



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej Wydziału Farmaceutycznego z OAM

prof. dr hab. n. farm. Justyna Brasuń

Wrocław, 16 września 2019 r.

OCENA ROZPRAWY DOKTORSIEJ

mgr Aleksandry Gostyńskiej
pt.: "Badania kompatybilności wybranych chemioterapeutyków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego".

Praca wykonana w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej,
Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Promotor pracy - prof. dr hab. n. farm. Anna Jelińska
Promotor pomocniczy – dr n. farm. Katarzyna Dettlaff

Jednym z istotnych elementów terapii jest leczenie żywieniowe. Możliwość dostarczania niezbędnych składników odżywczych drogą pozajelitową pacjentom, u których ten proces jest niemożliwy czy też zaburzony, jest jednym z najważniejszych odkryć medycyny XX wieku. W przebiegu wielu chorób, np.: chorób nowotworowych lub stosowanych terapii może dochodzić do znacznego wyniszczenia organizmu poprzez brak niezbędnych składników odżywczych, których przyjmowanie drogą pokarmową jest niemożliwe lub istotnie zaburzone. Żywienie pozajelitowe to także istotny element wspomagania procesu leczenia *m.in.* niedożywienie może negatywnie wpływać na ograniczone działanie farmakoterapii lekowej.

Celem przedstawionej mi do recenzji pracy była analiza kompatybilności wybranych chemioterapeutyków z pięcioma komercyjnie produkowanymi mieszaninami do żywienia pozajelitowego (Kabiven, Nutriflex Lipid Special, Nutriflex Omega Special, Olimel N9E, SmofKabiven). Badanymi lekami były trzy antybiotyki: gentamycyna, amikacyna i tobramycyna, a dwa należały do grupy fluorochinolonów

i były to cyprofloksacyna oraz lewofloksacyna. Ponadto, Doktorantka przeprowadziła także badania kompatybilności cyprofloksacyny oraz lewofloksacyny - z osiemnastoma mieszaninami żywieniowymi typu wszystko w jednym oraz oceniła ich trwałość w dziewięciu mieszaninach żywieniowych przez siedem dni przechowywania.

Istotnym elementem przeprowadzonych badań było to, że wszystkie mieszaniny żywieniowe zostały przygotowane w warunkach aseptycznych oraz różniły się ilością i rodzajem aminokwasów i emulsji tłuszczowej, zawartością glukozy oraz elektrolitów.

Swój cel Doktorantka zrealizowała stosując ocenę właściwości fizykochemicznych układów mieszanina/lek oraz samych mieszanin. Pozwoliło to na określenie wpływu obecności chemioterapeutyku w danej mieszaninie na jej właściwości, co jest istotnym elementem poszukiwania optymalnych warunków pozwalających na połączenie odżywianie pacjenta z jednoczesnym podawaniem leku.

Niniejsza rozprawa posiada klasyczny układ, charakterystyczny dla prac eksperymentalnych. Składa się jedenastu głównych rozdziałów przedstawionych na 148 stronach. Rozpoczyna ją Wstęp, w którym Doktorantka szczegółowo opisuje rekomendacje dotyczące stosowania żywienia klinicznego, porównuje żywienie dojelitowe z żywieniem pozajelitowym, opisuje żywienie immunomodulujące. Charakteryzuje emulsje tłuszczowe stosowane w żywieniu klinicznym oraz żywienie kliniczne w wybranych jednostkach chorobowych. Tak jak wcześniej wspomniałam, celem pracy doktorantki było określenie kompatybilności wybranych leków z mieszaninami stosowanymi w żywieniu pozajelitowym, z związku z tym rozdział dotyczący charakterystyki kompatybilności i interakcji leków z żywieniem pozajelitowym oraz zastosowanie aminoglikozydów i fluorochinolonów w intensywnej terapii jest istotnym elementem pozwalającym na zrozumienie istoty prowadzonych badań.

