



UNIwersytet
OPOLSKI

WYDZIAŁ CHEMII

ul. Oleska 48, 45-052, Opole
tel. 077 452 71 00
fax 077 452 71 01
chemia@uni.opole.pl
www.chemia.uni.opole.pl

Prof. dr hab. inż. Piotr P. Wieczorek
e-mail: Piotr.Wieczorek@uni.opole.pl

Opole, 2015-11-05

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Pana mgr Dawida Lewandowskiego

z tytułu

„Kontrolowane dostarczanie substancji biologicznie czynnych z wykorzystaniem modyfikowanych krzemionek”

Przedmiotem ocenianej rozprawy doktorskiej są zagadnienia związane z badaniami nad możliwością zastosowania hybrydowych materiałów nieorganiczno-organicznych do kontrolowanego transportu i uwalniania substancji biologicznie aktywnych.

Krzemionki mezoporowate znalazły zastosowanie w wielu dziedzinach, w tym jako adsorbenty w chromatografii, sensory oraz w katalizie. Natomiast do kontrolowanego uwalniania leków stosowane są do tej pory materiały organiczne, micelle, liposomy czy nanocząstki polimerowe. Układy te cechuje jednak mała stabilność związana z podatnością na hydrolizę w warunkach ich stosowania. Dlatego też poszukuje się do tego celu nowych, najczęściej nieorganicznych nanocząstek, w tym mezoporowatych krzemionek lub zbudowanych na jej bazie materiałów hybrydowych. Hybrydowe materiały nieorganiczno-organiczne na bazie mezoporowatej krzemionki, umożliwiają również przechowywanie substancji biologicznie czynnych w niezmienionej formie i ich kontrolowane uwalnianie pod wpływem czynników zewnętrznych, takich jak światło, pH, temperatura, enzymy, reakcje redoks czy pole magnetyczne. Kontrolowane uwalnianie zaadsorbowanych w takich materiałach substancji jest możliwe poprzez ich odpowiednią modyfikację polegającą na wprowadzeniu do mezoporowatej krzemionki specyficznych grup funkcyjnych lub większych układów np. cyklodekstryn, zmieniających charakter oddziaływań pomiędzy substancjami adsorbowanymi i zmodyfikowaną powierzchnią krzemionki. Pozwala to utrzymać stały

poziom substancji leczniczych w osoczu w dłuższym okresie czasu i tym samym znacznie zmniejszyć częstość zażywania kolejnych dawek leków. Takie działanie tych materiałów jest możliwe pod warunkiem opracowania metod syntezy efektywnych układów hybrydowych wykazujących zdolność kontrolowanego uwalniania substancji w celach terapeutycznych. Niewiele jest jednak prac dotyczących wykorzystania mezoporowatych krzemionek jako nośników leków w celu ich kontrolowanego uwalniania w organizmie.

Recenzowana rozprawa doktorska Pana mgr. Dawida Lewandowskiego mieści się w tym zakresie i dotyczy opracowania metod otrzymywania pochodnych związków biologicznie aktywnych zawierających podstawniki zdolne do reakcji z grupami funkcyjnymi znajdującymi się na powierzchni krzemionki oraz opracowania metod otrzymywania modyfikowanych związkami biologicznie aktywnymi mezoporowatych krzemionek oraz określenia aktywności biologicznej tak skonstruowanych układów hybrydowych pod kątem kontrolowanego dostarczenia leków.

