

prof. dr hab. n. farm. Paweł B. Szymański

Łódź, 17.11.2023

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Izabeli Domańskiej
pt. „Sterylizacja radiacyjna implantacyjnych postaci leków przeciwnowotworowych”

Praca doktorska Pani mgr Izabeli Domańskiej została wykonana w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej i Biomateriałów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Promotorem pracy jest prof. dr hab. inż. Marcin Sobczak, a promotorem pomocniczym dr hab. inż. Krystyna Cieśla, Prof. Instytutu. Podstawowym celem przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej było określenie wpływu promieniowania jonizującego w odniesieniu do możliwości sterylizacji nowych systemów terapeutycznych o kontrolowanym uwalnianiu zawierających substancję przeciwnowotworową. Praca doktorska była finansowana w ramach uczestnictwa w projekcie Interdyscyplinarnych Studiów Doktoranckich „RadFarm” realizowanego w konsorcjum czterech jednostek: Narodowego Centrum Badań Jądrowych w Otwocku, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Uniwersytetu Warszawskiego, Instytutu Chemii i Techniki Jądrowej w Warszawie. Tytuł projektu: Radiofarmaceutyki dla ukierunkowanej molekularnie diagnostyki i terapii medycznej (POWR.03.02.00-00-1009/17-00). Projekt był współfinansowany ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój 2014-2020. Ponadto Doktorantka była kierownikiem projektu „Badanie wpływu procesu sterylizacji radiacyjnej na nowe biodegradowalne systemy terapeutyczne zawierające paklitaksel”, Projekt Młodego Badacza nr FW231/1/F/MBS/N/21, Warszawski Uniwersytet Medyczny.

Obecnie nowoczesne preparaty coraz częściej opierają się nie na nowej substancji leczniczej, a na nowej formulacji. To właśnie formulacja jako innowacyjny element leku warunkuje dostarczenie substancji leczniczej w miejsce działania. O ile wdrożenie nowej substancji API jest kosztochłonne i wymaga wielu lat badań to techniki i nośniki leków w ustroju stosunkowo łatwo jest wdrożyć w przemyśle farmaceutycznym i kosmetycznym. Jednym z rozwiązań, które możemy zaliczyć do tego typu technik są systemy terapeutyczne o kontrolowanym uwalnianiu substancji leczniczej. W tym obszarze najciekawszym rozwiązaniem są nanocząstki otrzymywane z biodegradowalnych i biokompatybilnych poliestrów alifatycznych. Mają one wiele zalet pod względem zarówno metabolizmu jak i samego transportu w ludzkim organizmie. Bardzo często tego typu układy wykorzystywane są do transportu leków przeciwnowotworowych. Poprawia to wtedy nie tylko biodystrybucję

Wydział Farmaceutyczny
Zakład Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1
tel. (042) 677 92 90
e-mail: pawel.szymanski@umed.lodz.pl
www.umed.pl

substancji leczniczej ale również bardzo często zmniejsza to toksyczność substancji czego przykładem są innego rodzaju nanocząsteczki – liposomy i ich połączenia z cytostatykami. Ze względu na konieczność podawania cytostatyków w formie iniekcji bardzo ważnym elementem jest jałowość/sterylność preparatu. W farmacji od lat stosuje się różne metody sterylizacji. Niemniej jednak wydaje się, że niedocenianą techniką jest sterylizacja promieniowaniem jonizującym. Jest ono powszechnie wykorzystywane nie tylko w gałęziach przemysłu związanych z medycyną i farmacją ale również w przemyśle spożywczym. Tym samym każda praca i badania w zakresie nowoczesnych systemów dostarczania leków jak i sterylizacji radiacyjnej ma ogromne znaczenie dla rozwoju nauki.