W kolejnych dwóch rozdziałach Doktorantka przedstawiła cel badań oraz warunki doświadczalne: wykorzystany materiał badawczy, odczynniki oraz aparaturę i sprzęt laboratoryjny. W rozdziale tym Doktorantka szczegółowo opisała stosowaną metodykę, która w mojej opinii została dobrana prawidłowo co pozwoliło zrealizować założone przez Doktorantkę cele. Zastosowanymi metodami badawczymi były: pomiar pH, badanie wielkości cząstek emulsji tłuszczowej, badanie potencjału zeta układu olej-woda oraz badanie osmolalności. Dodatkowo, w celu śledzenia zmian zawartości

badanych fluorochinolonów w czasie, wykorzystano opracowaną i zwalidowaną metodę wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).

W piątym rozdziale niniejszej dysertacji, obejmującym 56 stron, zostały przedstawione wyniki. Rozdział ten podzielony jest na trzy podrozdziały: ocena kompatybilności badanych leków z mieszaninami RTU, ocena kompatybilności badanych fluorochinolonów z mieszaninami all-in-one, ocena stabilności badanych fluorochinolonów w mieszaninach all-in-one. W rozdziale tym zostały przedstawione przede wszystkim tabele i wykresy. Moim zdaniem, omówienie uzyskanych wyników w tym rozdziale (a nie w następnym rozdziale) zdecydowanie ułatwiłoby zapoznanie się i zrozumienie czytającemu z przedstawionych danych.

Po przedstawieniu wyników przechodzimy do rozdziału szóstego, „Omówienie i dyskusja wyników”, który został przedstawiony na 27 stronach. Następne rozdziały to: Wnioski, Streszczenie pracy w języku polskim i angielskim, spis rycin (34) i tabel (39).

Doktorantka, swoją dysertację, oparła na przeanalizowaniu i zacytowaniu 176 pozycji literaturowych co pokazuje dogłębną analizę badanej problematyki w kontekście prowadzonych badań.

Badania przeprowadzone przez Doktorantkę miały na celu określenie możliwości równoczesnego podawania wybranych leków z mieszaninami do żywienia pozajelitowego przez łącznik Y. Ponadto Doktorantka podjęła się określenia możliwości dodawania badanych fluorochinolonów do mieszanin żywieniowych, ich przechowywania i podawania łącznie z jednego opakowania. Przedstawione badania zostały podzielone na trzy etapy.

W pierwszym z nich określono kompatybilność fizyczną badanych leków z pięcioma komercyjnie produkowanymi mieszaninami żywieniowymi typu RTU. Na podstawie oceny wizualnej nie zaobserwowano destabilizacji emulsji tłuszczowej oraz wytrącenia nierozpuszczalnego osadu dla wszystkich badanych mieszanin oraz po wprowadzeniu do nich leków, niemniej jednak tylko amikacyna nie wpływała na średnią wielkość cząstek emulsji tłuszczowej.

W drugim etapie prowadzonych badań określono kompatybilność cyprofloksacyny i lewofloksacyny z osiemnastoma mieszaninami typu all-in-one i na podstawie oceny wizualnej nie wykazano destabilizacji emulsji tłuszczowej dla wszystkich mieszanin M1-M18. Wprowadzenie leku do mieszanin także nie

spowodowało jej destabilizacji. Niemniej jednak po wprowadzeniu CF do mieszanin M5-M8 oraz M18 pojawił się nierozpuszczalny osad.

Celem trzeciego etapu było określenie możliwości dodawania fluorochinolonów do mieszanin stosowanych w żywieniu pozajelitowym w celu ich przechowywania i podawania pacjentowi w jednej infuzji. Doktorantka wykazała brak oznak destabilizacji emulsji tłuszczowej oraz brak wytrącenia nierozpuszczalnego osadu dla wszystkich mieszanin all-in-one bez i z ich dodatkiem, a stabilność leków zależała od warunków przechowywania i składu mieszaniny.

