



UNIwersytet
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy



Prof. dr hab. Michał Piotr Marszałł

KATEDRA CHEMII LEKÓW
ul. Dr Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz,
tel. +48 52 585 35 32, fax. +48 52 585 35 29
e-mail: mmars@cm.umk.pl

Bydgoszcz, dn. 22.11.2023 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Izabeli Domańskiej

„Sterylizacja radiacyjna implantacyjnych postaci leków przeciwnowotworowych”

wykonanej pod kierunkiem promotorów:

prof. dr hab. inż. Marcina Sobczaka,

oraz dr hab. inż. Krystyny Cieśli

w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej i Biomateriałów

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Od pomysłu zastosowania nośników leków mających na celu przede wszystkim poprawę biodostępności a następnie dystrybucji substancji czynnej minęło już wiele dekad. Jednym z wielu przyczyn szukania optymalnych systemów dostarczania substancji leczniczej jest umożliwienie stosowania leków słabo rozpuszczalnych w wodzie oraz możliwość terapii celowanej aby ograniczyć działanie ogólnoustrojowe leków np. cytostatyków. Do głównych wymagań takich nośników można zaliczyć nietoksyczność, brak immunogenności, biokompatybilność oraz w przypadku konieczności możliwość uzyskania jałowego i stabilnego układu lek-nośnik. Powyższy problem wpisuje się w badania zrealizowane w ramach rozprawy doktorskiej Pani mgr Izabeli Domańskiej z Katedry i Zakładu Chemii Farmaceutycznej i Biomateriałów, Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 35 stron i obejmuje wstęp do dodatkowo dołączonych czterech publikacji (w tym jednej przeglądowej). Na końcu zostały dołączone oświadczenia współautorów o wkładzie w wybrane publikacje w cyklu. Wstęp poprzedzony jest informacją o źródle finansowania badań, aktywności naukowej doktorantki oraz

wykazem skrótów. We wprowadzeniu został przedstawiony przedmiot badań, następnie założenia i cele rozprawy. Głównym celem jest opracowanie i synteza polimerowych nośników paklitakselu oraz badanie ich stabilności pod kątem promieniowania jonizującego. Etapy badań zostały przedstawione na str 22 w sześciu punktach i konsekwentnie zostały realizowane w ramach pracy doktorskiej. Wstęp nie jest obszerny, ale w zupełności wystarczający aby zapoznać się z problematyką badań objętych przedstawioną rozprawą doktorską.

Cykl publikacji otwiera praca przeglądowa w czasopiśmie *International Journal of Pharmaceutics* (2020), która podsumowuje przegląd literatury dotyczący stosowanych technik sterylizacyjnych oraz ich wpływu na właściwości fizyczne, chemiczne i strukturę polimerów jako potencjalnych nośników substancji czynnych. W publikacji podkreślony został fakt zaleceń Farmakopei Europejskiej, zgodnie z którymi należy zastosować odpowiednią dawkę promieniowania aby uzyskać optymalny poziom zapewnienia sterylności. Autorka do ww. wskazań podeszła dość ostrożnie mając na uwadze możliwość zachodzenia przemian chemicznych w okresie nie tylko podczas napromieniowania ale również wystąpienia efektu post-radiacyjnego – w późniejszym okresie. Mimo licznych prac w powyższej tematyce, ważnym spostrzeżeniem autorki jest fakt ubogiej literatury dotyczącej opisu wpływu promieniowania jonizującego na polimerowe systemy dostarczające substancję leczniczą w postaci mikro- lub nanocząstek o kontrolowanym uwalnianiu paklitakselu.

Realizacja pierwszego etapu badań została opisana w czasopiśmie *Molecules* (2022). Doktorantka przeprowadziła optymalizację syntezy matryc polimerowych z zastosowaniem biozgodnego metaloorganicznego bizmutu jako katalizatora. Otrzymane cztery matryce (PCL, PLA, PLACL oraz PCLGA) poddała analizie strukturalnej, fizykochemicznej i termicznej. Poddała je również badaniom toksyczności, które wykluczyły ich cyto- i genotoksyczność. Powyższe polimery stały się podstawą do dalszych badań opisanych w czasopiśmie *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (2023). Uzyskane w toku badań matryce posłużyły do projektowania systemu terapeutycznego o kontrolowanym uwalnianiu paklitakselu. Z uwagi na uzyskanie sferycznych cząstek (zawierających lek z nośnikiem polimerowym) o średnicy 170-250 nm konieczne było zastosowanie alternatywnych metod sterylizacji w stosunku do filtracji. Dlatego porównano wpływ procesu radiacji z wykorzystaniem promieniowania gamma i elektronowego. Ten etap badań jest bardzo ciekawy i bogaty w zastosowaniu szeregu technik i metod analizy instrumentalnej pozwalających na względne porównanie wcześniej wyselekcjonowanych polimerów. Po lekturze tej części pracy nasuwają się pytania:

