

Prof. dr hab. Zbigniew Szewczuk
Wydział Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego
ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383 Wrocław
tel.: +48-71-3757212
e-mail: zbigniew.szewczuk@chem.uni.wroc.pl

Wrocław, 2015-08-28

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr inż. Magdaleny Maksymiak nt. „Biodegradowalne materiały polimerowe jako nośniki związków bioaktywnych”

Procesom podnoszenia standardów życiowych ludzkości, towarzyszy intensywny rozwój kosmologii. Należy oczekiwać, że wydłużenie czasu aktywności zawodowej w wielu krajach spowoduje rosnące zapotrzebowanie na nowe farmaceutyki i kosmetyki opóźniające wszelkie oznaki starzenia. Dlatego poszukiwanie substancji efektywnie poprawiających wygląd skóry jest najważniejszym celem współczesnej kosmologii. Istotnym jest, aby nowo odkryte kosmetyki były coraz skuteczniejsze, bezpieczniejsze i wykazywały długi efekt działania. Ważnym zadaniem badawczym jest opracowanie skutecznej metody wprowadzania substancji aktywnych do odpowiedniej warstwy skóry. Oczekuje się, że połączenie substancji aktywnej z odpowiednim nośnikiem polimerowym zwiększy jej przenikanie przez naskórek a jednocześnie, dzięki powolnemu uwalnianiu wewnątrz skóry, zostanie zmniejszona penetracja transdermalna. Pozwoliłoby to na wydłużenie czasu działania kosmetyku w docelowej warstwie skóry, a jednocześnie utrudniłoby niekorzystne przedostawanie się tych substancji do krwioobiegu. Dlatego poszukiwania polimerów służących do kontrolowanego uwalniania substancji bioaktywnych w skórze są intensywnie prowadzone w wielu ośrodkach naukowych. W badania te włączyła się mgr inż. Magdalena Maksymiak, która przeprowadziła badania nad nowymi biodegradowalnymi polimerowymi materiałami służącymi jako nośniki związków bioaktywnych dla kontrolowanego ich uwalniania w docelowej warstwie skóry. Tematykę badawczą przedstawioną w pracy doktorskiej autorstwa mgr inż. Magdaleny Maksymiak uważam za bardzo aktualną i ciekawą z naukowego widzenia oraz posiadającą potencjalne

walory użytkowe. Rozprawa doktorska mgr inż. Magdaleny Maksymiak została wykonana w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem dr hab. inż. Grażyny Adamus prof. ndzw. PAN, która jest niekwestionowanym autorytetem w dziedzinie biodegradowalnych polimerów.

Recenzowana Rozprawa obejmuje 142 strony tekstu wraz z bibliografią. Składa się z *Wprowadzenia* (2 strony), *przeglądu literatury* (47 stron), *celu i zakresu pracy* (2 strony), *omówienia wyników badań* (58 stron), *podsumowania i wniosków* zawierających wykaz *najważniejszych poznawczych wyników badań zawierających elementy nowości naukowej* (3 strony) i *części eksperymentalnej* (17 stron). Rozprawę kończy wykaz *najczęściej stosowanych skrótów, streszczenie w języku angielskim oraz literatura cytowana*. Układ rozprawy jest więc charakterystyczny dla prac chemicznych a proporcja poszczególnych rozdziałów jest odpowiednia dla rozpraw doktorskich.

W *przeglądzie literaturowym* rozprawy (bazującym na 177 pracach naukowych lub podręcznikach) Autorka przedstawiła podstawowe informacje na temat systemów kontrolowanego uwalniania leków. Następnie skupiła się na biopoliestrach alifatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem poli(3-hydroksymaślanu, i ich zastosowaniem jako nośników leków oraz omówiła degradację hydrolityczną poliestrów alifatycznych. Przedstawiła też systemy kontrolowanego uwalniania substancji aktywnych w kosmetologii. Osobny rozdział poświęciła opisowi tandemowej spektrometrii mas i jej zastosowaniem do badania struktury polimerów biodegradowalnych. Informacje przekazane w *przeglądzie literaturowym* bardzo dobrze przygotowują czytelnika do zapoznania się z dalszymi rozdziałami tej pracy. Wysoko oceniam tą część rozprawy, została ona napisana w sposób ciekawy i świadczy o dużej wiedzy Autorki dotyczącej uprawianej tematyki badawczej.

