



Gdańsk, 10 czerwca 2020 r.

## **RECENZJA**

**rozprawy doktorskiej mgr. farm. Tomasza Urbaniaka**

**pt.: „Wytwarzanie mikronośników koniugowanych substancji leczniczych  
na potrzeby chorób makrofago-zależnych”**

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

**pod kierunkiem**

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

Celowane dostarczanie substancji leczniczej do miejsca działania jest bardzo dużym wyzwaniem stojącym przed szeroko rozumianą technologią postaci leku. Jednym ze sposobów wydaje się być użycie mikro- lub nanonośników substancji aktywnych. Podejście takie wymaga jednak współpracy pomiędzy specjalistami w takich dziedzinach jak chemia fizyczna, chemia leków, toksykologia, chemia analityczna, farmakologia, chemia polimerów. W zamian oczekiwać można otrzymania formy leku o, na przykład, zwiększonej biodostępności, a zmniejszonej toksyczności.

Recenzowana rozprawa doktorska Pana mgr. farm. Tomasza Urbaniaka wpisuje się w ten ciągle aktualny temat. Jej głównym celem było zaprojektowanie oraz wytworzenie modelowego nośnika substancji leczniczej na potrzeby terapii chorób makrofagozależnych. Monomerami służącymi do wytworzenia polimerowych mikronośników (mikrosfer) były  $\epsilon$ -kaprolakton oraz laktyd kwasu mlekowego.



Jako modelową koniugowaną substancję leczniczą wybrano lamiwudynę. Koniugaty w postaci mikrosfer polimerów z substancją leczniczą otrzymywano metodą odparowania rozpuszczalnika z emulsji o/w. Dodatkowo, w jednym z etapów pracy pokrywano nanowarstwami polielektrolitów. Wszystkie użyte w pracy substancje pomocnicze można określić jako biodegradowalne i biozgodne.

Koniecznym elementem w prowadzeniu tego typu badań są analizy otrzymanych formułacji. Do charakterystyki mikrosfer polimerowych koniugowanych lamiwudyną Doktorant wykorzystał, między innymi, następujące aparaty i techniki analityczne: chromatografię żelową, magnetyczny rezonans jądrowy, dyfrakcję rentgenowską, różnicową kalorymetrię skaningową, spektroskopię w podczerwieni, spektroskopię mas, dynamiczne rozpraszanie światła czy skaningową mikroskopię elektronową. Wykonano także badania uwalniania substancji leczniczej z opracowanych formułacji oraz test cytotoxyczności w warunkach *in vitro*. Metodyka badań opierała się na aktualnych przepisach i wytycznych lub na doniesieniach piśmiennictwa. Techniki analityczne zostały dobrze dobrane do tematyki pracy. Rozprawa doktorska Pana mgr. farm. Tomasza Urbaniaka ma w tym zakresie aspekt fizyko-chemiczno-preformulacyjny, a uzyskane wyniki należy uznać za wartościowe.

Rozprawę doktorską Pana mgr. farm. Tomasza Urbaniaka zamyka półstronicowy wniosek, który w zwięzły i rzeczowy sposób przekazuje ideę i założenia badań, lista 48 pozycji aktualnego i dobrze dobranego piśmiennictwa oraz streszczenie (w języku polskim i angielskim).

Pod względem redakcyjnym rozprawa doktorska Pana mgr. farm. Tomasza Urbaniaka jest broszurą, na którą składa się krótki wstęp, opis każdego etapu badań wraz z metodyką, wyniki z dyskusją uzyskanych wyników, wspomniane wcześniej wnioski, streszczenia i lista piśmiennictwa oraz kserokopie 3 artykułów, które stanowią



rozprawę doktorską. Publikacje te są logicznym ciągiem tematycznym. We wszystkich artykułach stanowiących rozprawę doktorską Doktorant jest pierwszym autorem, a sumaryczny IF tych prac wynosi 10,861.

Ponieważ rozprawa doktorska ma potencjalnie aplikacyjny charakter, chciałbym do dyskusji przedstawić następujące zagadnienia:

- Dlaczego do badań nie użyto gotowych polimerów kaprolaktonu i kwasu mlekowego?
- Jaka może być przewidywana stabilność długoterminowa opisanych mikronośników?
- Jaka jest według Doktoranta przyszłość tego typu form, ze szczególnym uwzględnieniem sposobu wytwarzania i skalowania wielkości serii?
- W jaki sposób zaproponowane formy mogłyby być docelowo podawane pacjentom?

Z obowiązku recenzenta prosiłbym też, aby Doktorant wyjaśnił poniższe niezgodności i przeoczenia:

- W tytule pracy znajduje się określenie „makrofago-zależnych” natomiast w treści spotkać można określenia „makrofagozależnych”.
- Nie podoba mi się określenie, że coś jest „załadowane” substancją leczniczą.
- W polskiej tradycji ortotypograficznej separatorem dziesiętnym jest przecinek, a nie często przewijająca się w pracy kropka.

Wymienione wyżej uwagi nie obniżają w żaden sposób wartości naukowej recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Podsumowując, uważam że Pan mgr farm. Tomasz Urbaniak wykonał i zaprezentował wartościowe wyniki prac badawczych dotyczące polimerowych mikronośników



lamiwudyny. Zaprezentowane dane wskazują, że Doktorant zna proces badawczy wymagany do opracowania formułacji wstępnych, potrafi zaplanować i wykonać badania mające na celu określenie wymaganych parametrów, zinterpretować uzyskane dane doświadczalne oraz opublikować je w uznanych czasopismach naukowych.

Pan mgr farm. Tomasz Urbaniak udowodnił, że jest sprawnym eksperymentatorem, który opanował techniki polimeryzacji, koniugacji i nanopowlekania, potrafi dobrać i zastosować zaawansowane metody analityczne oraz przedstawić wiarygodne wyniki, które stanowią zwartą i kompletną całość. Tym samym mogę stwierdzić, że rozprawa doktorska Pana mgr. farm. Tomasza Urbaniaka pt.: „Wytwarzanie mikronośników koniugowanych substancji leczniczych na potrzeby chorób makrofago-zależnych” 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 (w załączeniu) 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 Cał*  
*prof. uczelni*