



Kierownik - prof. dr hab. n. farm. Wiesław Sawicki

Gdańsk, 5 lipca 2023 r.

Ocena pracy doktorskiej mgr. farm. Tomasza Gnatowskiego pt.: „Zastosowanie technologii druku 3D do otrzymywania opatrunków”

Wydział Farmaceutyczny, CM w Bydgoszczy, UMK

Promotor: prof. dr hab. n. farm. Jerzy Krysiński

Personalizacja farmakoterapii i farmakokinetyki populacyjnej to dynamiczna dziedzina medycyny, której celem jest dostosowanie leczenia do indywidualnych wymagań pacjentów. W tym kontekście technologia druku 3D (3DP) odgrywa znaczącą rolę w dostarczaniu personalizowanych form i dawek leków oraz co szczególnie postępowe otwiera dodatkową ścieżkę do terapii skojarzonych.

3DP to metoda polegająca na tworzeniu trójwymiarowych obiektów poprzez nakładanie warstw drukowanych materiałów na podstawie modelu cyfrowego 3.

Mgr Tomasz Gnatowski, farmaceuta, specjalista farmacji przemysłowej w swoich zainteresowaniach naukowych podjął się wykorzystując technologią druku 3 D opracowania metody otrzymywania opatrunku na rany z metronidazolem. Tytuł pracy doktorskiej to „Zastosowanie technologii druku 3D do otrzymywania opatrunków”.

Cel badań, precyzyjnie wyznaczony, został osiągnięty a poziom naukowy tego doktoratu uważam za wysoki.

Doktorat ma formę 191 stronicowej monografii. Wstęp stanowi 38 stron (zaliczam tu też strony 39-42, które mają w nagłówku chyba błędnie - Materiały i metody). Wstęp jest

ciekawy i zawiera bardzo dobrze zestawione na podstawie pozycji piśmiennictwa dane tabelaryczne.

Doceniam umiejętności koncepcyjne, „inżynierskie” Doktoranta, gdzie zadania szczegółowe – eksperymenty zostały logicznie i precyzyjnie zdefiniowane, ułożone (str. 49) i zrealizowane.

Jako technolog postaci leku szczególnie doceniam w przeprowadzonych badaniach naukowych :

- umiejętność przetestowania i wytypowania optymalnego układu pięciu formuacji hydrożelowych na bazie alkoholu poliwinylowego (PVA) do wydrukowania matryc opatrunku, zwłaszcza w aspekcie doboru plastyfikatora np. Macrogolu 400 i Transcutolu P oraz udowodnienia na podstawie badań mikrobiologicznych, że plastyfikatory te zapewniają odpowiednią elastyczność matrycowych nośników i są obojętne dla aktywności metronidazolu wobec *Bacteroides fragilis*;

- zaprojektowanie matryc opatrunków w formie nakładających się pod kątem prostym pasm druku półpłynnych mas z uzyskaniem wysokiej powtarzalności zawartości inkorporowanego metronidazolu ;

- koncepcję możliwości dozowania z opatrunku odpowiedniej ilości metronidazolu do rany poprzez regulację zagęszczania pasm matryc druku 3D. Ten pomysł co prawda w założeniu nie innowacyjny i znany z piśmiennictwa, w konfiguracji formuacji matryc zaproponowanych w doktoracie sprawdził się bardzo dobrze;

- pomysł rozwiązania – zapewnienia szczelności układu celem wyeliminowania wpływu zjawiska tworzenia się na powierzchni hydrożelu szklistej warstwy PVA podczas suszenia. Problem wynikający z przesunięciem temperatury zeszklenia (T_g) w wyniku zmiany stężenia rozpuszczalnika precyzyjnie wyjaśniono w dyskusji na stronie 153;

- podoba mi się, ponieważ nie spodziewałem się że tak to zostanie ujęte, cały etap badań sterylizacji sporządzonych drukiem 3D opatrunków z wyjątkiem końcowym a zwłaszcza sterylizacji radiacyjnej. Ten etap mikrobiologicznych badań wymagał od Doktoranta Tomasza Gnatowskiego posiadania odpowiedniej wiedzy oraz umiejętności naukowej współpracy z naukowcami z warszawskiego Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej oraz Katedry Mikrobiologii CM UMK;

- dyskusję wyników, która jest napisana bardzo poprawnie z wyczerpującym odniesieniem do danych z aktualnego piśmiennictwa.

