

Prof. dr hab. Przemysław Dorożyński
Katedra i Zakład Technologii Leków
i Biotechnologii Farmaceutycznej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

ul. Banacha 1
02-097 Warszawa

Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

ul. Medyczna 9
30-688 Kraków

Recenzja pracy doktorskiej p. mgr farm. Adrianny Skwiry pt. "Biokompatybilne nośniki substancji leczniczych do tkanki kostnej na bazie mezoporowatych materiałów krzemionkowych"

Przedstawiona do recenzji praca autorstwa mgr farm. Adrianny Skwiry została wykonana w Katedrze Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz w Zakładzie Enzymologii i Onkologii Molekularnej, Instytutu Biotechnologii Medycznej i Onkologii Doświadczalnej, Międzyuczelnianego Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Gdańskiego i Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pod opieką promotorów prof. dr hab. n. farm. Magdaleny Prokopowicz oraz dr hab. Rafała Sądeja prof. GUMed.

1. Ogólna charakterystyka pracy doktorskiej

Praca doktorska mgr farm. Adrianny Skwiry stanowi spójny tematycznie zbiór czterech artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych, zgodnie z art. 187 pkt.3 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce”. Rozprawa doktorska liczy łącznie 145 stron. Przegląd piśmiennictwa i dyskusja odnoszą się do 109 pozycji piśmiennictwa. Łączny kumulatywny współczynnik oddziaływania czasopism (impact factor), w których opublikowane zostały prace należące do cyklu prezentowanego w rozprawie

doktorskiej wynosi 22,803, a sumaryczna liczba punktów ministerialnych wynosi 400. Należy także zauważyć, że dorobek naukowy Doktorantki jest znacznie szerszy i obejmuje według bazy Scopus osiem publikacji naukowych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, 90 cytowań i indeks Hirsha = 6. Dla osoby, która dopiero rozpoczyna karierę naukową jest to dorobek znaczący.

Problematyka przedstawionej pracy łączy kilka oddzielnych obszarów tematycznych - syntezę nowych materiałów mezoporowatych, analitykę opracowywanych materiałów i formulacji, opracowanie ostatecznej formulacji w formie bioszkleła oraz ocenę biologiczną uzyskanych formulacji. Rozległa tematyka badawcza uzasadnia w pełni wieloautorski charakter publikacji. Należy podkreślić, że we wszystkich artykułach rola Doktorantki w przygotowaniu publikacji była wiodąca. Nie przedstawiono, co prawda, formalnych oświadczeń współautorów dotyczących ich wkładu w przygotowanie publikacji, jednak każdy z artykułów zawiera charakterystykę udziału poszczególnych Autorów w powstaniu publikacji. Pozwala to w sposób jednoznaczny oszacować zaangażowanie Doktorantki w poszczególne etapy przygotowania prac.

Autorka postawiła sobie zadanie polegające na opracowaniu oraz scharakteryzowaniu biozgodnych nośników substancji leczniczej do tkanki kostnej na bazie mezoporowatych materiałów krzemionkowych .

Tak postawiony cel pracy ukierunkował dalsze działania Doktorantki, które można podzielić na następujące etapy:

1. otrzymywanie i charakterystyka mezoporowatego materiału krzemionkowego, adsorpcję cyprofloksacyny, jako modelowej substancji leczniczej na nośniku oraz uzyskanie efektu przedłużonego uwalniania substancji leczniczej;
2. otrzymywanie materiału o charakterze bioszkleła, jako potencjalnego materiału umożliwiającego regenerację tkanki kostnej;
3. otrzymywanie rusztowań kolagenowo-krzemionkowych umożliwiających dostarczenie substancji leczniczej i regenerację tkanki kostnej.

