



Gdańsk, 11 kwietnia 2023 r.

OCENA

rozprawy doktorskiej

lek. wet., mgr anal. med. Ludwika Piwowarczyk

pt.: „Wykorzystanie nanoformulacji liposomalnych do zwiększenia potencjału przeciwnowotworowego wybranych związków pochodzenia naturalnego”

wykonanej w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej

Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. farm. Anna Jelińska

pod kierunkiem promotora prof. dr hab. n. farm. Anny Jelińskiej

i promotora pomocniczego dr. n. farm. Dariusza Młynarczyka

Od 60 lat liposomy cyklicznie przeżywają swoją kolejną młodość. Były i nadal są nadzieją na celowane dostarczanie substancji leczniczych do pożądanego miejsca działania, zmniejszenie toksyczności ogólnoustrojowej, zwiększenie bezpieczeństwa terapii. W kosmetyce liposomy i nośniki pochodne mają od wielu lat ugruntowaną pozycję w wiodących markach.

Recenzowana rozprawa doktorska Pani lek. wet., mgr anal. med. Ludwika Piwowarczyk to kolejne, nowe podejście do tych interesujących i cały czas obiecujących nośników. Jej głównym celem było opracowanie efektywnego systemu dostarczania związków chemicznych oraz ich połączeń w postaci formulacji liposomalnych oraz ocena aktywności przeciwnowotworowej formulacji



w porównaniu do związków wolnych, a w ramach badań wstępnych określenie *in vitro* aktywności przeciwnowotworowej substancji pochodzenia naturalnego pojedynczo i w mieszaninach wobec linii komórkowych wybranych nowotworów.

W pracy doktorskiej przyjęto hipotezę badawczą, że zastosowanie formułacji liposomalnych umożliwi potencjalizację działania wybranych związków naturalnych, zapewniając im większą biodostępność, co wpłynie na wyższą aktywność przeciwnowotworową. Połączenie kilku substancji aktywnych w jednym systemie dostarczania może zapewnić synergizm ich działania. Dodatkowo, zamknięcie substancji czynnych w liposomach wpłynie na trwałość w czasie przechowywania.

Substancjami badanymi przez Panią Ludwikę Piwowarczyk były: kurkumina i jej pochodne, galusan epigallokatechiny, akteozyd i orientyna. Liposomy do badań z substancjami leczniczymi otrzymywano metodami klasycznymi – ekstruzji i homogenizacji. Koniecznym elementem w prowadzeniu tego typu prac są analizy otrzymanych formułacji. Dla badanych liposomów określano wielkość cząstek, potencjał zeta, wskaźnik polidispersji. Do charakteryzowania układów użyto także techniki NMR i EPR. Techniki analityczne zostały dobrze dobrane do tematyki pracy. Rozprawa doktorska ma w tym zakresie aspekt fizyko-chemiczno preformulacyjny, a uzyskane wyniki należy uznać za wartościowe.

Pod względem redakcyjnym rozprawa doktorska Pani lek. wet., mgr anal. med. Ludwiki Piwowarczyk jest broszurą, na którą składa się krótki wstęp, założenia i cel pracy, omówienie opublikowanych wyników badań, 6 prawidłowo sformułowanych wniosków, lista 67 pozycji aktualnego i dobrze dobranego piśmiennictwa, streszczenia (w języku polskim i angielskim), inne formalności, a przede wszystkim kserokopie 4 artykułów, które stanowią rozprawę doktorską. Publikacje te, w tym 2 przeglądowe, są logicznym ciągiem tematycznym. We wszystkich artykułach stanowiących



rozprawę doktorską Doktorantka jest pierwszym autorem, a sumaryczny IF tych prac wynosi 26,352.

Uzyskane wyniki badań zostały już ocenione przez wielu niezależnych ekspertów, dlatego z obowiązku recenzenta chciałbym do dyskusji przedstawić inne, następujące zagadnienia:

- Jakie są klasyfikacje wielkości cząstek w zależności od dziedzin badawczych?
- Szkoda, że nie udało się zwizualizować liposomów (TEM, SEM po wysuszeniu?);
- Do której grupy i generacji można zaliczyć badane liposomy?
- Jaka może być przewidywana trwałość długoterminowa analizowanych liposomów w różnych warunkach przechowywania?
- Jaka jest według Doktorantki przyszłość tego typu formulacji, ze szczególnym uwzględnieniem sposobu wytwarzania i skalowania wielkości serii?
- W jaki sposób zaproponowane rozwiązania mogłyby być docelowo podawane pacjentom?

Podsumowując, uważam że Pani lek. wet., mgr anal. med. Ludwika Piwowarczyk wykonała i zaprezentowała wartościowe wyniki prac badawczych dotyczących nośników liposomalnych z substancjami potencjalnie przeciwnowotworowymi. Zaprezentowane dane wskazują, że Doktorantka zna proces badawczy wymagany do opracowania formulacji wstępnych, potrafi zaplanować i wykonać badania mające na celu określenie wymaganych właściwości i efektów, zinterpretować uzyskane dane doświadczalne oraz opublikować je w uznanych czasopismach naukowych.

Pani lek. wet., mgr anal. med. Ludwika Piwowarczyk okazała się sprawnym eksperymentatorem, który opanował techniki inkorporacji substancji w nośniki, 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 Ludwika Piwowarczyk pt.: „Wykorzystanie nanoformulacji liposomalnych do zwiększenia potencjału przeciwnowotworowego wybranych związków pochodzenia naturalnego” spełnia ustawowe wymagania formalne i merytoryczne stawiane pracom doktorskim i wnioskuje do Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie składam formalny wniosek (w załączeniu) o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej.

prof. dr hab. Krzysztof Cał