



## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Pawła Waśniowskiego

pt. „**Radiosynteza wybranych znaczników do diagnostyki onkologicznej z wykorzystaniem techniki PET i dostosowanie ich produkcji do różnych typów dyspenserów**”

Recenzowana praca doktorska Pana mgr Pawła Waśniowskiego została wykonana na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Promotorem pracy jest dr hab. n. farm. Bogumiła Kupcewicz prof. UMK, a promotorem pomocniczym dr n. med. Jolanta Czuczejko.

W świecie cywilizowanym coraz częściej mówi się o zagrożeniach różnymi schorzeniami i kosztami leczenia. W celu wprowadzenia konkretnej terapii bez wątpienia najważniejsza jest szybka diagnostyka. W tym obszarze diagnostyka obrazowa wydają się być najskuteczniejszą i najszybszą metodą aby rozpocząć właściwe leczenie. Najciekawszą częścią diagnostyki obrazowej jest wykorzystanie promieniowania jonizującego, a w szczególności izotopów promieniotwórczych. To dzięki radiofarmaceutynom możemy zajrzeć w głąb ludzkiego ciała i możemy identyfikować zmiany patologiczne ludzkiego organizmu. Powszechnie wiadomo i większość społeczeństwa ma świadomość możliwości diagnozy zmian nowotworowych czy zmian w obrębie układu kostnego czy krwionośnego. Natomiast rozwój radiofarmacji daje nam obecnie możliwość diagnozowania również chorób psychicznych. To wskazuje na konieczność rozwoju tej części nauki, która nie widoczna jest dla pacjenta, czy lekarza. Wraz z pojawianiem się nowych substancji diagnostycznych musi iść rozwój farmacji w obszarach jakości, precyzji i rozwoju nowych formułacji co jest gwarancją bezpieczeństwa dla pacjenta.

Recenzowana praca doktorska ma klasyczny układ monografii i składa się z 282 stron maszynopisu. Pierwsze strony poza stroną tytułową zawierają podziękowania dla osób współpracujących z Doktorantem oraz spis treści. Nie ukrywam, że sam zyciorys widziałbym na początku dysertacji, a nie na końcu gdzie z reguły znajduje się samo piśmiennictwo. Koniec

dysertacji to również załączone trzy publikacje bez oświadczeń współautorów ale tematyką związane są one z tematem przewodnim pracy co sugeruje, że wyniki Dysertacji właśnie tam zostały opublikowane. Brak mi jednak konkretnego wskazania czy odniesienia w tym zakresie. Biorąc pod uwagę życiorys Doktoranta należy podkreślić konsekwencję w samorealizacji jako osoba pracująca w zakresie Medycyny Nuklearnej, a w szczególności w Radiofarmacji. Poza pracą zawodową Doktorant realizował się naukowo czego rezultatem są publikacje naukowe, a wyniki były prezentowane na konferencjach naukowych. Chciałbym przy tym zasugerować sprawdzenie punktacji przez Doktoranta przede wszystkim punktów MNiSW ale również punktów IF, które powinny być naliczane na rok opublikowania, a nie na rok przedstawiania do oceny pracy ( np. w przypadku Acta Pol. Pharm.).