2. Szczegółowa charakterystyka prac stanowiących oryginalne rozwiązanie problemu naukowego

We wstępie pracy doktorskiej Autorka zapoznaje czytelnika z zagadnieniami dotyczącymi stanów zapalnych kości i szpiku kostnego ich przyczynami oraz metodami



leczenia. Zwraca także uwagę na problem systemowej antybiotykoterapii stosowanej w procesie terapeutycznym, która stanowi przesłankę do poszukiwania rozwiązań alternatywnych, takich jak stosowanie implantów uwalnianych antybiotyki w sposób kontrolowany. Omawiając miejscowe nośniki substancji leczniczych podawane do tkanki kostnej, Doktorantka przywołuje normę ISO 10993, która definiuje pojęcie biokompatybilności. Również w dalszych częściach pracy Doktorantka powołuje się na normy ISO stosowane w ocenie wyrobów medycznych. Zwracam uwagę na ten fakt, gdyż umiejętności Doktoranta do korzystania ze źródeł wykraczających poza standardowe publikacje naukowe ukierunkowuje sposób prowadzenia badań i urealnia możliwości praktycznego wykorzystania ich wyników. W dziedzinie badań stosowanych jest to szczególnie godne uwagi.

W dalszej kolejności Doktorantka omawia przykłady biozgodnych materiałów, które wykorzystuje się w pracach nad implantami kostnymi. Osobne rozdziały poświęca mezoporowatym materiałom krzemionkowym, bioszklom oraz kolagenowi typu I.

Wstęp jest napisany poprawnym, precyzyjnym językiem, dobór danych jest trafny, a zebrane informacje przedstawiają aktualny stan wiedzy. Spośród 97 artykułów naukowych zacytowanych we wstępie, aż 42 publikacje ukazały się w ciągu ostatnich pięciu latach.

Po lekturze wstępu nasuwa się kilka drobnych uwag:

1. Czy tylko FDA zatwierdziła kolagenowo-ceramiczne materiały kompozytowe? Czy też można znaleźć tego typu materiały w innych obszarach regulacyjnych?
2. Doprecyzowania wymaga informacja na jakim rynku dostępne są preparaty Sulmycin i Septocoll.

Realizację założonego celu pracy Doktorantka rozpoczęła od opracowania metody otrzymywania mezoporowatego materiału krzemionkowego MCM-41. Na otrzymanym materiale przeprowadzono adsorpcję cyprofloksacyny. Aby uzyskać efekt przedłużonego uwalniania, materiał podlegał modyfikacji poprzez powlekanie mieszaninami etylocelulozy i polidimetylosiloksanu. Dodatkowo materiał charakteryzował się lepszą teksturą i zwiększoną stabilnością w analizie termicznej (Polymers 2019, 11, 1450; Pharmaceutics 2020, 12, 28).

Kolejnym etapem badawczym było opracowanie przez Doktorantkę metodyki otrzymywania bioszklą, które charakteryzowało się wysoką biozgodnością oraz dobrymi właściwościami



osteoindukcyjnymi i osteokondukcyjnymi. Badania porównawcze z materiałami dostępnymi komercyjnie wykazały przewagę opracowanego materiału (Int. J. Pharm. 2023, 633, 122610).

Doświadczenie zgromadzone podczas realizacji prac opisanych we wcześniejszych publikacjach Doktorantka wykorzystała podczas ostatniego etapu badań, którego wyniki zaprezentowała w ostatnim artykule z cyklu (Int. J. Pharm. 2023, 11, 123408). Opisuje w nim otrzymywanie rusztowań kolagenowo krzemionkowych, do których wykorzystuje mezoporowaty materiał krzemionkowy z zadsorbowaną cyprofloksacyną, bioszkieło oraz kolagen typu I. Uzyskane rusztowania były badane wstępnie pod kątem zdolności uwalniania antybiotyku, która okazała się zadowalająca. Po szybkim wyrzucie ok. 40% substancji aktywnej w pierwszej fazie badania, obserwowano przedłużone uwalnianie aż do 80 dni, co jest porządnym wynikiem dla materiałów przeznaczonych do implantacji. Badania fizykochemiczne, mikrobiologiczne i biologiczne potwierdziły korzystne właściwości uzyskanych implantów. Rusztowania miały porowatą strukturę, a podczas badań w płynie symulującym ludzkie osocze obserwowano ich stopniową mineralizację i tworzenie na powierzchni warstwy hydroksyapatytu.

