



**Prof. dr hab. Barbara Gil**

Zakład Chemii Nieorganicznej

Grupa Chemii Zeolitów

tel.: +48 12 686 2469

e-mail: barbara.k.gil@uj.edu.pl

## Recenzja

### w postępowaniu habilitacyjnym dr. inż. Mariusza Sandomierskiego „Materiały zawierające kationy dwuwartościowe jako nowe nośniki substancji aktywnych farmaceutycznie”

Przedmiotem recenzji jest praca habilitacyjna dr inż. Mariusza Sandomierskiego, pracownika Instytutu Technologii i Inżynierii Chemicznej Politechniki Poznańskiej.

Recenzja została sporządzona zgodnie z wymaganiami określonymi w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) w odpowiedzi na pismo prof. dr hab. inż. Ewy Kaczmarek, Dziekana Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej z dnia 9.01.2024 r.

#### 1. Ocena parametrów formalnych

Kandydat nie ubiegał się uprzednio o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Jego kariera naukowa związana jest z macierzystą jednostką – Politechniką Poznańską, gdzie po zakończeniu studiów i uzyskaniu stopnia doktora nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne w dniu 07.07.2020 r. pracował jako asystent (2019-2021) a obecnie jako adiunkt (od 2021) w Instytucie Technologii i Inżynierii Chemicznej Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej.

Dane scjentometryczne zacytowane poniżej zostały opracowane na podstawie Web of Science, z uwzględnieniem trzech różnych opcji: nazwiska autora (Sandomierski M lub Sandomierski Mariusz oraz afiliacja Politechnika Poznańska) jak i następujących identyfikatorów autora ORCID: 0000-0001-8227-8062 oraz Researcher ID: DYP-8985-2022. Zgodnie z uzyskanymi danymi autor opublikował 49 (R<sub>ID</sub>) lub 44 (ORCID) prac, jego indeks H wynosi 12 (R<sub>ID</sub>, ORCID) a liczba cytowań odpowiednio 342, w tym 235 bez autocytowań (ORCID); 348, w tym bez autocytowań 233 (R<sub>ID</sub>) oraz 352, w tym bez autocytowań 246 (wyszukiwanie wg nazwiska i afiliacji). Liczba publikacji oscyluje wokół podanej przez habilitanta liczby 47 prac i sugeruje, że autor posługuje się głównie identyfikatorem R<sub>ID</sub>. W mojej ocenie zarówno liczba prac jak i wszystkie współczynniki oddziaływania wskazują, że Kandydat osiągnął rozwój naukowy, który odpowiada stopniowi doktora habilitowanego, a zatem możliwość uzyskania pozytywnej oceny jego dorobku naukowego.

Definitywnie przedstawione przez Kandydata rozdziały w monografiach naukowych (wszystkie prace w Wydawnictwie UMCS Lublin, 12 przed uzyskaniem stopnia doktora i 2 po) są kilkustronicowymi (3-4 strony) mini-rozdziałami w pracach zbiorowych, pozycji na poziomie 20 pkt

MNiSW (ISBN 978-83-227-9602-3). W moim odczuciu jest to swoiste „rozcieńczenie” solidnego pod innymi względami dorobku publikacyjnego, nie są jednak częścią cyklu habilitacyjnego.

Osiągnięcie zatytułowane „*Materiały zawierające kationy dwuwartościowe jako nowe nośniki substancji aktywnych farmaceutycznie*” obejmuje łącznie cykl 17 prac powiązanych tematycznie, opublikowanych w latach 2020–2023, w tym 15 publikacji naukowych oraz 2 patenty. Łączny współczynnik oddziaływania to 68,600 (IF 5-letni), a łączna wartości punktów MNiSW to 1700.

W przypadku artykułów naukowych przed doktoratem Kandydat opublikował 18 prac, po uzyskaniu stopnia doktora kolejnych 30 (17 w cyklu habilitacyjnym), co wypełnia znamiona wymogu istotnego wzrostu aktywności naukowej w okresie po otrzymaniu tytułu naukowego doktora. Jedna z publikacji ukazała się przed uzyskaniem stopnia doktora i formalnie nie powinna stanowić części cyklu, aczkolwiek rozumiem, że stanowiąc punkt wyjścia do pozostałych publikacji aż „prosi się” o wliczenie do cyklu. Artykuły zostały opublikowane w bardzo dobrych i dobrych czasopismach, o wysokiej renomie (liczonej nie tylko wysokimi współczynnikami wpływu), takimi jak *Materials Chemistry Frontiers* (RSC), *International Journal of Biological Macromolecules* (Elsevier) czy *Scientific Reports* (Springer, grupa Nature).