W następnym rozdziale Doktorantka przedstawiła cele pracy, którymi były opracowanie, synteza i analiza nowych biodegradowalnych systemów polimerowych służących do kontrolowanego uwalniania substancji bioaktywnych dla zastosowań w kosmetologii. Badane biokoniugaty zawierały różne biologicznie aktywne związki stosowane w kosmetologii, połączone kowalencyjnie z łańcuchami oligomerycznego 3-hydroksymaślanu lub jego kopolimerami z wybranymi β -podstawionymi- β -laktonami. W mojej opinii cel oraz zakres pracy został przedstawiony prawidłowo i jest zgodny z tematem rozprawy.

Z kolejnych rozdziałów wynika, że podjęte zadania badawcze zostały zrealizowane przez Doktorantkę w sposób racjonalny i konsekwentny a uzyskane wyniki zostały prawidłowo zinterpretowane. Doktorantka przeprowadziła syntezy biokoniugatów metodą anionowej polimeryzacji z otwarciem pierścienia wybranych β -laktonów. Zastosowała kwas liponowy oraz wybrane kwasy fenolowe jako inicjatory polimeryzacji. Ponadto, stosując jako monomery lub komonomery β -podstawione β -laktony, Autorka zsyntezowała kooligoestry o zwiększonej zawartości substancji biologicznie czynnej, a jednocześnie łatwo ulegające hydrolizie. Analizę otrzymanych produktów przeprowadziła metodami chromatografii żelowej (GPC), spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FT-IR), protonowego magnetycznego rezonansu jądrowego ($^1\text{H-NMR}$) i tandemowej spektrometrii mas z elektrosprejowym źródłem jonów (ESI-MS/MS). Ciekawym i wartościowym wynikiem jest rzetelnie przeprowadzona i opisana analiza fragmentacyjna otrzymanych połączeń za pomocą tandemowej spektrometrii mas, świadcząca o dużych kompetencjach i samodzielności Doktorantki. Z dużym uznaniem odnoszę się do tej części *Rozprawy* i uważam, że zasługuje ona na wyróżnienie. Innym ważnym sukcesem mgr inż. Magdaleny Maksymiak była precyzyjna analiza procesu degradacji hydrolitycznej biokoniugatów, której wyniki potwierdziły uwalnianie substancji aktywnej z nośnika polimerowego.

Uzyskane wyniki badań biologicznych pozwoliły Autorce wyciągnąć wnioski dotyczące biozgodności uzyskanych preparatów i ich przenikalności przez warstwy skóry. Pozwoliło to sformułować przypuszczenie o możliwości wykorzystania opracowanych przed Doktorantką systemów do kontrolowanego uwalniania substancji bioaktywnych dla zastosowań w kosmetologii. Muszę jednak przyznać, że nie czuję się kompetentny do oceny wartości naukowej opisanych w *Rozprawie* badań biologicznych. Dlatego ocenę tą pozostawiam drugiemu recenzentowi. Miałbym mniejsze wątpliwości, gdyby Doktorantka napisała, iż stosowała w swojej pracy standardowe testy, opisane wcześniej w literaturze naukowej i powszechnie stosowane w naukowych badaniach kosmetologicznych. Niezbędna jest też informacja o zgodzie komisji etycznej na przeprowadzenie badań na skórze pobranej od pacjenta. Niestety, w tekście *Rozprawy* nie znalazłem informacji na ten temat.

Z opisu *Części eksperymentalnej* wynika, że czynności przygotowawcze i eksperymenty chemiczne zostały prawidłowo zaprojektowane i starannie wykonane. Niestety, miejscami opis przeprowadzonych eksperymentów jest niepełny. Doktorantka zastosowała bezosobową formę do opisu wszystkich przeprowadzonych eksperymentów *Rozprawy*, co może utrudnić ocenę indywidualnego wkładu Autorki w jej powstanie.

