

**Recenzja rozprawy doktorskiej p.t.: „WPLYW NOWEGO SOLUBILIZATORA ROFAM 70 NA ROZPUSZCZALNOŚĆ OCTANU MEGESTROLU”, wykonanej przez Panią mgr farm. Malwinę Annę Lachowicz, pod kierunkiem Pana dr hab. n. farm. prof. nadzw. Pawła Szymańskiego.**

Aktualne dane opublikowane w raporcie zatytułowanym: „Dostęp pacjentów onkologicznych do terapii lekowych w Polsce na tle aktualnej wiedzy medycznej”, autorstwa Tomasza Kiełczewskiego i współpracowników, reprezentujących PEX PharmaSequence wskazują, iż w 2016 roku liczba osób w Polsce, dotkniętych schorzeniami nowotworowymi przekroczyła 180 tys. chorych i najprawdopodobniej podlegać będzie tendencji wzrostowej. Na przestrzeni ostatnich lat najwyższa zachorowalność oraz śmiertelność, pozostając w istotnym związku z płcią i wiekiem, odnosiła się do nowotworów płuc, jelita grubego, piersi, prostaty czy pęcherza moczowego. Pierwszy z opisywanych typów nowotworów złośliwych, zgodnie z opracowaniem „Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia” autorstwa Macieja Krzakowskiego i współpracowników, zaliczany jest do najczęściej obserwowanych schorzeń złośliwych na terenie Polski, będąc rozpoznawanym u blisko 16 000 chorych płci męskiej oraz u około 6000 pacjentek. Pomimo znaczącego nasilenia aktywności w zakresie profilaktyki, wprowadzanie innowacyjnych podejść farmakologicznych oraz – wzmożonego nacisku na rozwój opieki onkologicznej, prognoza postępowania terapeutycznego jest wysoce niekorzystna, w obliczu czego, zdaniem Aleksandry Modlińskiej i Anny Kowalczyk, chory doświadczać może licznych wysoce niekorzystnych dolegliwości. Te ostatnie można jednak efektywnie redukować implementując praktyczną usługę paliatywną.

Istotnym problemem, w opinii Wojciecha Michalskiego, obserwowanym w leczeniu onkologicznym, jak i w przebiegu implementacji opieki paliatywnej jest wyniszczenie nowotworowe, które przyczynia się m.in. do rozpadu białek i tkanki tłuszczowej, przy zaburzonych relacjach aktywatora łaknienia – neuropeptydu Y i hormonu sytości – leptyny. Czynnikiem terapeutycznym o potencjalnym zastosowaniu w przebiegu schorzeń nowotworowych, w tym także w odniesieniu do stanu wyniszczenia jest megestrol – syntetyczna pochodna chlormadinonu o właściwościach gestagennych i przeciwgonadotropowych, pozbawiona aktywności androgennej i estrogennej, wywierająca bezpośrednie działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe. Niebagatelną jednak wadą omawianej substancji czynnej jest jej niska rozpuszczalność w wodzie, wpływająca negatywnie

na intensywność reakcji solubilizacji, która z kolei redukuje efektywność przyswajania czynnika leczniczego.

Zagadnieniom onkologicznym poświęcona jest również wcześniejsza, jak i bieżąca aktywność naukowo-badawcza Promotora niniejszej rozprawy doktorskiej, Pana prof. Pawła Szymańskiego opisana w artykułach opublikowanych w czasopismach – *Tumor Biology* czy *Molecules*.

Dlatego też wybór tematu pracy doktorskiej noszącej tytuł: „Wpływ nowego solubilizatora rofam 70 na rozpuszczalność octanu megestrolu”, uważam za trafny oraz co nie mniej ważne zgodny z kierunkiem współczesnych badań farmaceutycznych i aktualnym stanem wiedzy.

Oceniana rozprawa obejmuje 99 stron tekstu wraz z piśmiennictwem.