Kolejnym punktem oceny dorobku Kandydata jest ocena czy kandydat odgrywał wiodącą rolę w ramach powstawania współautorskich prac naukowych. Wszystkie przedstawione do oceny publikacje są wieloautorskie, tylko 3 zostały opublikowane bez udziału promotora pracy doktorskiej Kandydata, prof. dr hab. inż. Adama Voelkela, co jest o tyle naturalne, że wielu naukowców dopiero po uzyskaniu habilitacji znacząco się usamodzielnia, a praca w małych grupach badawczych z reguły odbywa się z udziałem ich kierowników. W przedstawionym cyklu habilitacyjnym dr inż. Mariusz Sandomierski jest albo autorem pierwszym, albo korespondującym (albo jednocześnie pierwszym i korespondującym), co jednoznacznie określa jego znaczącą rolę w powstawaniu poszczególnych publikacji. Do analogicznego wniosku prowadzi analiza dostępnych w niektórych publikacjach CRediT (taksonomia ról współtwórców) oraz oświadczeń współautorów. We wszystkich pracach rola dr inż. Mariusza Sandomierskiego polegała w głównej mierze na przygotowaniu koncepcji badań, opracowaniu hipotez badawczych, formułowaniu wniosków na podstawie uzyskanych wyników własnych i współautorów, przygotowaniu manuskryptów do publikacji, zatem jest to niewątpliwie rola wiodąca.

## **2. Ocena wskazanego przez kandydata osiągnięcia naukowego**

Zagadnienie podjęte przez Habilitanta dotyczące tworzenia i badania systemów uwalniania leków jest obecnie jedną z najprężniej rozwijających się problematyk badawczych, bardzo trudnych, ponieważ wymagających połączenia ekspertyzy z zakresu ciała stałego oraz zagadnień z farmakologii, farmacji czy medycyny.

Habilitant zaproponował nowe, racjonalne podejście, w którym leki związane są z nośnikiem przez kationy dwuwartościowe i uwalniane podczas wymiany jonowej na jony jednowartościowe występujące w płynach ustrojowych, na skutek zaniku interakcji nośnik – kation dwuwartościowy – substancja czynna. Jako substancje czynne Habilitant wybrał leki używane w leczeniu osteoporozy [H1-H12, H16], przeciwnowotworowe [H13-H16] i antybiotyki [H17]. Moja ogólna ocena tych prac jest pozytywna, mam jednak drobne uwagi, które załączam poniżej. Oczywiście wszystkie prace zostały już zrecenzowane i nie ma możliwości ich uzupełniania, niemniej jednak, ponieważ dr inż.

Mariusz Sandomierski zamierza kontynuować tę tematykę badawczą mogą się przyczynić do ulepszenia przyszłych prac.

Przedstawiony cykl publikacji jest nie tylko spójny, ale też bardzo logicznie zaprojektowany.

Jednym z najczęściej wybieranych nośników leków jest, uznawany za całkowicie biokompatybilny, hydroksyapatyt, jednak jego pojemność sorpcyjna jest ograniczona, ponieważ wynika z ułożenia kryształów w aglomeraty, sam materiał jest nieporowaty, a powstałe międzykrystaliczne pory na granicy między mezo- i makroporami. Naturalnym wyborem w projektowaniu nośników leków są zeolity, które stosunkowo łatwo można otrzymać w formach zawierających jony dwuwartościowe i to właśnie stanowiło punkt wyjścia dla dr inż. Sandomierskiego, który rozpoczął badania od wapniowych form zeolitów A oraz X, zatem krystalicznych mikroporowatych materiałów o niskim Si/Al i dużej pojemności sorpcyjnej względem jonów  $\text{Ca}^{2+}$ , które zostały użyte jako nośniki dla ryzedronianu, antyosteoporotycznego leku z grupy bisfosfonianów [H1]. Moim zdaniem zastosowanie jonów  $\text{Ca}^{2+}$  jest jak najbardziej polecane, ze względu na częsty skutek uboczny leczenia bisfosfonianami – hipokalcemię, uwalnianie wapnia z nośnika stanowi dodatkowy atut tego układu. Zastosowanie nośnika jest w tym przypadku bardzo wskazane ze względu na bardzo małą biodostępność leku, nieprzyjemne skutki uboczne i bardzo uciążliwy dla pacjentów reżim jego przyjmowania. Wyniki były na tyle obiecujące, że stały się podwaliną całej habilitacji. Wpływ rodzaju kationu wymiennego ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ) oraz rodzaju leku (ryzedronian i kwas zoledronowy) opisano w publikacji H2, zaproponowana została przyczyna różnej kinetyki uwalniania leków, bazując na doniesieniach literaturowych, sugerujących silniejsze wiązanie obu leków z jonami cynku (wiązanie z wolną parą elektronową na atomie azotu w obu lekach) oraz prawdopodobnym zamykaniu porów zeolitu przez kwas zoledronowy (niestety nie potwierdzony w pracy H2 badaniami porowatości).