W mojej opinii interesującym aspektem przeprowadzonych badań było określenie zależności rozpuszczalności cyprofloksacyny od stężenia wybranych jonów metali. Doktorantka wykazała wytrącanie osadu w układach cyprofloksacyna-mieszaniny (M1 – M18) o niższych stężeniach jonów magnezu i wapnia, w których stosunek molowy $nCa^{2+}:nMg^{2+} = 1:2$. Jako przyczynę powstania osadu Doktorantka zaproponowała powstawanie adduktu magnezu z cząsteczkami wody. (W tym miejscu chciałabym zauważyć iż bardziej prawidłową nazwą byłoby akwajonu magnezu (II)). Myślę, to wytłumaczenie jest zbyt ogólne i dobrze byłoby odpowiedzieć na „Dokładnie dlaczego następuje wytrącanie?”. Kolejnym bardzo interesującym wynikiem przeprowadzonych badań jest istotny wpływ jonów żelaza (II) i (III) na wzrost rozpuszczalności leku i w tym miejscu także byłoby dobrze wyjaśnić przyczynę tego zjawiska.

Swoje wyniki Doktorantka podsumowała w formie siedmiu wniosków z których w mojej opinii najistotniejszymi są:

- „badane antybiotyki aminoglikozydowe wykazują odmienne oddziaływanie na mieszaniny żywieniowe: amikacyna wykazuje zgodność z mieszaninami RTU 1 – RTU 5, natomiast gentamycyna i tobramycyna powodują powstawanie aglomeratów cząstek emulsji tłuszczowych powyżej 500 nm” (w moim odczuciu interesującym aspektem prowadzonych badań byłoby wyjaśnienie przyczyny różnicy w oddziaływaniu badanych antybiotyków z mieszaninami)

- „lewofloksacyna wykazuje zgodność z użytymi mieszaninami żywieniowymi z wyjątkiem mieszaniny RTU zawierającej emulsję tłuszczową na bazie długo- i średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych wzbogaconych w olej rybny” (warto byłoby określić przyczynę braku kompatybilności tej mieszaniny z lekiem)

- „cyprofloksacyna i lewofloksacyna ulegają rozkładowi w mieszaninach żywnościowych zgodnie z kinetyką rozkładu reakcji pseudopierwszego rzędu. Największy wpływ na rozkład badanych leków ma temperatura i światło, natomiast skład jakościowo-ilościowy mieszaniny żywnościowej w mniejszym stopniu wpływa na szybkość rozkładu cyprofloksacyny i lewofloksacyny”.

Na szczególną uwagę zasługuje dorobek naukowy Doktorantki. Jest ona współautorem sześciu publikacji naukowych opublikowanych w krajowych i zagranicznych czasopismach o łącznym współczynniku wpływu IF: 9.260 oraz 50.000 Punktacja Min. Nauki. Ponadto jest współautorem piętnastu doniesień zjazdowych prezentowanych na zagranicznych i krajowych konferencjach. Była także wykonawcą w grantie SONATA nr 2015/17/D/NZ7/00792 finansowanym przez Narodowe Centrum Nauki.

Przechodząc do końcowej oceny recenzowanej rozprawy doktorskiej stwierdzam, że stanowi ona wartościowy wkład do badań mających na celu określenie kompatybilności wybranych leków z mieszaninami do stosowania w żywieniu pozajelitowym. Uzyskane wyniki są bardzo interesujące i znacznie poszerzają naszą wiedzę na ten temat, a pojawienie się w tekście drobnych niedociągnięć językowych i typograficznych nie ma żadnego wpływu na stronę merytoryczną pracy.

Oceniając wysoko poziom badań naukowych przedstawionych w rozprawie doktorskiej w konkluzji wyraźnie stwierdzam, że przedstawiona przez Doktorantkę rozprawa spełnia wszystkie warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w ustawie o stopniach i tytułach naukowych z dnia 14 marca 2003 roku z późniejszymi zmianami Wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, o dopuszczenie Pani mgr Aleksandry Gostyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wysoką wartość naukową oraz znaczący dorobek naukowy Kandydatki, wnoszę także o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Aleksandry Gostyńskiej.

