



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Zakład Farmacji Stosowanej

Warszawa, 10.11.2021

Recenzja rozprawy doktorskiej magistra farmacji Dominika Żyro.
Tytuł rozprawy: „Synteza, charakterystyka spektroskopowa i rentgenostrukturalna kompleksów srebra (I) z metronidazolem wykazujących aktywność przeciwbakteryjną i cytotoksyczną”.

W obecnej rzeczywistości nauki - badania, które wywodzą się z nauk podstawowych i wnoszą niejednokrotnie bezpośrednio uzyskane wyniki do życia pacjentów mieszczą się w środowisku medycyny translacyjnej. Dać użyteczność kliniczną zdobywanych w laboratoriach podstawowych wyników jest przesłaniem prac translacyjnych. W mojej opinii praca doktorska Pana magistra farmacji Dominika Żyro w pełni ma swój udział w rozwoju dyscypliny translacyjnej w naukach biomedycznych / farmaceutycznych. Dysertacja dotyczy uzyskania i charakterystyki formułacyjnej kompleksów srebra (I) z metronidazolem, które zostały zastosowane u wybranych pacjentów klinik okulistycznych i dermatologicznych. Rozprawa wnosi wyniki powstałe w laboratorium farmaceutycznym bezpośrednio do pacjenta. Niewątpliwie wiarygodność przeprowadzonych badań umacniają wcześniejsze, przełomowe prace doświadczalne Prof. dr. hab. n. farm. Justyna Ochockiego z zakresu chemii bionieorganicznej.

Praca doktorska mgr. Żyro opiera się na wykorzystaniu licznych stanowisk laboratoryjnych, metodologii badawczych swoistych, reprezentatywnych dla wybranych dyscyplin doświadczalnych. Dysertacja jest pracą wynikającą z doświadczenia wielu zespołów badawczych. Autor w większości ujawnia miejsce przeprowadzenia badań (UM Łódź, PIW Puławy, UJ Kraków, UM Lublin, UŚ Katowice). Dysertacja doktorska skądinąd musi stanowić przejaw samodzielnej pracy doktoranta. Nie traktuję udziału wielu zespołów badawczych w realizacji pracy doktorskiej jako zarzutu formalnego, ale raczej jako przejaw myśli o wykonaniu projektu translacyjnego. Prace bezpośrednio wykonane przez Doktoranta

są *de facto* wyczuwalne, są opisane pełniej i z wyczerpującym zrozumieniem i uzasadnieniem (np. rozdziały dotyczące badań farmaceutycznych).

Czy problematyka badawcza ujęta w rozprawie doktorskiej mgr. Żyro jest aktualna. Tak, jest z pewnością aktualna, a wyniki przeprowadzonych badań są niezwykle oczekiwane przez środowisko klinicystów oraz pacjentów. Przesłanie pracy – *ex tempore* synteza kompleksów srebra (I) z metronidazolem i opracowanie formułacji recepturowych dla pacjentów mieści się w pełni w nurcie współczesnych badań nad lekiem ze szczególnym uwzględnieniem funkcjonalności postaci farmaceutycznych. Praca jest opracowaniem oryginalnym i wpisuje się w aktualnie prowadzone badania z zakresu środków przeciwbakteryjnych, jak również w części przeciwnowotworowych. Autor dysertacji w sposób czytelny przekazuje stan wiedzy z zakresu antybiotyków nitroimidazolowych, związków srebra, formułacji farmaceutycznych i wybranych rozwiązań technologicznych stosowanych w recepturze aptecznej. Skądinąd warto wspomnieć, iż w zakresie formułacji – zawsze przekonującą podstawą kierowania preparatów leczniczych do badań klinicznych są badania z wykorzystaniem zwierząt laboratoryjnych. Wstęp jest dość obszerny, niekiedy autor mógłby ograniczyć rozległość opisanych zagadnień, które są w większości dobrze znane w opracowaniach akademickich. Przyznać należy jednak, iż treści zawarte w części wstępnej rozprawy ściśle dotyczą pracy, którą doktorant wykonał (np. starannie przekazany jest stan wiedzy na temat azoli i pochodnych, udziału srebra w leczeniu, półstałych postaci leku). Jak Doktorant opisuje w rozdziale „Założenia i cel pracy” (str. 72) podstawowym przesłaniem pracy doktorskiej było udoskonalanie / opracowanie metod syntezy związków kompleksowych metronidazolu ze srebrem, opracowanie postaci leków (maści, żeli, kropli, w tym również do stosowania w okulistyce), przeprowadzenie badań oceniających stabilność nowych związków oraz wykonanie oceny aktywności przeciwbakteryjnej i cytotoksycznej w warunkach *in vitro*. Biorąc pod uwagę zamieszczone w pracy wyniki prób z udziałem pacjentów Doktorant powinien również odpowiednio sformułować jako cel przeprowadzenie wymienionych badań klinicznych.