Kolejnym naturalnym wyborem przy poszukiwaniu materiałów mogących stanowić nośnik leków jest montmorylonit i to on został zastosowany w pracy H3. Warstwowy materiał umożliwia znacznie efektywniejsze oddziaływania z jonów wapnia (znajdujących się w przestrzeniach międzypakietowych) z wprowadzonymi lekami, niemniej jednak okazało się, że prawdopodobnie ze względu na strukturę warstwową uwalnianie leku (ponownie ryzedronian) było znacznie szybsze. Szkoda, że autor nie pokusił się o sprawdzenie czy wprowadzenie leku prowadzi też do rozsunęcia warstw montmorylonitu. Zmiany w objętości układu nośnik-lek mają duże znaczenie przy planowaniu docelowej formulacji.

W kolejnej publikacji [H4] autor przechodzi do osadzania ryzedronianu na biokompatybilnych układach nieporowatych, tym razem są to fitynian wapnia i strontu. Dla układów nieporowatych podstawowym czynnikiem decydującym o kinetyce uwalniania leków jest rodzaj kationu. W omawianym przypadku lek uwalniał się szybciej z fitynianu strontu, niemniej jednak nie udało się określić przyczyny powstałych różnic zarówno w adsorpcji, jak i desorpcji leku.

Kolejne publikacje dotyczą już układów mieszanych – czyli łączenia różnych materiałów w konstrukcji inteligentnych nośników leków. Pierwsza hybryda to układ zeolit X (oczywiście w formie wapniowej) i chitozan, a jako układ porównawczy – hydroksyapatyt w analogicznym rusztowaniu chitozanowym. W pracy H5 pokazano przebieg długotrwałego uwalniania ryzedronianu – nawet w ciągu 30 dni, co stanowi bardzo obiecujący wynik, sugerujący możliwość zastosowania rusztowania zeolit-chitozan w implantach.

Przyznam, że podczas lektury tej pracy zastanowiła mnie podana wielkość średnicy porów dla zeolitu X, równa ok. 2 nm (porowatość międzykrystaliczna?), autorzy nie wspomnieli jednak o zmianie porowatości po wprowadzeniu rusztowania chitozanowego i jego wpływie na mikroporowatość zeolitu.

Pierwszym krokiem w kierunku badań implantów pokrywanych zeolitem są badania opisane w pracy H6, w której badano zachowanie układu nośnik tytanowy – zeolit CaSOD – ryzedronian (opatentowany w pracy H7) i uzyskano spowolnione uwalnianie leku. Jako recenzent chciałabym zapytać, dlaczego wybrano nieporowaty materiał do pokrywania implantu. Układ ten został zmodyfikowany w pracy H8 poprzez wprowadzenie do sodalitu jonów  $Mg^{2+}$  i  $Zn^{2+}$ . W publikacji tej znalazło się również niezbyt fortunne sformułowanie „In samples containing magnesium ions, the drug risedronate attached via ions mainly inside the pores of the zeolite material” bez wyjaśnienia jakie pory są obecne w tego typu materiale, ponieważ w pracy nie przedstawiono badań porowatości a sodalit nie jest zeolitem mikroporowatym.

