



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku

ul. Grunwaldzka 6,  
60-780 Poznań

tel. 061 854 66 55

fax. 061 854 66 66

e-mail: [farmstos@ump.edu.pl](mailto:farmstos@ump.edu.pl)

dr hab. n. farm. Tomasz Osmałek

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr. farm. Adriana Szewczyka pt.

WYKORZYSTANIE MEZOPOROWATYCH MATERIAŁÓW KRZEMIONKOWYCH W BADANIACH  
PREFORMULACYJNYCH NAD STAŁYM NOŚNIKIEM SUBSTANCJI PRZECIWBAKTERYJNEJ

Głównym zadaniem, a zarazem olbrzymim wyzwaniem, jakie stawia się technologii farmaceutycznej jest dostarczenie substancji leczniczej do określonego miejsca w organizmie, a następnie uwolnienie jej w sposób kontrolowany i powtarzalny, zapewniający skuteczną oraz bezpieczną terapię. Doktorant wybierając kierunek badań zrealizowanych w ramach recenzowanej rozprawy doktorskiej podjął się ambitnego zadania, jakim było opracowanie składu, otrzymanie oraz ocena właściwości nośników dla substancji leczniczych przeznaczonych do podania bezpośrednio do tkanki kostnej, o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu infekcji bakteryjnych. Dodatkowo profil docelowy otrzymanych formułacji uwzględniał ich rolę w inicjowaniu i wspomaganiu odbudowy struktur kostnych po zakończonej terapii.

Od momentu wprowadzenia penicyliny w latach czterdziestych XX wieku skuteczność leczenia stanów zapalnych kości i szpiku wywołanych infekcjami bakteryjnymi znacznie wzrosła, przyczyniając się do wyraźnego spadku śmiertelności, będącej zazwyczaj efektem powikłań po ingerencji chirurgicznej. Obecnie pomimo nowych metod walki z drobnoustrojami chorobotwórczymi, leczenie infekcji tkanki kostnej nadal pozostaje zagadnieniem niezwykle trudnym, przede wszystkim ze względu na niewystarczającą penetrację leków po podaniu dożylnym, domięśniowym lub doustnym. Istotne jest również wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie terapii, która niekiedy może trwać nawet 8 – 10 tygodni. Uwzględniając fakt, że w większości przypadków leczenie zakażeń tkanki kostnej i szpiku wymaga zabiegu chirurgicznego, rozwiązanie zaproponowane przez Doktoranta, polegające na bezpośrednim wprowadzeniu antybiotyków w rejon miejsca objętego stanem zapalnym oraz wykorzystanie w tym celu odpowiednio zaprojektowanych biozgodnych nośników, zapewniających przedłużone uwalnianie, to podejście bardzo nowatorskie. Nie ulega wątpliwości, że wnioski płynące z wykonanych prac, mających charakter badań podstawowych oraz preformulacyjnych,

stanowią źródło niezwykle cennych informacji i dadzą podstawy do dalszego rozwoju i optymalizacji procesu wytwarzania peletek na bazie materiałów krzemionkowych, czego potencjalnym efektem może być wprowadzenie finalnego produktu do lecznictwa.

Podstawą przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej jest zbiór pięciu publikacji oryginalnych o łącznej punktacji Impact Factor = 19,635 oraz punktacji MNiSW = 475,000. Na uznanie zasługuje fakt, że wszystkie wspomniane publikacje znajdują się na liście *Journal Citation Reports*, oraz że Doktorant w czterech występuje jako pierwszy, a w jednej jako drugi autor. Z oświadczenia przedstawionego przez Doktoranta wynika, że jego wkład we wspomniane prace był znaczący i w większości z nich pełnił rolę głównego badacza, opracowującego koncepcję oraz odpowiedzialnego zarówno za część technologiczną, związaną z otrzymywaniem materiałów krzemionkowych i wytwarzaniem peletek, jak również ocenę ich właściwości fizykochemicznych i parametrów farmaceutycznych. Warto podkreślić, że prace były realizowane w ramach czterech grantów i finansowane zarówno z funduszy krajowych, jak i środków europejskich. Ponadto na szczególne uznanie zasługuje fakt, że jedna z opracowanych formułacji, zawierająca materiał krzemionkowy MCM oraz doksycyklinę, ze względu na innowacyjny skład oraz potencjał aplikacyjny stała się przedmiotem zgłoszenia patentowego.

