

Katowice / 19-02-2020

Recenzja rozprawy doktorskiej Pana mgr Marcina Szydło zatytułowanej

**„Optymalizacja zautomatyzowanego procesu syntezy i oczyszczania związków
biologicznie aktywnych znakowanych izotopem węgla [^{11}C]”**

Katedra i Zakład
Biofarmacji

Wydział
Farmaceutyczny

z Oddziałem
Medycyny
Laboratoryjnej

41-200, Sosnowiec
ul. Jedności 8
www.sum.edu.pl

Kierownik
Katedry
prof. dr hab. n. farm

Janusz Kasperczyk
tel.: (+ 48 32) 3641249

SEKRETARIAT
tel.: (+ 48 32) 364 12 67



Rozprawa doktorska mgr Marcina Szydło pt., „**Optymalizacja zautomatyzowanego procesu syntezy i oczyszczania związków biologicznie aktywnych znakowanych izotopem węgla [^{11}C]**” została wykonana w Zakładzie Diagnostyki PET w Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach. pod kierunkiem prof. dr hab. n.med.. Marii Sokół. Rozprawa dotyczy optymalizacji procesu wytwarzania ^{11}C choline, cennego radioznacznika stosowanego w badaniu raka stercza, dla którego w Farmakopei brak jest receptur jego syntezy jak i wytycznych dotyczących kontroli jakości wytwarzania radioznacznika.

Rozprawa liczy aż 166 stron, lecz 21 stron zajmują kopie 3 publikacji, w których doktorant jest pierwszym autorem, a 22 strony kopie certyfikatów analiz użytych odczynników, kolumn chromatograficznych, filtrów itp. W zasadzie rozprawa rozpoczyna się od 3 stronicowego wprowadzenia w zagadnienia dotyczące wyboru obiektu badań jak i celu przeprowadzonych prac badawczych. Cel pracy został sformułowany jasno i konkretnie. Przedstawiony w tym wprowadzeniu krótki przegląd najnowszych doniesień literaturowych udowadnia celowość przeprowadzonych prac. ^{18}F FDG (^{18}F fluorodeoksyglukoza) jest obecnie popularnym radioznacznikiem stosowanym w pozytonowej tomografii emisyjnej jak i w PET/TK. Nie pozbawiony jest jednak szeregu wad, takich jak mała czułość i specyficzność. W monitorowaniu raka stercza jest on mało przydatny, gdyż nowotwory prostaty charakteryzują się obniżonym metabolizmem glukozy. Dlatego trwają badania nad otrzymaniem nowych radioznaczników o większej czułości i specyficzności. Szczególną uwagę zwrócono na cholinę, składnik fosfolipidów błony komórkowej i możliwości zastosowania ^{11}C choline i ^{18}F fluorometylocholine jako radioznaczników do obrazowania w PET tym bardziej, że ^{11}C cholina 8 lat temu została dopuszczona przez FDA do zastosowań klinicznych w USA.

W części teoretycznej rozprawy na 48 stronach doktorant przedstawia podstawy fizyczne, na których opiera się pozytonowa tomografia emisyjna i PET/TK, opisuje zasady działania aparatów PET, ich budowę, generowanie obrazu. Przedstawia rodzaje aparatów PET. Szczegółowo omawia znaczniki stosowane w diagnostyce medycznej PET, ich możliwości aplikacyjne, opisuje metody wytwarzania radioznaników przy pomocy generatorów oraz dużo uwagi poświęca cyklotronom. Wstęp teoretyczny zawiera wszystkie niezbędne informacje do analizy rezultatów badań uzyskanych przez doktoranta, nie zawiera treści niepotrzebnych lub odległych od prowadzonych w ramach pracy doświadczeń i prac badawczych. Przygotowanie wstępu literaturowego wymagało dokładnego przeglądu rezultatów najnowszych badań opublikowanych w artykułach naukowych w ostatnich latach. Na pochwałę zasługuje szata graficzna pracy, duża liczba przydatnych do zobrazowania treści rysunków i zdjęć.

Część eksperymentalna rozprawy rozpoczyna się od opisu cyklu produkcyjnego ^{11}C -cholinę zaprezentowanego w postaci schematu blokowego, który w jasny i prosty sposób przedstawia wszystkie kolejne etapy wytwarzania radioznanika. Do identyfikacji i określenia stopnia czystości cholinowych związków użytych przy wytwarzaniu radiofarmaceutyka zastosowano metody analityczne pomiar gęstości względnej, chromatografię gazową, a także metody spektroskopowe IR oraz NMR.

Następnie przedstawiono procedurę syntezy ^{11}C -cholinę z wykorzystaniem aparatury Bioscan i podano informację o dokonanych zmianach parametrów w celu optymalizacji wytwarzania izotopu. Dokonano obniżenia ciśnienia napełniania tarczy z 20 bar do 17 bar. Zmiana tego parametru wpłynęła na zwiększenie natężenia wiązki protonów jak i wydajności reakcji jądrowej o 27%. Rodzi się pytanie czym podyktowana była zmiana ciśnienia napełniania tarczy o 3 bary a nie np. o 2 lub 4. W jaki sposób przewidziano lub wyznaczono, że 17 bar będzie tym ciśnieniem, które wpłynie na uzyskanie optymalnych wartości natężenia wiązki protonów jak i wydajności reakcji jądrowej.

