

08. 09. 2023

prof dr hab. n. farm. Paweł B. Szymański

Łódź, 16.08.2023

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr farmacji Adama Kasińskiego  
pt. „Hydrożelowe nośniki nanocząstek magnetycznych i cytostatyków – synteza,  
charakterystyka strukturalna, badania fizykochemiczne i aplikacyjne”

Praca doktorska Pana mgr farmacji Adama Kasińskiego została wykonana w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej i Biomateriałów Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Promotorem pracy jest prof. dr hab. inż. Marcin Sobczak, a promotorem pomocniczym dr Monika Zielińska-Pisklak. Podstawowym celem przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej było otrzymanie nowego, a tym samym innowacyjnego podłoża hydrożelowego jako nośnika substancji biologicznie czynnych o właściwościach oddziaływania na czynniki zewnętrzne takie jak temperatura czy pole magnetyczne. Praca doktorska była finansowana w ramach Grantu Młodego Badacza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Rozwój medycyny jest bardzo często kojarzony z poszukiwaniem nowych substancji leczniczych. Jednak zapominamy, że nawet najlepsza substancja biologicznie czynna musi mieć odpowiednią formulację. Badania w tym zakresie bardzo często są niedoceniane. System terapeutyczny to kompozycja zarówno substancji API jak i nośnika tej substancji, który umożliwi selektywne dotarcie do miejsca docelowego. Do jednych z ciekawszych układów należą żele zbudowane z polimerów. I mimo, że znane są one od kilkudziesięciu lat to ze względu na możliwość zastosowania coraz to nowszych jednostek monomerowych ich rozwój jest niemal nieograniczony. Na rynku obecne są różne rodzaje żeli złożone zarówno z podjednostek otrzymanych syntetycznie jak również podjednostek w kategorii bio. Prace badawcze prowadzone są również na całym świecie w zakresie polimerów w firmach farmaceutycznych jak i w laboratoriach typowo naukowych. Również polscy naukowcy pracują w tym zakresie patentując nowe rozwiązania np. otrzymując modyfikowany biopolimer o podłożu chitynowym czy kolagenowym. Wydaje się zatem, że w zakresie hydrożeli czyli tak naprawdę polimerów jest jeszcze wiele do odkrycia i opracowania, a jako nośnik leków może umożliwić odkrycie nowych właściwości znanych substancji leczniczych.

Recenzowana praca doktorska Pana mgr farmacji Adama Kasińskiego ma układ spójnego tematycznie zbioru trzech publikacji naukowych, w których doktorant jest pierwszym

Wydział Farmaceutyczny  
Zakład Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1  
tel. (042) 677 92 90  
e-mail: pawel.szymanski@umed.lodz.pl  
www.umed.pl

autorem. Na końcu dysertacji załączone są oświadczenia współautorów wskazujące na przeważający udział Doktoranta w pracy badawczej jak i przygotowaniu manuskryptów. Cykl dorobku naukowego będącego podstawą rozprawy doktorskiej charakteryzuje się łączną wartością współczynnika oddziaływania IF wynoszącym 18,208 oraz posiadającymi łącznie 420 punktów MEiN. Załączone publikacje poprzedza autoreferat obejmujący 44 strony maszynopisu.

Autoreferat ma postać klasycznej wersji rozpraw doktorskich w formie monografii. Na pierwszych stronach Doktorant przedstawia spis treści, streszczenia oraz wykazy z dorobkiem naukowym związanym z rozprawą doktorską) oraz źródło finansowania pracy. Na kolejnych stronach opisane jest wprowadzenie do tematu będące odpowiednikiem części teoretycznej. Tutaj Doktorant przybliży głównie zagadnienia związane z polimerami otrzymywanymi z cyklicznych estrów jak i ich właściwości. Stanowi to wstęp do kolejnego rozdziału dotyczącego specyficznego rodzaju polimerów jakim są hydrożele. Doktorant w tym miejscu opisuje polimery przede wszystkim pod względem możliwości ich zastosowania jako nośniki leków i ich właściwości na bodźce zewnętrzne takie jak temperatura czy pole magnetyczne. Cała ta część napisana jest przejrzysto i klarownie. Doktorant skupia się na najważniejszych aspektach poszczególnych zagadnień i jako wprowadzenie oraz rozszerzenie „Introduction” w publikacjach stanowiących podstawę dysertacji. W tym zakresie część autoreferatu spełnia swoje zadanie.