Zasadnicza część pracy to wstęp teoretyczny, materiały, metody, wyniki i dyskusja oraz wnioski. Proporcje pomiędzy poszczególnymi rozdziałami są poprawne i kładą nacisk przede wszystkim na osiągnięcia Doktoranta. W części teoretycznej Doktorant przedstawia pokrótce metody produkcji radioizotopów, Przedstawia czym są radiofarmaceutyki i opisuje biochemie kilku wybranych, a finalnie techniki obrazowania. Jako recenzent muszę zwrócić uwagę na kilka rzeczy merytorycznych związanych z podstawami radiofarmacji. Odnosząc się do definicji „radiofarmacji” jaką przedstawił Doktorant proszę Doktoranta o wyjaśnienie jak wg tej wersji ma wyglądać połączenie izotopu i komórki za pomocą łącznika ? Przedstawiona definicja jest zaledwie jedną możliwością projektowania radiofarmaceutyków i to niefortunnie opisanym bo ligand jako związek chemiczny jest białkiem, a białko to peptyd, a przeciwciał ? W tym przypadku prosiłbym o przedstawienie Doktoranta co rozumie pod pojęciem radiofarmaceutyk ? Ponadto na str. 19 mamy „Każdy preparat promieniotwórczy powinien być:”. Wymienione mamy cechy charakterystyczne dla preparatów natomiast „specyficzny dla badanego układu lub narządu” może być radiofarmaceutyk , a nie preparat. Kolejno na stronie 20 Doktorant wymienia formy podania preparatów, ale właściwy podział to iniekcje, inhalacje i formy doustne. Iniekcji nie dzielimy na miejsce podania ponieważ dopiero przygotowanie formułacji iniekcji wskazuje na zalecane miejsce iniekcji dla danej formułacji. W tym punkcie Doktorant również wymienia inhalacje z wykorzystaniem  $^{99m}\text{Tc}$ . W związku z tym proszę Doktoranta o podanie konkretnego przykładu preparatu zawierającego technet w formie inhalacji oraz innego radioznacznika o typowym przeznaczeniu do przygotowywania preparatów do inhalacji ponieważ preparaty technetu są zasadniczo przeznaczone do formułacji w formie iniekcji.



W rozdziale 1.4 Doktorant skupił się jedynie na technice pozytonowej tomografii emisyjnej nie wspominając o technice SPECT dla której głównie stosuje się TechNet wielokrotnie wymieniany w części teoretycznej. Warto byłoby też wspomnieć o technikach hybrydowych, które współcześnie wiodą prym w diagnostyce obrazowej, a Doktorant tylko wspomniał o nich na koniec rozdziału. Ponadto opisując tomografię komputerową Doktorant odniósł się, że wykorzystywane jest promieniowanie rentgenowskie. Sugerowanym określeniem byłoby użycie określenie promieniowania jonizującego a określenie rentgenowskie pozostawić aparatom rentgenowskim mimo tego, że cała diagnostyka obrazowa (poza MRI i USG) odnosi się do wykorzystania promieniowania jonizującego a różnica polega na jego źródle. Cała część teoretyczna jest przygotowana w sposób pozostawiający wiele do życzenia zwłaszcza od osoby pracującej w obszarze medycyny nuklearnej. Skrót myślowe, kolokwializmy i brak dogłębnego poznania podstaw nie powinny mieć miejsca w takiej pracy. Dogłębnej korekty wymaga również „Bibliografia”. Została ona przygotowana poza wszystkimi standardami: Doktorant czasami podaje numer doi a czasami nie; brak jest dat przy cytowaniu stron internetowych; wykłady jeśli nie są publikacją nie powinny być cytowane; liczne publikacje nie mają danych tj. rok, wolumen, strony; czasopisma czasami mają podane pełne nazwy a czasami są skróty; pozycja 19 nie powinna być wogóle pozycją źródłową; dwie pozycje pod jednym numerem – 119.

W „celach pracy” Doktorant przedstawia założenia prowadzące jego do sformułowania podstawowego celu pracy którym było zbadanie wpływu czasu potrzebnego na przygotowanie wybranych znaczników do diagnostyki onkologicznej z wykorzystaniem techniki PET. Zagadnienie to podzielił Doktorant na etapy dzięki którym same założenia stają się przejrzyste. Muszę jednak odnieść się do sformułowania: „zanik leku w czasie”. Ani lek nie zanika ani izotop. Możemy mówić o czasie połowicznego rozpadu dla izotopów natomiast substancje lecznicze najczęściej ulegają metabolizmowi lub wydalane są w postaci niezmienionej. Odnosząc się również do podstawy założeń celu pracy na stronie 30 odnośnik literaturowy 85 należałoby się posłużyć aktualnym aktem prawnym ze względu na znaczące zmiany w samej ustawie „Prawo Atomowe”, a nie dokumentem z 2000 roku.

