

Prof. dr hab . med. Aleksander Sieroń dr h.c. multi

Katowice 1.08.2025

Uniwersytet Jana Długosza w Częstochowie

Częstochowa

Recenzja pracy doktorskiej mgr Marleny Paździor-Heiske

***„Wybrane nośniki do sporządzania formulacji
terapeutycznej chemioterapeutyku przydatnego
w onkologii”***

Z punktu widzenia lekarza praktyka interesujący jest w zasadzie końcowy efekt działania leku na organizm człowieka. skutkujący poprawą zdrowia. Generalnie wiadomym jest fakt, że farmakokinetyka leku w organizmie człowieka wygląda różnie w zależności od wielu czynników, w tym między innymi od stosowanej diety ,czy pory dnia. Rzadko zdarza się w terapii czysta postać leku, dlatego enkapsulacja leku w określonym nośniku w wielu przypadkach warunkuje końcowy sukces terapeutyczny. Czasem słyszę od pacjentów w gabinecie stwierdzenie, że zaproponowany przez farmaceutę odpowiednik tego samego leku, daje inny efekt niż poprzednio stosowany preparat. Zwykle, takie propozycje w aptece podyktowane jest niższą, korzystniejszą dla pacjenta ceną. Lekarz przepisując lek nie zastanawia się najczęściej nad *vehiculum* , w którym lek jest implementowany. Innym, niemniej istotnym aspektem dobrego leczenia jest dobór leku w zależności od chorej tkanki. Inaczej wygląda sytuacja u pacjenta z posocznicą, a inaczej np. z patologiami tarczycy. w których mogą wystąpić nadczynność lub niedoczynność.

U pacjenta z sepsą interesuje lekarza działanie ogólnoustrojowe, czyli jak najszybsze uwalnianie antybiotyku do wszystkich tkanek człowieka. Jednak szczególną potrzebę dotarcia do właściwej tkanki dostrzegamy u pacjentów onkologicznych. W tym przypadku ulokowanie leku w tkance nowotworowej jest o tyle istotne, że zależy nam nie tylko na uzyskaniu maksymalnego stężenia

leku w guzie ale także na tym, aby chemioterapeutyk w jak najmniejszym stopniu ulokował się w innej tkance niż rak. Ma to kolosalne znaczenie dla redukcji niepożądanych działań ogólnoustrojowych .

Recenzowana praca doktorska koncentruje się na wybraniu nośników do sporządzania adekwatnego do nowotworu leku, stając się dzięki uzyskanym wynikom badań kolejnym krokiem do optymalizacji leczenia onkologicznego.

Układ pracy jest typowy do realizowanych w Polsce dysertacji doktorskich. Składa się z części teoretycznej, eksperymentalnej, analizy i dyskusji wyników oraz podsumowania i wniosków. Pracę uzupełnia licząca 118 pozycji dobrze dobrana i właściwie cytowana literatura oraz przydatne Czytelnikowi opisy rysunków oraz tabel. Uzupełnieniem pracy są dwa artykuły opublikowane w tematyce ocenianej dysertacji. Dołączony jest także wykaz dorobku naukowego Doktorantki.

Dobrze przygotowaną część teoretyczną Doktorantka rozpoczyna definiując pojęcia: leku, farmakokinetyki , sposobów dostarczania leku oraz oceny przydatności nanotechnologii w medycynie. Na tym ostatnim skupia się recenzowana praca doktorska, w której Autorka podjęła się analizy substancji i wybranych nośników. Skupiła się na trzech lekach onkologicznych: dwu mających akceptację FDA : Doxorubicynie i Binimetynibie oraz nowym potencjalnym leku 9-PBThCl. Jako nośnik wybrała osiemnaście układów liposomalnych aby ocenić przydatne w terapii parametry. Uznała bowiem, że optymalnym wśród badanych nośników: pochodnych tlenków grafenu, egzosomów, hydrożeli na bazie chitozanu i haloizytu i liposomów są właśnie liposomy.

Tak sformułowany cel pracy obejmuje przebadanie nośników liposomalnych dla wspomnianych powyżej leków onkologicznych: Doxorubicyny i Binimetynibu oraz substancji 9-PBThCl. Cel pracy sformułowany jest poprawnie i wyjaśnia strategię poszukiwań oraz dowodzi , że wśród pochodnych tlenków grafenu , egzosomów, hydrożeli na bazie chitozanu i haloizytu liposomy zostały uznane za najbardziej obiecujące nośniki badanych w pracy chemioterapeutyków . Przedstawiona przez Doktorantkę powyższa analiza wskazuje na wybór liposomów i prowadzenie dalszych badań z ich udziałem.