Tekst pracy podzielonej na rzetelnie zredagowane typowe rozdziały (jakkolwiek rozdział Dyskusja przyjmuje postać „Omówienia wyników”), cechuje się zachowaniem właściwych pomiędzy nimi proporcji. Praca zawiera 11 tabel i 19 rycin.

Wprowadzeniem do rozprawy jest wykaz stosowanych w manuskrypcie skrótów, istotnie ułatwiający lekturę dysertacji.

„Wstęp” do rozprawy zawiera informacje precyzyjnie omawiające proces solubilizacji czy charakteryzujące rodzaje surfaktantów (anionowe, niejonowe, kationowe, amfoteryczne czy surfaktanty gemini). W omawianym rozdziale dysertacji Doktorantka rzeczowo omawia aktualne metody badań surfaktantów – ocenę właściwości pieniających czy zwilżających oraz ich kluczowe „cechy” takie jak krytyczne stężenie micelarne czy rozpuszczalność. Dalszą część „Wstępu” Autorka poświęca omówieniu aktualnego stanu wiedzy na temat właściwości zastosowania oraz mechanizmu działania megestrolu. Przedstawione we „Wstępie” zagadnienia świadczą o rzetelnej wiedzy Doktorantki, jak i o umiejętności wyboru tych zagadnień, jakie wiążą się z tematem pracy.

Należy jednak zasygnalizować, odnosząc się do informacji podanych w rozdziale WSTĘP (podrozdział 3. octan megestrolu), iż w literaturze występują alternatywne dane wskazujące na możliwość „syntezy octanu megestrolu w roku 1959” (*Benign Prostatic Hypertrophy*. Springer Science & Business Media. 2012), lub „opatentowania substancji czynnej – octanu megestrolu w roku 1959” (*Contraception: Science and Practice*. Butterworth-Heinemann. 1989).

Cel pracy jest ambitny, wymagający i przekonująco uzasadniony. Doktorantka postanowiła oszacować wpływ nowoczesnego solubilizatora Rofam 70 na rozpuszczalność octanu megestrolu zaliczanego do II grupy systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej.

Przedmiotem badań niniejszej pracy była ponadto, wymagająca wyjątkowej rzetelności oraz znaczącego zaawansowania metodologicznego, ocena cytotoksyczności przeprowadzona z wykorzystaniem linii komórkowej niedrobnokomórkowego raka płuc. Opisywane doświadczenie zrealizowano dla uzyskanych produktów syntezy szeregu homologicznego molekuł Rofamu oraz syntezy oksyetylatów cholesterolu oraz w odniesieniu substancji powierzchniowo czynnych wykorzystywanych w technologii postaci leku, wliczając Tween 80, PEG 40 oraz Poloxamer 188. W omawianym rozdziale dysertacji, zatytułowanym „Materiał i metody” Doktorantka opisuje także: badania struktury wyselekcjonowanej pochodnej oksyetylenowej Rofam 70 poprzez analizę prowadzoną z zastosowaniem metody spektrometrii mas, chromatografii żelowej oraz wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC); określenie krytycznego stężenia micelnarnego Rofamu 70; ocenę procesu solubilizacji octanu megestrolu w obecności Rofamu 70, Tweenu 80 oraz Pluronicu F68, implementując dwa odmienne stężenia czynnika powierzchniowo aktywnego. Co nie mniej ważne, Autorka podjęła się przeprowadzenia procesu solubilizacji w warunkach cechujących się trzema odmiennymi wartościami pH czy oszacowania wpływu procesu wirowania na skuteczność procesu rozpuszczania, nie pomijając określenia równowagi hydrofilowo – liofilowej HLB dla Rofamu 70. Autorka podjęła się również fachowej analizy statystycznej, obejmującej podejście jednoczynnikowej lub dwuczynnikowej analizy wariancji (ANOVA) oraz m.in. analizy Tukeya określanej mianem testu *uczciwie* istotnych różnic.

Po uważnej lekturze treści omawianego rozdziału pracy nasuwa się sugestia potencjalnego poszerzenia spektrum doświadczeń także o badanie cytotoksyczności Rofamu 70, przeprowadzone z wykorzystaniem prawidłowych komórek płucnych.