Kolejną modyfikacją układu nośnik-lek było zastosowanie warstwy tytanianów wapnia na powierzchni stopu tytanu do sorpcji a następnie uwalniania ryzedronianu (publikacja H9, patent H10), z którego lek został uwolniony całkowicie po 30 dniach. Dużym atutem tych układów jest prostota syntezy, albowiem warstwa tytanianu powstaje na skutek umieszczenia stopu tytanu w pięciomolowym roztworze NaOH a kolejnym krokiem jest prosta wymiana jonowa. Można domniemywać, że w ten sposób można też kontrolować grubość powstającej warstwy. W kolejnej publikacji (H11) układ został zmodyfikowany przez zamianę jonów  $Ca^{2+}$  na  $Zn^{2+}$ . Z powierzchni stopu tytanowego modyfikowanego tytanianem cynkowym lek był uwalniany przez 7 dni.

W pracy H12 Habilitant proponuje kolejną modyfikację układu nośnikowego poprzez funkcjonalizację stopu tytanu materiałem MOF, a właściwie ZIF, konkretnie ZIF-8 topologii sodalitu ze wstępnie wytworzoną warstwą tytanianu cynku. W tym miejscu mam pytanie do Habilitanta, jak powinnam zrozumieć zdanie „Ilość warstw metaloorganicznych możliwych do wytworzenia na powierzchni stopów tytanowych jest o wiele większa, co wskazuje na potencjał kontynuacji tych badań.” Czy chodzi o możliwość zwiększania grubości warstw, czy może ilość oznacza mnogość możliwych do uzyskania struktur.

Już nie jako recenzent, ale jako naukowiec również zajmujący się tworzeniem platform dostarczania leków bardzo żałuję, że Habilitant w swoim autoreferacie nie podsumował efektywności wiązania i uwalniania leków dla wszystkich z badanych materiałów – w tych samych jednostkach (bo czasem podawana jest powierzchnia geometryczna próbki a czasem masa, czasem zaś ilość zaadsorbowanego leku w podawana jest w procentach), co stanowiłoby świetne kompendium wiedzy. Podobnie ciekawie wyglądałyby „znormalizowane” krzywe uwalniania leków, w których na osi rzędnych znajdowałyby się procent uwolnionego leku.

Kolejne prace dotyczą już sorpcji i uwalniania innych leków niż antyosteoporotycznych, aczkolwiek zoledronian pojawia się już w pracy H2, również w kombinacji z zeolitem typu X, także w formie cynkowej. Nowością w tym przypadku (praca H13) jest uwalnianie w warunkach kwasowego pH, imitującego zwiększoną kwasowość otoczenia komórek nowotworowych, a godnym uwagi i bardzo pożądanym rezultatem jest brak uwalniania leku w pH neutralnym (opisany już w pracy H2) i efektywne uwalnianie w buforze kwasowym.

Wybrany przez Kandydata lek a właściwie prolek, 6-merkaptopuryna (MERC), jest lekiem stosowanym m. in w terapii ostrej białaczki limfoblastycznej i mieloblastycznej, charakteryzuje się bardzo słabą biodostępnością (na poziomie kilkunastu procent), co czyni go dobrym kandydatem do wprowadzenia do układu nośnikowego, aczkolwiek w tym przypadku problemem może być możliwość pojawienia się skutku ubocznego w postaci nadmiernego spadku liczby leukocytów i płytek krwi. W tej sytuacji należy natychmiast odstawić lek, co jest trudne do realizacji w przypadku układów nośnikowych. Ponieważ jednak spowolnione uwalnianie leku ma znacząco obniżyć ryzyko powikłań, warto jest taki układ stworzyć i badać. Kandydat bada układy nośnikowe dla MERC w dwóch kolejnych pracach H14 i H15, jako nośniki wybierając formy cynkowe zeolitów typu X i Y o topologii FAU (H14) oraz mezoporowatą krzemionkę modyfikowaną polidopaminą (H15), niestety w tej ostatniej pracy brak jest wyników badania porowatości nośnika. Dostrzegam też pewną niekompatybilność w opisie pracy H14, zamieszczonym w autoreferacie i w publikacji. W autoreferacie napisano bowiem „lek nie jest fizycznie adsorbowany w porach, ale, jak wspomniano wcześniej, jest zatrzymywany poprzez interakcje koordynacyjne z jonami cynku”, co dla mnie jest jednoznaczne z sorpcją leku w porach (tylko tam mogą bowiem znajdować się kationy wymienne i spełnia warunek, że nie jest to fizysorpcja). Z kolei już w abstrakcie publikacji znajduje się zdanie „The research confirms that the drug was trapped on the surface through coordination interactions between zinc cations and the sulfur and nitrogen atoms of the mercaptopurine molecule”, mam z tym dość duży koncepcyjny problem, który chętnie przedyskutowałabym z dr inż. Mariuszem Sandomierskim.