Zakładam jednak, że Doktorantka samodzielnie wykonała wszystkie doświadczenia opisane w *Części eksperymentalnej*, gdyż nie wspomina o ewentualnym udziale innych osób.

Pani mgr inż. Magdalena Maksymiak jest współautorką trzech prac opublikowanych w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Należy podkreślić, że w publikacjach tych Magdalena Maksymiak jest pierwszym autorem, co dowodzi Jej wiodącej roli w przeprowadzonych badaniach. Ponadto Doktorantka jest współautorem dwóch wniosków patentowych i dwudziestu komunikatów konferencyjnych. Jeden z nich, zaprezentowany na 4. Konferencji Polskiego Towarzystwa Spektrometrii Mas, (w Trzebnicy w roku 2014) uzyskał Nagrodę Jury za najlepszy poster. W mojej opinii, dorobek naukowy Doktorantki jest duży i w pełni odpowiada wymaganiom stawianym pracom doktorskim. Należy też dodać, że Pani mgr inż. Magdalena Maksymiak była kierownikiem projektu "Badania nad syntezą nowych biodegradowalnych systemów kontrolowanego uwalniania substancji biologicznie aktywnych dla potencjalnych zastosowań w kosmetyce", finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki w ramach konkursu PRELUDIUM oraz uczestniczyła w charakterze wykonawcy w wielu innych projektach.

Recenzowana rozprawa została napisana w sposób przystępny. Na uwagę zasługują estetycznie wykonane rysunki i wykresy. W tekście *Rozprawy* znalazłem stosunkowo niewiele błędów i braków. Z obowiązku recenzenta przytoczę kilka wybranych uwag:

- Rys. 10 zawiera błąd literowy.
- Informacja o ilości otrzymanej soli potasowej kwasu α -liponowego (str. 119) jest nieprzydatna, jeśli nie podano ilości użytego substratu.
- Z opisu syntezy 6.3.2.1 wynika, że nie otrzymano czystej soli potasowej kwasu anyżowego gdyż towarzyszyła jej znaczna ilość wodorotlenku potasu (nieprawidłowa jest więc podana ilość moli produktu). Nie można wykluczyć, że obecność zasady miała wpływ na powstanie produktów ubocznych w reakcji polimeryzacji.
- Nie wszystkie stosowane skróty zostały umieszczone w Wykazie na str. 131 (np. Mw/Mn). Z drugiej strony niepotrzebnie umieszczono w nim wzór chemiczny chloroformu.
- W pracy jest wiele zbędnych powtórzeń. Np. podając numery próbek Doktorantka niepotrzebnie za każdym razem wspomina, że przedstawiono je w "Tabeli 3".

Należy jednak podkreślić, że powyższe mankamenty nie mają istotnego wpływu na poziom merytoryczny pracy.

Podsumowując moją recenzję pragnę podkreślić, że pracę doktorską mgr inż. Magdaleny Maksymiak oceniam bardzo pozytywnie. Autorka wykazała się dużą wiedzą z zakresu chemii polimerów i ich analizy za pomocą spektrometrii mas. Opisanie w rozprawie eksperymenty chemiczne zostały przeprowadzone poprawnie, a ich poziom naukowy jest wysoki. W pracy przedstawiono wiele wartościowych wyników, które wnoszą istotny wkład w rozwój chemii. Uzyskane wnioski zostały prawidłowo uzasadnione, a założone cele pracy zostały osiągnięte. Dorobek naukowy mgr inż. Magdaleny Maksymiak odpowiada wymaganiom stawianym kandydatom do stopnia naukowego doktora nauk chemicznych.

Wobec powyższego stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr inż. Magdaleny Maksymiak pt. „Biodegradowalne materiały polimerowe jako nośniki związków bioaktywnych” spełnia wymagania określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r., nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) i wnoszę o dopuszczenie mgr inż. Magdaleny Maksymiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

L. Lewand