Kolejna część autoreferatu przedstawia „Założenia i cel badań” oraz „Etap realizacji pracy doktorskiej”. Nie wiem czy koniecznym było rozdzielanie na dwa rozdziały tych dwóch zagadnień ze względu na to, jedno wynika z drugiego, a cele szczegółowe odnoszą się tak naprawdę do poszczególnych etapów pracy badawczej. Pod względem strukturalnym jest to dublowanie treści rozdziałów autoreferatu. Sam cel pracy został natomiast sformułowany zwięźle biorąc pod uwagę obszerność prac badawczych. Jest on opisany w sposób klarowny i jednoznacznie wskazuje, że został on przez Doktoranta przemyślany. Potwierdzeniem tego jest opisanie przez Doktoranta celów szczegółowych a zarazem etapów badań. Tematem dysertacji jest opracowanie innowacyjnych, biodegradowalnych, wstrzykiwalnych systemów terapeutycznych uwalniających substancję w tym przypadku przeciwnowotworową przy wykorzystaniu technologii hydrożeli. Ciekawym rozwiązaniem w tym zakresie jest zwrócenie szczególnej uwagi na ten szczególny rodzaj hydrożeli, które są wrażliwe na bodźce termiczne i magnetyczne. Obecnie te właściwości są w większości pomijane przez firmy farmaceutyczne produkujące np. plastry na bazie hydrożeli. Należy zatem docenić innowacyjność i spostrzegawczość Doktoranta, który w ten szczególny sposób zwrócił uwagę na te dwa parametry jaki i skorelował je z chemioterapią skojarzoną z hipertermią, co w sposób synergistyczny powinno zwiększyć skuteczność terapii. Chciałbym jednocześnie zwrócić uwagę

Wydział Farmaceutyczny  
Zakład Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1  
tel. (042) 677 92 90  
e-mail: [pawel.szymanski@umed.lodz.pl](mailto:pawel.szymanski@umed.lodz.pl)  
[www.umed.pl](http://www.umed.pl)





na dojrzałość naukową Doktoranta już przy planowaniu badań czego dowodem są cele szczegółowe czy przedstawione etapy ich realizacji. Ewidentnie każdy etap doświadczeń był zaplanowany i każdy kolejny etap wynika z drugiego. Świadczy to, że Pan magister Adam Kasiński pracował na poziomie doświadczonego pracownika naukowego.

W rozdziale autoreferatu zatytułowanym „Opis przeprowadzonych badań” Doktorant przedstawił pokrótce wszystkie wyniki badań jakie wykonał. Wiadomym jest, że w publikacjach nie wszystko udaje się opisać, a gdy powstaje ich kilka w obrębie całego tematu to nie zawsze możliwe jest zachowanie tzw „ciągu myślowego”, ponieważ publikacje same w sobie muszą stanowić odrębną całość czego Doktorant przygotowując manuskrypty dochował. Natomiast sam rozdział łączy w logiczną całość wszystkie publikacje. Wprawdzie tematyka polimerów jak i przejść fazowych zol/żel jest znana od dziesięcioleci, ale nadal brakuje rozwiązań, które w pełni wykorzystywałby możliwości powstałych układów. Tyma samym należy podkreślić, że wykonane przez Doktoranta badania dotyczą zarówno optymalizacji syntezy uwzględniającej bifunkcjonalność docelowego produktu oraz jak i badania właściwości fizykochemicznych oraz biologicznych. W tym zakresie Doktorant użył acetyloacetonianu cyrkonu(IV) (Zr(acac)<sub>4</sub>) i wykazał, że wykazuje on wysoką aktywność katalityczną w reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia ε-kaprolaktonu i laktydu w obecności glikolu polioksyetylenowego (PEG) jako koinicjatora. Natomiast przeprowadzając szereg syntez określił optymalne warunki otrzymywania poli(ε-kaprolakton)-b-glikol polioksyetylenowy-b-poli(ε-kaprolakton)u (PCEC) - hydrożelu termowrażliwego, dla którego temperatura przejścia zol-żel jest zbliżona do temperatury fizjologicznej co jest dużym osiągnięciem Doktoranta. Dodatkowo Doktorant wykorzystał nanocząstki tlenku żelaza o właściwościach magnetycznych aby otrzymać hydrożelowe systemy terapeutyczne uwalniające substancje aktywne. Jako podstawę do sprawdzenia otrzymanego systemu terapeutycznego wykorzystał substancje przeciwnowotworowe takie jak 5-fluorouracyl czy paklitaksel. Finalnie Doktorant analizował potencjał otrzymanych systemów hydrożelowych do wywoływania hipertermii indukowanej magnetycznie. Przy czym brak wpływu hipertermii jest pozytywnym parametrem pod względem stabilności układu w zakresie farmakokinetyki. Dodatkowo Doktorant wykorzystał modele matematyczne do analizy otrzymanych wyników.