W dalszym opisie części eksperymentalnej przedstawiono szczegółowo standardową procedurę wytwarzania jodu ^{11}C metylu, w której dimetyloetanol rozpuszcza się w dimetyloformamidzie (DMF). Ze względu na wysoką toksyczność DMF-u zastąpiono go etanolem oraz przeniesiono środowisko metylacji do fazy stałej. Te modyfikacje wymagały oczywiście zmian technicznych systemu sterującego pracą modułu ReFORM PLUS. Dokonane zmiany skróciły proces wytwarzania izotopu o 5 min tj. aż o 25% czasu jego półtrwania. Następnie doktorant przedstawia szczegółowo etapy oczyszczania i konfekcjonowania oraz kontroli jakości wytwarzanej ^{11}C – cholinę, na którą składa się czystość chemiczna i radiochemiczna, identyfikacja radionuklidowa i czystość mikrobiologiczna. Należy podkreślić ogrom pracy wykonanej przez doktoranta, ilość zastosowanych technik i procedur w

procesie syntezy i cyklu produkcyjnym radioznacznika jak i następnie w procesie jego oczyszczania i przeprowadzonych procedur kontroli jakości otrzymanego produktu z zachowaniem rygorów farmakopealnych.

Rezultatem wszystkich dokonanych optymalizacji i zmian jest możliwość zwiększenia wydajności procesu syntezy ^{11}C -choliny co przekłada się na zwiększenie nawet do 30% liczby dawek do stosowania klinicznego. Zaproponowany proces jest w pełni zautomatyzowany a jakość otrzymywanych dawek radiofarmaceutyku przewyższają ustalone kryteria kontroli jakości i spełniają wymagania produktów leczniczych podawanych dożylnie. Dokonane modyfikacje wpływają na zmniejszenie kosztu wytworzenia dawki diagnostycznej, a w wyniku przeniesienia środowiska reakcji syntezy ^{11}C choliny do fazy stałej zwiększa się liczba uzyskiwanych dawek radioznacznika bez utraty ich właściwości diagnostycznych, co w konsekwencji umożliwia zwiększenie liczby badań w ciągu jednego dnia.

Rozprawa zawiera również rozdział zatytułowany „Przyszłość radiofarmaceutyków”. Jednakże trudno przedstawić na 3 stronach tak złożone zagadnienie jak perspektywy rozwoju technik medycznych wykorzystujących radiofarmaceutyki. Doktorant w tym rozdziale przedstawił najnowsze doniesienia dotyczące procedur syntezy wybranych radioznaczników powiązane z tematyką jego rozprawy i uzyskanymi rezultatami.

Rozprawę doktorską kończą zwięźle przedstawione główne wnioski wypływające z uzyskanych rezultatów badań, modyfikacji i optymalizacji procesów i procedur oraz streszczenie pracy w języku polskim i angielskim. Do pracy dołączono na 10 stronach obszerną bibliografię w kolejności alfabetycznej, która obejmuje wykaz oryginalnych prac naukowych głównie anglojęzycznych opisujących wyniki najnowszych badań wiążących się z tematyką rozprawy.

Podsumowując, chciałbym podkreślić, iż przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr Marcina Szydło stanowi istotny wkład w rozwój technologii otrzymywania radiofarmaceutyków do zastosowań medycznych. Doktorant z niezwykłą dokładnością przedstawił wszystkie wymagane procedury konieczne do przeprowadzenia syntezy radiofarmaceutyku i kontroli jego jakości. Opisane procedury i modyfikacje przedstawione są bardzo szczegółowo i precyzyjnie. Czytając rozprawę ma się świadomość, że pisała ją osoba, która jest doskonałym fachowcem w dyscyplinie, której dotyczy rozprawa, o ogromnej wiedzy i wieloletnim doświadczeniu w pracy z radiofarmaceutykami i aparaturą stosowaną do ich wytwarzania jak i z wymogami jakościowymi niezbędnymi w takiej pracy. Poziom szczegółowości jest czasami niezwykły, ale pedantyczna szczegółowość wszystkich procesów „krok po kroku” powoduje, że rozprawa doktorska może być wykorzystana jako szczegółowa instrukcja

technologiczna wytwarzania ^{11}C -choliny. Opracowana modyfikacja technologii wytwarzania ^{11}C choliny z powodzeniem może być wdrażana przez wszystkie centra PET posiadające cyklotron wyposażony w tarczę do produkcji węgla C-11.

Rozprawa jest napisana jasnym i zrozumiałym językiem. Przedstawiony zakres badań i zastosowane metody badawcze doprowadziły do założonego celu. Zamieszczone w recenzji uwagi nie umniejszają wartości całej pracy.

Praca doktorska Pana mgr Marcina Szydło reprezentuje wysoki poziom z uwagi na rangę rozwiązanego problemu jak i zakres przeprowadzonych badań, wyróżnia się oryginalnością zastosowanych metod i narzędzi badawczych i ma walory poznawcze jak i użytkowe. Rezultaty badań zostały opublikowane w 3 oryginalnych artykułach, w Contemporary Oncology i w Journal of Pharmaceutical Sciences & Emerging Drugs. We wszystkich publikacjach doktorant jest pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym.

Na zakończenie chciałbym podkreślić, że rozprawa spełnia warunek rozwiązania oryginalnego problemu naukowego. W rozprawie doktorant wykazała ogólną wiedzę teoretyczną w danej dyscyplinie naukowej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Pan mgr Marcin Szydło wykazał w rozprawie doktorskiej umiejętność zaplanowania eksperymentu i prowadzenia prac badawczych oraz poprawnego i przekonującego przedstawiania uzyskanych przez siebie wyników badań. Rozprawa doktorska Pana mgr Marcina Szydło spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 roku (Dz.U. z 2016 r. poz.882 ze zm. Dz.U. z 2017 r. poz. 1789) i jednoznacznie, z pełnym przekonaniem wnoszę o dopuszczenie jej do publicznej obrony.