3. Podsumowanie i wnioski

Pracę oceniam wysoko zarówno pod względem poznawczym jak i aplikacyjnym. Przedstawione zagadnienia dotyczące syntezy i charakterystyki uzyskanych substancji ukazują umiejętności Doktorantki w zakresie planowania eksperymentu, organizacji prac zespołu oraz realizacji przyjętych założeń badawczych. Mgr Adrianna Skwira świadomie prowadzi prace eksperymentalne, które w perspektywie mają umożliwić wytworzenie materiału medycznego o konkretnym przeznaczeniu, a więc spełniającego określone wymagania. Takie podejście wymaga nie tylko odpowiedniego aparatu naukowego, ale także wiedzy z zakresu obowiązujących regulacji prawnych. Z tego zadania Doktorantka wywiązuje się w sposób bardzo dobry.

Lektura pracy doktorskiej nasuwa jednak pewne pytania i uwagi, które mogą zostać wykorzystane w dalszych pracach badawczych.

1. W komentarzu do pracy opublikowanej w Polymers 2019, 11, 1450, Doktorantka opisuje dopasowanie wyników uwalniania do modelu Higuchiego i Korsmeyera-Peppasa. Uzyskane wyniki dopasowania interpretuje jako dowód na dyfuzyjny mechanizm uwalniania. O ile można się zgodzić, że dane te stanowią przesłankę, aby

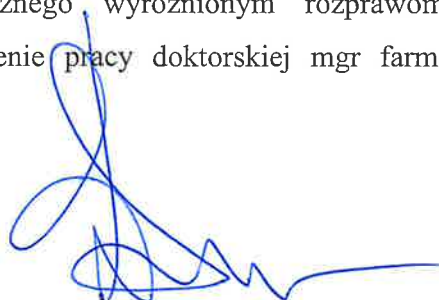
taki mechanizm identyfikować to traktowanie ich w kategoriach dowodu należy uznać za nadinterpretację.

2. W tej samej pracy Doktorantka zwraca uwagę, że „uwalnianie antybiotyku było jednak możliwe dzięki obecności nanoporów w strukturze powstałego filmu etylocelulozowego”. Czy istnieją jakiegokolwiek dane eksperymentalne potwierdzające porowatość filmu etylocelulozowego? Czy ewentualnie wielkość porów była charakteryzowana standardowymi lub niestandardowymi technikami analizy porowatości?
3. W publikacji, która ukazała się w Int. J. Pharm. 2023, 633, 122610 Doktorantka opisała przeprowadzone próby adsorpcji doksycykliny na bioszkle. Dlaczego nie kontynuowano badań nad cyprofloksacyną, jako modelową substancją leczniczą?
4. Analiza wielkości porów była prowadzona w oparciu o dane obrazowe. Czy wybrane przekroje były reprezentatywne, zarówno pod względem wyboru miejsca przekroju jak i ich liczby? Na czym polegała procedura analizy obrazu za pomocą oprogramowania ImageJ?
5. I drobna uwaga - w opisie aparatury zwraca uwagę błędne podanie miejsca wytwarzania urządzeń firmy Mettler Toledo w artykule Pharmaceutics 2020, 12, 28. a. W Polsce znajduje się jedynie biuro sprzedaży tej firmy, nie ma natomiast zakładów wytwórczych, jak to zostało wskazane w publikacji.

Pragnę podkreślić, że przedstawione powyżej uwagi nie umniejszają w żaden sposób wartości pracy. W świetle wszystkich argumentów uważam, że przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr farm. Adrianny Skwiry spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim i wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie pragnę zauważyć, że poziom naukowy przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej spełnia, a nawet znacząco przekracza wymagania stawiane przez Radę Nauk Farmaceutycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, wyróżnionym rozprawom doktorskim. Niniejszym, składam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr farm. Adrianny Skwiry.

Kraków, 13 września 2023.



Prof. dr hab. Przemysław Dorożyński