Drobne niedociągnięcia w doktoracie i prośba o udzielenie odpowiedzi - dyskusji w czasie obrony:

- proszę o bardziej precyzyjne wyjaśnienie celowości wybarwienia hydrożeli z alkoholem poliwinylowym. Czy chodziło wyłącznie o rozdzielanie warstw modelu opatrunku dla poszczególnych etapów wydruku 3D? Czy znane są Autorowi publikacje wykorzystywania barwników w rozwoju technologii farmaceutycznej druku 3D np. przy użyciu światła lasera - druk SLS (*Selective laser sintering* - Selekttywne spiekanie laserowe). Przy tej okazji proszę też o krótkie przybliżenie o innej techniki 3DP opartej na fotopolimeryzacji – tzw. stereolitografii – SLA;

- uważam, że dopasowywanie druku opatrunków do wymiaru i kształtu rany z naukowego punktu widzenia jest bardzo wartościowe. Natomiast nie wydaje się, chociażby z uwagi na czasochłonność procesu, aby mogło mieć większe znaczenie w praktyce klinicznej.

- monografia jest zredagowana rzetelnie, ale bez uszczerbku dla jej merytorycznej jakości mogłaby być napisana bardziej syntetycznie, zwięźle tak maksymalnie całościowo do 100 stron. Tylko przykładowo uważam, że nie muszą być zamieszczane chromatograficzne krzywe kalibracyjne (np. str. 111, 114) a jedynie odpowiadające im równania.

Podoba mi się, że Doktorant nie formułuje wniosków daleko idących, jest w tym stonowany, krytyczny i traktuje badania oraz uzyskane wyniki, jako wstęp do dalszych naukowych działań. Bardzo doceniam umiejętność mgr. Tomasza Gnatowskiego nawiązywania naukowej interdyscyplinarnej współpracy a także to, jak bardzo docenia uzyskaną wszelką pomoc i wsparcie. Recenzjowałem już wiele doktoratów, ale w żadnym z nich tekst podziękowań nie zajmował jednej wypełnionej strony (str. 2).

Jestem też przekonany, że wysoka jakość i uzyskane wyniki opiniowanego doktoratu to także zasługa dużego doświadczenia, rzetelności, odpowiedzialności i opieki Promotora prof. Jerzego Krysińskiego.

Przykładowe niedociągnięcia.

- brak w wykazie skrótów oznaczenia STL (str. 151);
- koniecznie w Materiałach i metodach przy metronidazolu powinna być podana seria tej substancji leczniczej. Jakiej wody używano w badaniach? Nie powinno się używać określenia woda destylowana (str. 64);
- Str. 59 – parametry procesu. Brak konsekwencji w zapisie - najpierw z małej litery, następnie z dużej;
- w Tab. 21. Jest brak numeru formułacji 56 i 60;
- str. 149 jest napisane – rozdziałem faz. To błąd powinno się zdecydowanie używać określenia – **rozdzieleniem** faz.

Piśmiennictwo str. 42 jest – zespołu Trindade a spisie piśmiennictwa poz. 113 jest Trindade LCT oraz na str. 158 jest Moor i Wilkins a w spisie piśmiennictwa po. 145 jest Moore. Brak konsekwencji w zapisie piśmiennictwa np. w pozycji 66 i 69 są tylko strony początkowe ?

Konkluzja. Pracę doktorską mgr. farm. Tomasza Gnatowskiego oceniam wysoko. Przedstawia ona dobrą znajomość wiedzy i śmiałe, perspektywiczne rozwiązania w farmaceutycznej technice druku 3D. Praca doktorska w pełni odpowiada warunkom stawianym na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne. Doktorat stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, a Autor wykazał umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych. W związku z powyższym zwracam się do Szanownej Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne CM w Bydgoszczy UMK z wnioskiem o dopuszczenie Pana mgr. farm. Tomasza Gnatowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto uważam, że ta praca doktorska zasługuje na wyróżnienie. Stąd też dołączam do recenzji wymagany wniosek z uzasadnieniem.

Katedra i Zakład Chemii Fizycznej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a
80-210 Gdańsk
prof. dr hab. n. farm. Wiesław Sawicki

Kierownik