Badania własne doktorant rozpoczyna od przedstawienia opisów materiałów i metod jakie używał do pracy naukowej. W rozdziale materiały Doktorant przybliżył substancje, odczynniki jakich używał przy wykonywaniu badań. W tym miejscu zabrakło mi kilku istotnych



elementów, które wymagane są nie tylko w pracach naukowych ale również w dokumentacji niezbędnej do dopuszczeniu do obrotu produktu leczniczego przez osobę wykwalifikowaną. W tym rozdziale powinny znaleźć się informacje choćby o cyklotronie (model, producent), odczynniki powinny mieć podaną czystość, podobnie jak gazy techniczne (ma to znaczenie np. przy wykorzystywanej aparaturze analitycznej). Przy kolumnach oczyszczających powinna być podana wielkość ziarna i jeśli jest to możliwe rodzaj jego. Ryciny 15, 17 są nieczytelne. Ponadto brak jest przy rycinach legendy co zmusza recenzenta do domysłów i utrudnia recenzję. Wydaje mi się, że gdyby rycin tych nie było to odbiór tej części pracy byłby korzystniejszy. Poza tym od tego rozdziału zaczynają się pojawiać liczne puste strony w maszynopisie co nie stwarza dobrego wrażenia zwłaszcza przy druku dwustronnym. Ponadto brak jest numeracji niektórych stron np.: 112, 114, 116, 118 co przy jednoczesnym braku treści potęguje negatywne wrażenie. W rozdziale 3.6 właściwym byłoby określenie stężenie lub aktywność zamiast koncentracja dla poszczególnych roztworów, a mało naukowym określeniem jest używanie słowa „rozlew”. W części dotyczącej metodyki Doktorant rozpoczął od otrzymania poszczególnych izotopów, a następnie pojawiły się opisy radiosyntezy. Jak na opis metodyki to zabrakło mi szczegółowych informacji na temat poszczególnych procesów odnośnie np. ilości, objętości, czasu, rodzaju użytych elementów zużywalnych itp. W ten sposób proces ten jest nieodtworzony dla osoby chcącej sprawdzić możliwość powtórzenia badań. Brak jest informacji aby dysertacja miała charakter niejawną tym samym informacje te powinny być upublicznione. Następnie w rozdziale 4.8 „Metody użyte do przeprowadzenia kontroli jakości wybranych radiofarmaceutyków” Doktorant przedstawia metodologię badań kontroli jakości. Owszem jako podstawę metod podaje Farmakopeę ale brak jest konkretnej informacji czy są do luźno dobrane metody czy procedura jest specyfikacją produktu leczniczego tym bardziej, że dotyczy produktów już zarejestrowanych na rynku. W tym podrozdziale można też znaleźć dużo błędów i uchybień, w tym: użycia zwrotu przedkolumny zamiast prekolumny, stosowania zapisów w systemie angielskim – kropki zamiast przecinków przy cyfrach, brak danych przy rozdzielach chromatograficznych (brak parametrów przepływu, brak podanego czasu retencji, brak informacji o metodzie detekcji badanej substancji – wzorce), jakiej wielkości była płytka wielodołkowa przy badaniu LAL, brak parametrów rozdzielu przy chromatografii gazowej, brak metodyki detekcji przy metodzie TLC (czystość radiochemiczna) zwłaszcza jeśli chodzi o uzyskiwanie wartości procentowych. Przy analizie czystości radionuklidowej Doktorant podał, że oznaczenia wykonał w oparciu o wcześniejszą kwalifikację nie podał metodyki do tego i tu





nasuwa się pytanie czy inne urządzenia też posiadały kwalifikację ? Podsumowując rozdział dotyczący metod czuję znaczący niedosyt podstawowych opisów i danych dotyczący metodologii wykonanych badań. W związku z tym ciężko jest określić i ocenić prawidłowość ich wykonania.