Recenzowana praca doktorska Pani mgr Izabeli Domańskiej ma układ spójnego tematycznie zbioru czterech publikacji naukowych (jednej przeglądowej i trzech oryginalnych), w których Doktoranta jest pierwszym autorem. Oświadczenia współautorów publikacji wskazujące na przeważający udział Doktorantki w pracy badawczej jak i przygotowaniu manuskryptów załączone są na końcu dysertacji. Cykl dorobku naukowego będącego podstawą rozprawy doktorskiej złożonego w związku z ubieganiem się o nadanie stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne charakteryzuje się łączną wartością współczynnika oddziaływania IF wynoszącym 18,175 oraz posiadającymi łącznie 410 punktów MEiN. Załączone publikacje poprzedza autoreferat obejmujący 34 strony maszynopisu.

Autoreferat ma postać klasycznej formy dysertacji w formie monografii. Na pierwszych stronach Doktoranta przedstawia swoje wykształcenie oraz dorobek naukowy. Wskazuje on na duże zaangażowanie Doktorantki w pracę naukową i dużą aktywność pod kątem upubliczniania swoich wyników co w okresie „covidowym” i post-covidowym: zasługuje na duże uznanie. Następnie Doktorantka zamieściła wykaz skrótów, streszczenia oraz wykaz z dorobkiem naukowym związanym z rozprawą doktorską oraz zasadniczą część autoreferatu. Na kolejnych stronach we wprowadzeniu opisane zostały zagadnienia związane z prowadzonymi badaniami czyli opisany został paklitaksel, poliestrowe nośniki substancji API oraz proces sterylizacji produktów leczniczych. Mimo tego, że są to informacje które można uzyskać z publikacji naukowych to taka forma opracowania prosi się o rozszerzenie. Zwłaszcza pod kątem dydaktycznym sugerowałbym przygotować polskie opracowanie/ skrypt w tym obszarze aby móc go przekazać studentom farmacji.

Kolejna część autoreferatu przedstawia „Założenia i cel pracy” oraz „Etapy realizacji pracy doktorskiej”, które zajmują 1 stronę maszynopisu. Sam cel pracy został podzielony na 3 mniejsze czyli: Opracowanie oraz optymalizacja metody syntezy matryc, Otrzymanie systemów terapeutycznych zawierających substancję przeciwnowotworową oraz Napromieniowanie



otrzymanych DDS-ów oraz zbadanie wpływu promieniowania jonizującego na otrzymane układy. Natomiast same etapy uszczegóławiają i doprecyzowują powyższe punkty. W tym zakresie zastanawiające jest czy było to konieczne dzielić to na dwa rozdziały. Zdaniem recenzenta mogłoby to być połączone w jeden rozdział. Sam cel pracy został natomiast sformułowany logicznie jak i jego poszczególne etapy. Natomiast tematyka chociaż znana od dziesięcioleci to w zakresie sterylizowania produktów leczniczych nadal stanowi wyzwanie co tylko potwierdza zasadność prowadzonych badań.

W rozdziale autoreferatu zatytułowanym wyniki własne i dyskusja oraz wnioski końcowe Doktorantka przedstawiła pokrótce treści zawarte w publikacji przeglądowej jak i w publikacjach oryginalnych. Doktorantka przedstawiła syntezę poliestrowych systemów terapeutycznych o kontrolowanym uwalnianiu z połączeniem paklitakselu (w sumie otrzymała 5 różnych polimerów). Następnie poddała je sterylizacji przy użyciu promieniowania jonizującego z zastosowaniem dawki sterylizacyjnej (25 kGy) oraz dwóch rodzajów promieniowania jonizującego (promieniowanie γ i promieniowanie wykorzystujące szybkie elektrony). W celu oceny wpływu promieniowania jonizującego Doktorantka wykorzystała szereg technik instrumentalnych i nie tylko, takich jak: spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego, chromatografia żelowa, spektrometryczna metoda laserowej jonizacji/desorpcji próbki, analiza termiczna z wykorzystaniem termogravimetrii, skaningowa mikroskopia elektronowa oraz różnicowej kalorymetrii skaningowej. Tym samym należy podkreślić zdolność do zaznajomienia się i posługiwania tak szerokim zakresem metod analitycznych przez Panią magister. Ważnym elementem badań było wykonanie doświadczeń cyto- i genotoksyczności co potwierdza szerokie spojrzenia Doktorantki na zagrożenia wynikające z poszukiwania nowych rozwiązań w systemach terapeutycznych.