Podsumowując, badania prowadzone w ramach przedstawionej do oceny rozprawy doktorskiej są przykładem doskonałej pracy badawczej podkreślającej multidyscyplinarność nauk farmaceutycznych. W pracy możemy znaleźć praktycznie wszystkie działy farmacji począwszy od poszukiwania nowych form leków, sprawdzania bezpieczeństwa otrzymanych układów, a kończąc na elementach farmakokinetyki oraz elementach fizyki i matematyki. Zwłaszcza te ostatnie elementy świadczą o szerokich umiejętnościach Doktoranta do wykorzystywania wszystkich dziedzin nauki w farmacji. Prowadzone badania wskazują, że Pan

Wydział Farmaceutyczny  
Zakład Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1  
tel. (042) 677 92 90  
e-mail: pawel.szymanski@umed.lodz.pl  
www.umed.pl

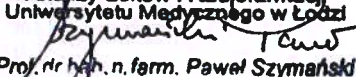


magister mgr Adam Kasiński posiada umiejętności nie tylko z zakresu syntezy polimerów, ale również umiejętność doboru i wykorzystywania wysokospecjalistycznych technik analitycznych. Rokuje to bardzo korzystnie na dalszy przebieg kariery naukowej Doktoranta. Odnosząc się natomiast do planowania badań jak i interpretacji wyników można jednoznacznie stwierdzić, że Doktorant wykazuje się o dużą dojrzałością naukową. Plan badań był przemyślany, doświadczenia przeprowadzone zostały prawidłowo, a wnioski zostały wyciągnięte poprawnie czego dowodem są trzy publikacje w bardzo dobrych czasopismach naukowych. Można zatem stwierdzić, że badania te mają zdecydowanie znaczące wartości nie tylko poznawcze ale obserwując rynek farmaceutyczny również aplikacyjny.

Z pozycji recenzenta mogę jedynie stwierdzić, że oceniana praca Doktorska przygotowana jest bardzo dobrze bez większych uchybień edytorskich o znacznych aspektach estetycznych, a podejmując głos w dyskusji prosiłbym Doktoranta o przytoczenie informacji i zabrania głosu w dyskusji:

- Na jakiej zasadzie wybrał Pan fluorouracyl i paklitaksel do badania?
- Jakie jeszcze można użyć paramagnetyki w otrzymanej formulacji żelu ?
- Czy jest sens prowadzenia badań na otrzymanym żelu w innej grupie terapeutycznej leków, jeśli tak to w jakiej i dlaczego ?
- Co Pan sądzi o możliwości wykorzystania otrzymanego hydrożelu w innych formach farmaceutycznych np. w plastrach ?

Podsumowując ocenę rozprawy doktorskiej, zarówno pod względem techniczno-edytorskim jak i merytorycznym oraz aplikacyjnym należy jednoznacznie stwierdzić, iż oceniana rozprawa doktorska w pełni spełnia warunki określone w spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2022 r., poz. 574) i tym samym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr farmacji Adama Kasińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Przy czym ze względu na to, że praca w całości została opublikowana w czasopismach o znaczącym współczynniku oddziaływania IF oraz ze względu na aplikacyjny charakter otrzymanych wyników, gdzie wyniki te mają dużą szansę w zakresie wdrożenia nowych form lokalnych systemów dostarczania substancji leczniczych, wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr farm. Adama Kasińskiego.

KIEROWNIK  
Katedry Chemii Farmaceutycznej  
Zakładu Chemii Farmaceutycznej,  
Analizy Leków i Radiofarmacji  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
  
Prof. dr hab. n. farm. Paweł Szymański

Wydział Farmaceutyczny  
Zakład Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji

90-151 Łódź | ul. Muszyńskiego 1  
tel. (042) 677 92 90  
e-mail: pawel.szymanski@umed.lodz.pl  
www.umed.pl