Zasadność podjęcia badań oraz założone cele w przekonujący sposób zostały przedstawione we wstępie pracy. Doktorant w sposób zwięzły wprowadził czytelnika w tematykę związaną z etiologią, rodzajami oraz sposobami leczenia infekcji tkanki kostnej, zwracając uwagę na trudności i wyzwania, jakie im towarzyszą. Przedstawił również szereg niewątpliwych korzyści, jakie mogą wynikać z wprowadzania substancji leczniczych związanych z nośnikami stałymi, bezpośrednio do miejsca objętego infekcją. Analizując cykl przedstawionych publikacji można zauważyć, wyraźną konsekwencję w realizacji założonego celu. Doktorant zaczął od wstępnych badań, których efektem było otrzymanie i charakterystyka materiałów mezoporowatych oraz próby adsorpcji substancji aktywnych. Następnie opracował składy i otrzymał peletki, które scharakteryzował w zakresie dostępności farmaceutycznej, aktywności przeciwdrobnoustrojowej, potencjału mineralizacyjnego oraz cytotoksyczności.

Warto podkreślić, że Doktorant realizując poszczególne etapy pracy doktorskiej korzystał z szerokiego spektrum metod analitycznych, takich jak spektroskopia w podczerwieni, dyfrakcja promieniowania rentgenowskiego, skaningowa oraz transmisyjna mikroskopia elektronowa, różnicowa kalorymetria skaningowa, termograwimetria. Z pewnością wymagało to odpowiedniego przygotowania i zaznajomienia się z wyżej wymienionymi technikami, co

znalazło odzwierciedlenie w obszernych i prawidłowo sformułowanych wnioskach oraz dyskusji. Odnosząc się do części doświadczalnej pracy chciałbym również zauważyć, że aspekty takie jak syntetyczny i przejrzysty sposób przedstawienia prowadzonych eksperymentów, jak i umiejętność krytycznego ustosunkowania się do uzyskanych wyników oraz stosowanych metod badawczych, niewątpliwie świadczą o dużej znajomości poruszanej tematyki i osiągnięciu przez Doktoranta dojrzałości naukowej.

Uwzględniając fakt, że przedstawione wyniki zostały już opublikowane, co wiązało się z koniecznością uzyskania pozytywnych opinii grona recenzentów, chciałbym jedynie zasugerować ewentualną konieczność doprecyzowania i wyjaśnienia pewnych kwestii, które nasunęły mi się w trakcie zapoznawania się z przedstawionym materiałem. Zaznaczam jednocześnie, że poruszone aspekty w żaden sposób nie podważają wartości merytorycznej pracy oraz mojej bardzo pozytywnej oceny.

Jedną z kwestii, którą z pewnością należałoby uwzględnić rozważając potencjalne zastosowanie opisanych formułacji w lecznictwie, jest obecność pozostałości rozpuszczalników lotnych po zakończonym procesie wytwarzania. Szczególną uwagę należy zwrócić na etap modyfikacji powierzchni materiału SBA-15, który odbywa się w środowisku bezwodnego toluenu. Odnosząc się do przewodnika ICH Q3C warto pamiętać, że toluen jest wymieniany jako rozpuszczalnik z grupy 2, którego obecności w formułacjach farmaceutycznych należy unikać ze względu na potwierdzoną toksyczność. Co prawda, ostatnim etapem prowadzonych badań była ocena cytotoksyczności, która w warunkach *in vitro* potwierdziła cytokompatybilność względem ludzkich osteoblastów, uważam jednak, że ocena pozostałości toluenu mogłaby, jeżeli nie powinna, stanowić uzupełnienie badań, mając na uwadze potencjalne wdrożenie. Stąd pytanie, czy tego typu analiza była brana pod uwagę?

Kolejne zagadnienie, które chciałbym poruszyć jest związane z zastosowaniem peletek jako nośników cefazoliny i doksycykliny. Zgodnie z założeniami mają one być wprowadzone do tkanki kostnej i potencjalnie pełnić rolę implantów. Doktorant słusznie stwierdził, że w tym przypadku zawartość stosowanych substancji pomocniczych powinna zostać maksymalnie ograniczona, przy jednoczesnym założeniu, że muszą one występować w ilościach warunkujących prawidłowy przebieg procesu peletyzacji. W związku z powyższym nasuwa się pytanie czy w literaturze są dostępne informacje na temat obecności takich substancji jak celuloza mikrokryształiczna, etyloceluloza lub polidimetylosiloksan w implantach kostnych oraz zakładając, że w procesie regeneracji będą one trwale wbudowywane w strukturę kości, jaki może być ich potencjalny wpływ na wytrzymałość lub elastyczność odtworzonej tkanki?