Wyniki badań zostały poprawnie opisane i przekonująco udokumentowane.

Doktorantka, ustaliła m. in. skład Rofamu 70 wykazując, że jest on mieszaniną utworzoną z dwóch frakcji, z których pierwsza ( $n = 35-50$ ) stanowi odpowiednio 36%, a frakcja druga ( $n = 22 - 29$ ) tworzy 64% całości związku. Co więcej, Autorka w oparciu o przeprowadzone analizy, wskazała na potencjalnie rozległe możliwości aplikacyjne Rofamu 70. Dodatkowo Doktorantka zaobserwowała wyjątkowo korzystne wyniki oceny cytotoksyczności oraz – co nie mniej

ważne, poprawę efektywności procesu solubilizacji względem substancji terapeutycznej - octanu megestrolu. Autorka dysertacji stwierdziła również, iż skuteczność Rofamu 70, jako solubilizatora, jest znacząco efektywniejsza aniżeli Pluronicu F68 – powszechnie znanego związku powierzchniowo czynnego stosowanego na rynku farmaceutycznym.

Zwraca uwagę także staranna dokumentacja wyników, obejmująca 7 rycin i 5 tabel.

Dyskusji wyników badań dokonała Doktorantka w rozdziale „Omówienie wyników”. Rozdział ten świadczy o dużej wiedzy Autorki w zakresie zagadnień, będących przedmiotem dociekań Jej pracy doktorskiej. Odzwierciedla także umiejętność krytycznego oceniania wyników własnych badań, tym bardziej zasługującą na podkreślenie, iż nieliczne dane literaturowe, które korespondowałyby z podjętą problematyką badawczą, nie w pełni pozwalają na skonfrontowanie wyników z osiągnięciami innych badaczy.

Przeprowadzone badania pozwoliły na sformułowanie siedmiu wniosków, korespondujących z założonym celem pracy, jakkolwiek niektóre z nich mają charakter podsumowania wyników (np. wniosek 3 oraz wniosek 4).

Piśmiennictwo, liczące 132 pozycje, obejmuje w zdecydowanej większości publikacje anglojęzyczne. Przeważająca część publikacji pochodzi z ostatniej dekady. Jednak, w treści pracy brak odnośników literaturowych – 96, 128 czy 129.

Wymienione w recenzji uwagi, o charakterze głównie redakcyjnym, nie umniejszają mojej bardzo wysokiej oceny niniejszej rozprawy doktorskiej.

Reasumując stwierdzam, iż praca Pani mgr farm. Malwiny Anny Lachowicz, nosząca tytuł: „Wpływ nowego solubilizatora rofam 70 na rozpuszczalność octanu megestrolu” w pełni odpowiada wymogom stawianym rozprawom doktorskim. Ma charakter poznawczy, lecz przede wszystkim aplikacyjny, bowiem stwarza możliwość opracowania formułacji z wykorzystaniem licznych trudno rozpuszczalnych molekuł terapeutycznych. Umożliwia to implementację niższych dawek substancji leczniczych, ograniczając tym samym ryzyko potencjalnych działań niepożądanych oraz ewentualnych interakcji, przynosząc korzyści przede wszystkim osobom chorym. Świadczy o rzetelnej wiedzy Doktorantki, Jej pracowitości, znajomości mnogich oraz innowacyjnych nowoczesnych technik badawczych i naukowej dociekliwości.

Z pełnym przekonaniem przedkładam Pani Dziekan i Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o dopuszczenie Pani mgr farm. Malwiny Anny Lachowicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę duże znaczenie praktyczne dysertacji, kompleksowy zakres badań opartych na nowoczesnym i złożonym warsztacie metodycznym oraz ogromne zaangażowanie Doktorantki w przygotowanie dysertacji, proponuję wyróżnienie niniejszej rozprawy.

  
dr hab. n. farm. Paweł Olczyk

Sosnowiec, 18 kwietnia 2017 r.