Oceniana rozprawa nie została napisana w klasycznym układzie pracy doktorskiej i zgodnie z przepisami opublikowanymi w Dz. U. z 2011 r. Nr 84, poz. 455, art. 13, ust. 2 stanowi spójny tematycznie zbiór 5 artykułów opublikowanych w prestiżowych międzynarodowych czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania (IF), i 2 rozdziałów w monografiach, poprzedzony wstępem, krótkim życiorysem, Autoreferatem i spisem osiągnięć naukowych. Autoreferat to jedynie kilkustronicowe syntetyczne omówienie wyników badań zawartych w załączonych publikacjach. W materiałach zamieszczono również oświadczenia współautorów określające ich wkład, rodzaj zadań i zakres prac wykonanych w poszczególnych publikacjach. Przedstawiony w dokumentacji dorobek naukowy zawiera również publikacje, które nie wchodzą w skład rozprawy doktorskiej (1 publikacja w czasopiśmie z listy filadelfijskiej i 2 rozdziały w monografiach) oraz spis komunikatów prezentowanych na konferencjach międzynarodowych i krajowych.

Realizację założonego celu pracy mgr Dawid Lewandowski rozpoczął od badań oceny wpływu różnych modyfikacji powierzchni krzemionki na procesy adsorpcji fizycznej. Do określenia tego wpływu użył dwóch barwników azowych różniących się nieznacznie kształtem i rozmiarem cząsteczki oraz jednego barwnika ftalocyjaninowego wybranych jako związków modelowych. Stwierdził, że kinetyka desorpcji badanych barwników jest kinetyką pierwszego rzędu co świadczy o tym, że barwniki są adsorbowane na powierzchni krzemionki

co opisał w pracy pt. „*Adsorption studies and release of selected dyes from functionalized mesoporous MCM-41 silica*”. Sprawdził również możliwość wykorzystania adsorpcji fizycznej na powierzchni mezoporowatej krzemionki do kontrolowanego dostarczania nadtlenu wodoru jako substancji biologicznie aktywnej (praca zatytułowana „*Adsorption of hydrogen peroxide on functionalized mesoporous silica surfaces*”). Wykorzystał do tego celu dwa rodzaje krzemionki, MSU-H i MCM-41 i stwierdził, że na krzemionce MSU-H można zaadsorbować dwukrotnie więcej nadtlenu wodoru niż na krzemionce MCM-41, co wynika z ponad dwukrotnie większej średnicy porów tej pierwszej.

Ze względu na fakt, iż kowalencyjne związanie związku biologicznie czynnego z powierzchnią nośnika, tak zwana chemisorpcja, daje dużo stabilniejsze połączenia, kolejną część pracy Doktoranta dotyczy tych zagadnień. Zagadnienia związane z chemisorpcją badał na przykładzie kowalencyjnego przyłączenia ryboflawiny (witaminy B₂) do powierzchni krzemionki SBA-15 stosując łącznik izocyjanianopropylowy. Efektywność chemisorpcji określał wykorzystując właściwości fluorescencyjne tak otrzymanego materiału w obecności wybranych kationów organicznych i kationów metali (praca zatytułowana „*Fluorescence properties of riboflavin-functionalized mesoporous silica SBA-15 and riboflavin solutions in presence of different metal and organic cations*”). Następnie proces chemisorpcji wykorzystał do związania z krzemionką dwóch substancji o właściwościach przeciwnowotworowych, pochodnej znanego leku, zydowudyny (3'-azydo-3'-deoksytymidyny) i kwasu galusowego. Następnie zbadał aktywność cytostatyczną otrzymanych materiałów. W celu kowalencyjnego związania pochodnych zydowudyny z powierzchnią krzemionki SBA-15 opracował metodę syntezy jej pochodnych wykorzystując zmodyfikowaną za pomocą alkoholu propargilowego i propargiloaminy krzemionkę, którą połączył z pochodnymi zydowudyny wykorzystując reakcję 1,3-dipolanej cykloaddycji Huisgena. Otrzymane materiały scharakteryzował za pomocą ESI MS, FT-IR oraz ¹H i ¹³C NMR. Związki te osadzał na powierzchni krzemionki indywidualnie i z dodatkiem kwasu foliowego. Otrzymane substancje wykazywały wysoką aktywność cytostatyczną wobec wybranych dwóch linii komórkowych, przy czym wyższą aktywność wykazywały te, które otrzymano z dodatkiem kwasu foliowego (praca „*Immobilization of zidovudine derivatives on the SBA-15 mesoporous silica and evaluation of their cytotoxic activity*”). Natomiast kwas galusowy zaszczeplił na powierzchni tego samego rodzaju krzemionki mezoporowatej (SBA-15) przez łączniki zawierające aminowe atomy azotu. Otrzymane materiały różniły się zawartością kwasu galusowego, co wynikało z różnej