Chciałbym również odnieść się do badań dostępności farmaceutycznej oraz oceny potencjału mineralizacyjnego. Jak słusznie Doktorant zauważył, z dużym prawdopodobieństwem można spodziewać się, że proces uwalniania substancji aktywnych w warunkach *in vitro* zachodzi szybciej niż po umieszczeniu peletek w miejscu docelowym. Główną tego przyczyną jest brak warunków *sink* w tkance kostnej. Z drugiej strony należy uwzględnić, że *in vivo* proces mineralizacji i rozprzestrzeniania się hydroksyapatytu na całej powierzchni peletek może w pewnym zakresie upośledzać uwalnianie leków. Stąd pytanie, czy takie ryzyko było przedmiotem rozważań przy powstawaniu koncepcji nośników bifunkcyjnych?

Ostatnią kwestią, która według mnie wymaga komentarza jest konieczność wyjąławienia peletek przed wprowadzeniem do miejsca docelowego. Czy Doktorant brał pod uwagę ewentualny negatywny wpływ czynników wykorzystywanych w procesie sterylizacji na trwałość składników formulacji oraz jaką metodę możnaby zaproponować jako najodpowiedniejszą?

Podsumowując chciałbym zwrócić uwagę na to, że na uznanie zasługuje nie tylko przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska, ale również dotychczasowa aktywność naukowa Doktoranta. Po zapoznaniu się z wykazem osiągnięć w pracy naukowo – badawczej, stwierdzam, że jest to dorobek wyróżniający się. W dniu przygotowania zestawienia obejmował 19 publikacji naukowych o łącznej punktacji IF ok. 60,0. Wskazuje to na bardzo dużą aktywność naukową Doktoranta, a sądząc po tematyce przedstawionych prac, można dostrzec konsekwencję w poszerzaniu wiedzy, zdobywaniu doświadczeń i budowaniu warsztatu związanego z farmaceutycznymi i biomedycznymi zastosowaniami materiałów na bazie krzemionki.

Uważam, że Doktorant w pełni zrealizował założony plan badań, a uzyskane wyniki zawierają wyraźne elementy nowości. Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że recenzowana praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, zgodnie z obowiązującą Ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym, w związku z tym wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pana mgr. farm. Adriana Szewczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zwracam się również z wnioskiem do Wysokiej Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.



dr hab. n. farm. Tomasz Osmałek

Poznań, 13/08/2021

Tomasz Osmatek

.....  
*Imię i nazwisko recenzenta*

dr hab. farm., adiunkt

.....  
*Tytuł/stopień naukowy/stanowisko recenzenta*

Imię i nazwisko doktoranta:.....Adrian Szewczyk.....

Tytuł pracy doktorskiej: **WYKORZYSTANIE MEZOPOROWATYCH MATERIAŁÓW KRZEMIONKOWYCH W BADANIACH  
PREFORMULACYJNYCH NAD STAŁYM NOŚNIKIEM SUBSTANCJI PRZECIWBAKTERYJNEJ**

#### WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Niniejszy zwracam się z wnioskiem do Rady Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie przedmiotowej rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie:

Doktorant podjął się niezwykle ambitnego zadania, jakim jest opracowanie innowacyjnych systemów dostarczania substancji aktywnych do tkanki kostnej, alternatywnych dla dotychczas stosowanych dróg podania tj. dożylną i doustną. Ponadto podjął się próby nadania nośnikom potencjału mineralizacyjnego wspomagającego odbudowę tkanki kostnej. Dwufunkcyjność otrzymanych formułacji stanowi podejście nowatorskie. Przeprowadzone badania oraz wynikające z nich wnioski są odpowiedzią na rosnącą potrzebę skuteczniejszej, bezpieczniejszej i bardziej precyzyjnej terapii zakażeń bakteryjnych szpiku kostnego i kości, nie tylko w odniesieniu do infekcji bakteryjnych, ale również pochodzenia grzybiczego lub wirusowego. Ponadto o wysokiej jakości prezentowanych wyników świadczy fakt, że zostały one opublikowane przez Doktoranta w renomowanych czasopismach o znaczącym sumarycznym współczynniku oddziaływania IF.

Poznań, 13/08/2021.....  
*Miejsce, data. Czytelny podpis*

*Tomasz Osmatek*