktorskiej.



Podsumowując, uważam że mgr farm. Ewa Pilch wykonała i zaprezentowała wartościowe wyniki prac badawczych dotyczące liposomów z dobezylanem wapnia. Zaprezentowane dane wskazują, że Doktorantka zna proces badawczy wymagany do opracowania formułacji, potrafi zaplanować i wykonać badania mające na celu określenie wymaganych parametrów, zinterpretować uzyskane dane doświadczalne oraz opublikować je w uznanych czasopismach naukowych.

Pani mgr farm. Ewa Pilch udowodniła, że jest sprawnym eksperymentatorem, który opanował technikę inkorporacji liposomalnej, potrafi stosować zaawansowane metody analityczne oraz przedstawić wiarygodne wyniki, które stanowią zwartą i kompletną całość. Tym samym mogę stwierdzić, że rozprawa doktorska Pani mgr farm. Ewy Pilch p.t.: „Otrzymywanie oraz wybrane właściwości żeli hydrofilowych z frakcją liposomową z dobezylanem wapnia” spełnia ustawowe wymagania formalne i merytoryczne stawiane pracom doktorskim i wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z OAM Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie składam formalny wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy, ponieważ uważam, że zostały spełnione warunki obowiązujące na Wydziale Farmaceutycznym z OAM Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu dotyczące wyróżniania prac doktorskich. Na szczególną uwagę zasługuje wartość opublikowanych artykułów stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej.

*dr hab. n. farm. Krzysztof Cal*

*prof. nadzw.*