- analizując Publikację nr 3, fig 8 i 11, czy relatywnie największe zmiany wartości średniej masy molowej dla polimeru PCLGA bez oraz poddanemu procesowi radiacji fotonami gamma mają wpływ na uwalnianie substancji leczniczej (PTX)? oraz czy ten fakt eliminuje ten polimer jako przyszły nośnik leków?

- proszę o wyjaśnienie co oznacza zwrot „anomalne uwalnianie substancji leczniczej” (str 27) w związku zastosowanym modelem

W publikacji nr 4, (*Applied Sciences*, 2023) doktorantka przebadła nowo opracowany system terapeutyczny z PTX bazujący na kopolimerze PLGA. Analogicznie jak to miało miejsce we wcześniejszych badaniach, zoptymalizowała jego syntezę oraz w pełni scharakteryzowała strukturę i poddała go badaniom fizykochemicznym oraz wpływowi promieniowania jonizującego. Wnioski z przeprowadzonych badań opisała w 17 punktach, które w pełni zaspakajają oczekiwania recenzenta.

Jednak aby doprecyzować proszę o ustosunkowanie się do poniższych uwag/pytań:

- pkt 14 wniosku – analiza HPLC nie wykazała obecności substancji rozkładu PTX. Analiza chromatograficzna została przeprowadzona przy $\lambda=229$ nm. Ponieważ monografia farmakopealna PTX wskazuje na możliwość występowania 18 zanieczyszczeń PTX, czy w analizie HPLC zastosowano detektor z matrycą diodową umożliwiającą analizę w szerokim zakresie UV-VIS lub czy w literaturze są informacje co do potencjalnych produktów rozpadu ww. warunkach?

- podsumowując pkt 11, można powiedzieć, że każdy z przebadanych nośników spełnia kryteria w badaniach in vitro postawione na początku badań. Czy są przesłanki aby część z nich zostały odrzucone w przyszłych badaniach in vivo?

Reasumując osiągnięcie, przede wszystkim doktorantce udało się wytworzyć i scharakteryzować systemy dostarczania dla paklitakselu oparte na różnych polimerach. Otrzymane systemy poddane promieniowaniu radiacyjnemu gwarantują porównywalną stabilność fizykochemiczną oraz profil uwalniania substancji czynnej. Należy zwrócić uwagę, że rozprawa doktorska jest cyklem czterech publikacji o łącznym współczynniku IF ponad 18 punktów, w których mgr Izabela Domańska jest pierwszą autorką. Oświadczenia współautorów prac włączonych do rozprawy podkreślają duży wkład doktorantki w ich powstanie. Dorobek naukowy autorki obejmuje również dwie prace naukowe nie włączone do rozprawy doktorskiej oraz cztery aktywne uczestnictwa w konferencjach i sympozjach naukowych. Ponadto studia,

doktorantka realizowała w ramach projektu Interdyscyplinarne Studia Doktoranckie „RadFarm” realizowanego w konsorcjum czterech jednostek krajowych. Ten interdyscyplinarny program naukowy w zakresie Radiofarmaceutyków dla ukierunkowanej molekularnie diagnostyki i terapii medycznej dał możliwość rozwinięcia badań w zakresie technologii badań nad polimerowymi systemami transportu leków.

W mojej ocenie praca doktorska mgr Izabeli Domańskiej spełnia wymagania stawiane przez obowiązujące przepisy i tym samym wnoszę o dopuszczenie do dalszych etapów przewodu doktorskiego celem uzyskania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Biorąc pod uwagę dużą wartość merytoryczną pracy oraz wysoką ocenę badań zrealizowanych w ramach pracy doktorskiej, potwierdzonych publikacją wyników w czterech międzynarodowych czasopismach wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pani mgr Izabeli Domańskiej.