Podsumowując badania syntetyczne i biologiczne, prowadzone w ramach przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej można stwierdzić, że są one przykładem doskonałego planowania doświadczeń. Warto docenić umiejętności Doktorantki – do wykonania badań musiała ona poznać szereg technik badawczych, które nie dość, że rzadko są wykorzystywane to w zakresie szkolnictwa wyższego nie są wcale omawiane. Podkreśla to multidyscyplinarność prowadzonych badań, a Panią magister stawia w czołówce pracowników naukowych o wszechstronnych uzdolnieniach i umiejętnościach. Prowadzone badania są przykładem rozwoju nauk farmaceutycznych w dwóch zasadniczych kierunkach. Z jednej strony należy podkreślić wkład osiągnięć Pani Magister w rozwój nośników dostarczania leków do ustroju. Dzięki czemu znane substancje lecznicze mogą być skuteczniej dostarczane do celów biologicznych. Natomiast z drugiej strony Pani Magister bada możliwość wykorzystania promieniowania jonizującego do sterylizacji produktów leczniczych. Mimo, że promieniowanie to wykorzystywane jest z powodzeniem w sterylizacji wyrobów medycznych i produktów

spożywczych to w przypadku leków jest jeszcze wiele do zrobienia. Odnosząc się natomiast do samej dysertacji to można jednoznacznie stwierdzić, że Doktorantka wykazała się dużą umiejętnością prowadzenia badań przy współudziale wielu ośrodków naukowych, co powinno być wzorem do naśladowania przez innych doktorantów. Plan samych badań był przemyślany i klarowny. Badania zostały przeprowadzone zgodnie z założeniami, wnioski zostały wyciągnięte prawidłowo. Dorobek naukowy potwierdza umiejętność przygotowywania publikacji o międzynarodowym zasięgu, a autoreferat wskazuje na umiejętność używania profesjonalnego słownictwa i formułowania wniosków w języku ojczystym. Można zatem stwierdzić, że badania te mają znaczące wartości poznawcze wskazujące na konieczność rozwoju nauk farmaceutycznych w kierunku rozwoju systemów dostarczania leków jak i sterylizacji radiacyjnej.

Z pozycji recenzenta oceniam, że recenzowana praca Doktorska przygotowana jest bardzo dobrze pod względem merytorycznym i nie zauważyłem również uchybień edytorskich. Podejmując jednak głos w dyskusji prosiłbym Doktorantkę ustosunkowanie się do kilku zagadnień:

- W trakcie sterylizacji promieniowaniem jonizującym mogą tworzyć się wolne rodniki. Czy takie badania były wykonywane, a jeśli tak to jakie były ich wyniki?
- Dlaczego nie wykonywano sterylizacji w innych dawkach promieniowania jonizującego skoro wymagania Farmakopei to tylko zalecenia? Może niższa dawka byłaby równie skuteczna, a procesy rozrywania łańcuchów byłby mniejsze.
- Czy były prowadzone badania sterylizacji radiacyjnej samej substancji API?
- Czy analizowana była struktura paklitakselu i jego stężenie po sterylizacji całego układu PTX?

Podsumowując ocenę rozprawy doktorskiej, należy szczególnie zwrócić uwagę na jej nowatorski charakter, zakres prowadzonych badań i analiz, umiejętność formułowania wniosków przez doktorantkę i dyskusji należy jednoznacznie stwierdzić, iż oceniana rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone w spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2022 r., poz. 574) i tym samym wnoszę do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Izabeli Domańskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Natomiast ze względu na to, że praca w całości została opublikowana w czterech czasopismach o znaczącym współczynniku oddziaływania IF oraz biorąc pod uwagę podjęcie niezwykle istotnych zagadnień związanych ze sterylizacją produktów leczniczych i osiągnięciu wyników o znaczącej wartości poznawczej wnioskuję do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr Izabeli Domańskiej.