Odnosząc się do najistotniejszej części pracy czyli wyników i dyskusji proszę Doktoranta do odniesienia się do kilku moich spostrzeżeń. Interpretując radiosyntezę FDG możemy przeczytać: „Analiza statystyczna wykazała, że wszystkie wyniki uzyskane przy czasie hydrolizy wynoszącej 8 minut mieszczą się w wartościach granicznych dla wszystkich metod pomiarowych.” – wyniki mieszczą się lub nie w wartościach granicznych i statystyka nie przesunie tych wartości, zatem jak Doktorant statystycznie wykazał, że coś jest mniejsze lub większe od konkretnej wartości liczbowej. Doktorant używa stwierdzenia, że parametry są na granicy akceptacja/odrzućenie – specyfikacja produktów leczniczych nie zawiera parametrów umożliwiających dowolną interpretację – są to parametry konkretne. Na stronie 80 Doktorant jako podstawę uzyskiwania różnych wyników podaje zmienne techniczne, które pod względem naukowym nie mają znaczenia, a wynikają jedynie z niedoskonałości aparatury i procedur i mogłyby być w całym opisie pominięte. Natomiast sam rozdział „Czas rozlewu serii wybranych radiofarmaceutyków na różnych typach dyspenserów” nie koniecznie ma znaczenie naukowe, a jedynie poznawcze. Odnosząc się do tabeli 19 i wyników kontroli jakości brakuje podania chociaż odchylenia standardowego dla otrzymanych wyników żeby można zinterpretować powtarzalność oznaczeń. Jeśli wyniki rozprawy doktorskiej mają posłużyć do zgłoszenia czy zmodyfikowania dokumentacji rejestracyjnej to te informacje są istotne dla kontroli jakości produktu. Sama prezentacja tego rozdziału pozostawia dużo do życzenia ponieważ poza stosowaniem angielskiego zapisu liczby to pojawia się dużo pustych stron w dysertacji a podawanie samych wykresów i tabel bez komentarza do każdego z nich nie wnosi nic istotnego do pracy.

W podsumowaniu Doktorant używa określenia „in House” które samo w sobie odnosi się do zamówień natomiast pierwszy raz słyszę aby określać tym jakkolwiek procedurę związaną z farmacją. Natomiast sugestie dotyczące zmian prawa farmaceutycznego w celu uelastycznienia wymagań produkcji radiofarmaceutyków sugeruje pogorszenie jakości produktu leczniczego co przy obecnych wymaganiach radiofarmaceutyków są mocno liberalne w porównaniu do klasycznych substancji leczniczych.



Podsumowując, rozprawę doktorską Pana magistra Pawła Waśniowskiego na pewno można stwierdzić, że podstawową wartością i wkładem tej pracy w naukę jest przygotowanie nowych schematów syntezy poszczególnych radiofarmaceutyków co może w znaczący sposób poprawić jakość przygotowania tych preparatów w zakładach medycyny nuklearnej. Od strony praktycznej cenne jest opracowanie schematów znakowania i optymalizacja poszczególnych działań mająca na celu przygotowanie konkretnej dawki preparatu dla pacjenta. Ważne jest aby w tak niszowej dziedzinie jaką jest Medycyna Nuklearna a zwłaszcza Radiofarmacja powstawały nie tylko prace dyplomowe ale również rozprawy doktorskie. Musimy tylko pamiętać o ich jakości tak jak musimy dbać o jakość produktów leczniczych.

Podsumowując przygotowana przez Pana magistra Pawła Waśniowskiego dysertacja 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 Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie Pana magistra Pawła Waśniowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK  
Katedry Chemii Farmaceutycznej  
Zakładu Chemii Farmaceutycznej,  
Analizy Leków i Radiofarmacji  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

  
Prof. dr hab. n. farm. Paweł Szymański