W części eksperymentalnej Doktorantka analizowała osiemnaście nowych układów liposomalnych zawierających wspomniane wyżej trzy leki onkologiczne. Celem przybliżenia się do rzeczywistych warunków wpływających na uwalnianie leków dodała dwie postaci albuminy ludzkiej: z których jedna pozbawiona była kwasów tłuszczowych opisanych jako HSA oraz dHSA. Co logiczne, biorąc pod uwagę rzeczywiste warunki istniejące w guzie prowadziła w kilku temperaturach (w tym co odpowiada zmianom zapalnym - tkanki - 41 stopniach Celsjusza). Badania przeprowadziła także dla różnych wartości pH. W pracy oceniała także wartości metryczne a ocena wielkości nanocząstek wskazała że liposomy mają około 70 nanometrów.

Przyjęty przez Autorkę protokół badawczy obejmował ocenę stabilności badanych struktur w temperaturze 4 stopni przez okres 5 tygodni oceniając szybkość uwalniania leku. Analizę spektrometryczną przeprowadziła wykorzystując dwa rodzaje światła: widzialne i ultrafiolet. Analiza obejmowała widma absorpcji leków i ich kompleksów z liposomami i albuminami w zależności od temperatury i pH.

Model matematyczny kinetyki procesu był dopasowany do tempa uwalniania leku we wspomnianych warunkach - różnej temperaturze i pH. Warto wspomnieć, że aktualnie modele matematyczne pozwalają w wielu przypadkach na przygotowanie leków na ich właściwe, lecz mniej kosztowne metody formulacji i w ostateczności terapii. Względy ekonomiczne w stosowanych na szeroką skalę nowoczesnych terapiach są istotnym elementem decydującym o dostępności procedur w społeczeństwie. W swoich szerokich badaniach, w tym statystycznych, obejmujących liofilowość dla badanych leków wykazała znaczące różnice w uwalnianiu liposomalnego związku lekowego przy pH 6,5. Wykazała także że uwalnianie leku z liposomów zależy od nie tylko od pH ale także od umiejscowienia leku na nośniku.

Wykazała, że wzrost temperatury do 41 stopni destabilizuje układy liposomalne wskazując także na istnienie zależności od pH, które może zmieniać własności termiczne kompleksów. Wielowymiarowa analiza pozwoliła na pogrupowanie formulacji. Na tej podstawie Autorka udowodniła że kompleksy liposom – lek- albumina tworzą odrębne obszary potwierdzając tym samym wpływ albuminy na uwalnianie leku. Przeprowadzona analiza wariancji

potwierdziła wpływ pH oraz temperatury na stopień uwalniania enkapsulowanych leków.

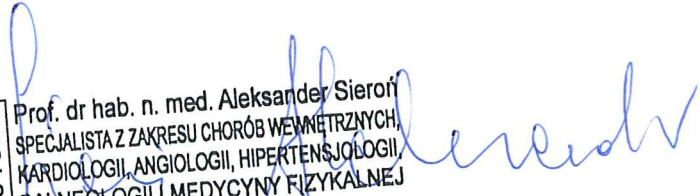
Podsumowując należy stwierdzić, że Autorka udowodniła swoimi badaniami, że dla badanych form, celem wykorzystania do ewentualnej terapii badanymi cytostatykami najbardziej obiecującymi nanonośnikami są liposomy.

Wykazała także, że obecność albuminy modyfikuje termiczny profil kompleksów badanych chemioterapeutyków dla których nośnikami są liposomy.

Wskazała, że zaprezentowane formułacje warto poddać dalszej analizie i wykorzystać uzyskane wyniki laboratoryjne, celem określenia ich przydatności do terapii czerniaka.

Doktorantka udowodniła, że potrafi samodzielnie prowadzić pracę naukową oraz potrafi analizować i interpretować wyniki badań.

Podsumowując, praca doktorska mgr Marleny Paździor-Heiske spełnia warunki określone w art.13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki(Dz.U. z 2017r poz 1789) oraz AT 179 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę- Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce(Dz.U. z 30 sierpnia 2018r poz 1669) .Wnioskuje dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Moja recenzja jest pozytywna.


8951060 Prof. dr hab. n. med. Aleksander Sieroń
SPECJALISTA Z ZAKRESU CHOROÓB WĘWNETRZNYCH,
KARDIOLOGII, ANGIOLOGII, HIPERTENSJOLOGII,
BALNEOLOGII I MEDYCYNY FIZYKALNEJ
Katowice, ul. Jesienna 1