Praca doktorska mgr. Żyro jest bardzo dobrze przygotowana, autor swobodnie porusza się w środowisku badań, klarownie zostały sprecyzowane cele pracy, dobrze dobrano metody, opisano wyczerpująco metodologię i wyniki. Czuję się jednak w obowiązku przekazać uwagę, iż analizując rozprawę wyczuwalna jest pewna nieścisłość planu pracy z tematem sygnalizowanym w tytule, który brzmi: „*Synteza, charakterystyka spektroskopowa i rentgenostrukturalna kompleksów srebra (I) z metronidazolem wykazujących aktywność przeciwbakteryjną i cytotoksyczną*”. Tytuł rozprawy nie jest jednoznacznie trafny, oczywiście nawiązuje do przedmiotu badań, ale nie jest jednoznacznie trafny. Przedstawiona praca

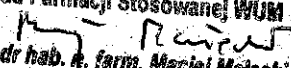
dotyczy przede wszystkim uzyskania związków, opracowania formulacji, przeprowadzenia badań *in vitro* uzyskanych formulacji i opisuje niezwykle istotne badania z udziałem pacjentów (badania kliniczne). Charakterystyka spektroskopowa / rentgenostrukturalna uzyskanych kompleksów została wykonana przez Doktoranta, jednak w moim przekonaniu istotny cel jaki przyświecał Doktorantowi ujawniał się przede wszystkim w pracy recepturowej. Niemniej, gratuluję mgr. Żyro zaangażowania i niezłomności w uporze do prowadzenia rewitalizacji receptury aptecznej. Doktorant wspomina o wykonaniu badań oceniających apoptozę w komórkach traktowanych uzyskanymi związkami (cytometria przepływowa). Bardzo proszę o informacje o przebiegu badania i uzyskanych wynikach. Który rysunek przedstawia wyniki i czy uzyskane informacje z FACS korespondują z danymi o cytotoksyczności uzyskanymi w testach np. MTT, LDH?

Praca doktorska (154 stron) w zakresie budowy opracowania stanowi standardowy układ manuskryptu; autor dołącza również informacje o aktywności publikacyjnej. Rozprawa zawiera wstęp opisujący starannie stan wiedzy, założenia i cele, rozdział poświęcony wykorzystanym materiałom i przeprowadzonym procedurom badawczym, rozdział wyniki badań, dyskusja i wnioski oraz spis rycin, tabel i piśmiennictwo. Metodologia, jak również wyniki zostały opisane bardzo starannie, czysto, dobrze, relacjonują przebieg badań, szczególnie przekonujące są treści związane z lekiem recepturowym, uzyskiwaniem i badaniami formulacji farmaceutycznych. Wyniki są dobrze omówione i mają nawiązanie do stanu wiedzy. Wniosek (str. 137), iż możliwe jest otrzymanie (jedynie) czterech postaci leku zawierających kompleks metronidazolu z azotanem srebra (I) wymaga poprawy. Dalsze badania mogą wypromować następne formulacje z wymienionymi kompleksami. Doświadczenie uczy, iż podpisy do tabel / nagłówki umieszcza się nad tabelami. Badania cytotoksyczności traktuję jako wstępne, dają przybliżony pogląd jak zachowują się uzyskane związki w warunkach hodowli komórek *in vitro*. Przedstawianie fotografii komórek (rys. 22-25) linii z zasobów banku (ATCC) uważam za zupełnie zbyteczne, obraz komórek hodowanych we własnym laboratorium może różnić się niekiedy od obecnego na oryginalnych fotografiach; również np. umieszczanie fotografii opakowań recepturowych (rys. 40, 47) nie jest konieczne. Bardzo często autor decyduje się na przekazywanie treści w pierwszej osobie. Chciałbym zwrócić uwagę, iż środowisko akademickie akceptuje tradycję i cenny dorobek pokoleń. Dążąc do podkreślenia unikanego charakteru pracy twórczej, która jest prawie zawsze kontynuacją wcześniejszych osiągnięć wyjątkowych badaczy, język w opracowaniach naukowych powinien być oparty na składni głównie bezosobowej, stronie

biernej, co *de facto* powszechnie stosuje się w opracowaniach publikacyjnych międzynarodowych.

Pracę doktorską mgr. Żyro wpisuje się w nurty aktualnych badań związanych z poszukiwaniem nowych substancji czynnych, nowych rozwiązań formulacyjnych dla chorych uwikłanych np. bakteryjnymi zakażeniami oportunistycznymi, czy również dla wybranych grup chorych onkologicznych. Jest powszechną wiedzą, że farmaceuci posiadają staranne wykształcenie i unikalne kompetencje związane z umiejętnością i formalnym przywilejem sporządzania leków *ex tempore* w aptece. Receptura apteczna umożliwia przygotowanie leku pacjentom cierpiącym na różnorodne dolegliwości i choroby zagrażające życiu. Receptura również, jak bezpośrednio wykazał mgr. Żyro, jest otwarta na nowe układy substancji czynnych, które jest możliwym zawrzeć w formulacjach przygotowywanych przez farmaceutę *ex tempore*. Pracę doktorską mgr. Żyro podkreśla niezwykłą użyteczność receptury aptecznej, która może oddawać pacjentom wyniki badań prowadzonych w laboratoriach akademickich. Czas oczekiwania na lek jest jednocześnie dla pacjenta fundamentalnie krótszy niż w przypadku wdrażania leku przemysłowego. Unikalne rozwiązania wynikające z oryginalnych osiągnięć, jak w przypadku prac na kompleksami srebra (I) z metronidazolem służą pacjentom i uwiarygadniają tym samym konieczność prowadzenia badań translacyjnych.

Podsumowując stwierdzam, że praca magistra farmacji Dominika Żyro jest cennym, oryginalnym opracowaniem naukowym, które spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018r. Niniejszym zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie mgr. farm. Dominika Żyro do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakład Farmacji Stosowanej WUM

prof. dr hab. n. farm. Maciej Matecki

10.11.2021