gęstości obsadzenia powierzchni przez cząsteczki łączników. W pracy zatytułowanej „*SBA-15 mesoporous silica modified with gallic acid and evaluation of its cytotoxic activity*” wykazał, że aktywność cytotoksyczna jest wysoka i zależy od wielu czynników. Na aktywność tę wpływa nie tylko stężenie kwasu galusowego, lecz również zawartość łącznika i obecność silanolowych grup powierzchniowych.

Podsumowując Autor stwierdza, że otrzymane materiały posiadały założone właściwości biologiczne i mogą znaleźć zastosowanie w medycynie i chemii analitycznej. Ponadto uzyskane, interesujące wyniki stanowią bazę do dalszych badań nad modyfikacją krzemionek mezoporowatych przydatnych do transportu, przechowywania i uwalniania substancji biologicznie aktywnych.

Nie mam większych zastrzeżeń dotyczących merytorycznej strony publikacji przedstawionych do oceny jako rozprawa doktorska. Prace te zostały bowiem gruntownie ocenione przed opublikowaniem przez odpowiednich recenzentów, tym bardziej że zostały opublikowane w czasopismach o wysokiej renomie.

Na podstawie lektury publikacji wchodzących w skład rozprawy przypuszczam, że Doktorant sprawnie posługuje się językiem angielskim, chociaż nie ustrzegł się wielu błędów i pomyłek. Natomiast jeżeli chodzi o materiały przygotowane w języku polskim (Wstęp, Autoreferat i Podsumowanie), to biorąc pod uwagę fakt, że jest to raptem kilkanaście stron, zawierają wiele błędów stylistycznych i literowych oraz określeń żargonowych, których przykłady są przedstawione poniżej:

str. 5 Jakie to podstawniki są zdolne do reakcji z powierzchnią krzemionki? (pkt.1)

str. 17 w. 5: Autor napisał, że nadtlenek wodoru osadzał na powierzchni krzemionki SBA-15 i MCM-41. Natomiast w publikacji dotyczącej tego zagadnienia podaje, że były to krzemionki MSU-H i MCM- Która zatem informacja jest prawdziwa?

str. 21 w. 3 „...*przy pomocy*...”? Powinno być „*za pomocą*”

str. 23 w. 5 powinno być „*ich wykorzystanie jako nośników leków*”; w. 7: „...*wysokiej powierzchni właściwej*”?

str. 24 Znowu dwa razy „*przy pomocy*” zamiast „*za pomocą*”!!!

Te usterki redakcyjne i drobne błędy nie utrudniają jednak zrozumienia tekstu i nie wpływają na moją dobrą ocenę recenzowanej rozprawy.

Podsumowując chciałbym stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska reprezentuje odpowiedni poziom badań i zawiera wiele elementów nowości naukowej. Zakres badań, zawarte w niej wyniki doświadczalne, sposób interpretacji oraz wnioskowania wskazują, że mgr Dawid Lewandowski wykazał umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych i wniósł istotny wkład w rozwój badań nad zastosowaniem hybrydowych materiałów nieorganiczno-organiczných do kontrolowanego transportu i uwalniania substancji biologicznie aktywnych. Po zapoznaniu się z rozprawą mgra Dawida Lewandowskiego **stwierdzam, że przedstawiona rozprawa spełnia wszelkie wymagania stawiane w *Ustawie o tytule naukowym i stopniach naukowych rozprawom doktorskim* i wnoszę o jej dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