W pracy H16 pojawiają się znane z poprzednich publikacji zeolity X zawierające jony  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$  i  $Zn^{2+}$ , tym razem w charakterze nośników galusanu epigalokatechiny. Również w tej pracy powtarzają się zaobserwowane wcześniej trendy efektywniejszej sorpcji leku w układach zawierających cynk oraz najwolniejszego jego uwalniania, podobnie jak zwiększonego uwalniania w środowisku bardziej kwasowym (pH ok. 5).

W ostatniej publikacji w cyklu habilitacyjnym (H17) Kandydat zaproponował układ nośnikowy, zawierający tytan, pokryty bioaktywną warstwą tytanianu z dwuwartościowymi kationami ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$  i  $Zn^{2+}$ ) oraz cyprofloksacynę jako substancję aktywną. Otrzymane wyniki nie odbiegały ilościowo i jakościowo od obserwowanych w poprzednich prac, potwierdzając możliwości skonstruowanych układów.

Podsumowując – tezy naukowe postawione przez dr inż. Mariusza Sandomierskiego dotyczące zatrzymywania leków tylko na skutek oddziaływań nośnik – kation dwuwartościowy – substancja czynna zostały potwierdzone. Zaproponowane przez niego układy nośnikowe mają spory potencjał rozwojowy, wymagają jednak dalszych prac, związanych głównie z badaniami efektywności działania oraz bezpieczeństwa stosowania, zarówno w układach in vitro, jak i w modelach in vivo.

### **3. Kryterium dotyczące wykazania się istotną aktywnością naukową lub artystyczną.**

Kandydat odbył trzymiesięczny staż naukowy w ramach stypendium doktorskiego ETIUDA (NCN) w University of New Brunswick w Kanadzie oraz kilkudniowy wyjazd do Technical University of Ostrava. Aktywności te wypełniają wymóg wykazania się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej, tym bardziej, że efektem owego wyjazdu była publikacja, aczkolwiek jej tematyka nie była związana bezpośrednio z ocenianym cyklem publikacji.

Kandydat był kierownikiem projektu badawczego PRELUDIUM 14 (realizacja w latach 2018-2020), rozliczonego przez 4 publikacje oraz ETIUDA 7 (realizacja w latach 2019-2020), trzykrotnie wykonawcą w projektach (OPUS i SONATA). Brakuje trochę prowadzenia bardziej znaczącego projektu badawczego, niemniej jednak przy drastycznie malejącym współczynniku sukcesu ostatnich latach, nie jest to wynik dyskredytujący Kandydata.

Podsumowując stwierdzam, że Kandydat spełnia kryterium dotyczące wykazania się istotną aktywnością naukową lub artystyczną.

#### **4. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę kandydata do stopnia doktora habilitowanego.**

Dr inż. Mariusz Sandomierski był promotorem 7 prac dyplomowych (5 inżynierskich i 4 magisterskich), prowadzi zajęcia laboratoryjne oraz o charakterze ćwiczeń ze studentami różnych kierunków oraz różnych roczników, jest to poziom zaangażowania dydaktycznego właściwy na tym etapie kariery naukowej. Kandydat był też opiekunem jednego stażu oraz promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim (praca w toku). Na uwagę zasługuje opieka nad uzdolnionymi studentami, których prace dyplomowe są wyróżniane i nagradzane.

Działania Habilitanta na polu organizacyjnym i popularyzacji nauki również nie odbiegają znacząco od poziomu oczekiwanego na tym etapie pracy – jest to organizacja warsztatów, udział w dniach otwartych, Nocy Naukowców czy współpraca z kołami naukowymi studentów.

#### **Wniosek końcowy**

Zagadnienia przedstawione przez dr inż. Mariusza Sandomierskiego w cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych pt. „Materiały zawierające kationy dwuwartościowe jako nowe nośniki substancji aktywnych farmaceutycznie”, nawet z uwzględnieniem przedłożonych przeze mnie uwag krytycznych, są wartościowe i wnoszą znaczny wkład w rozwój badań nad „inteligentnymi” układami dostarczania leków. Pan dr inż. Mariusz Sandomierski wykazuje istotną aktywność naukową realizowaną w macierzystej jednostce oraz prowadzi aktywną współpracę z jednostkami naukowymi w Polsce i za granicą.

Uważam, że dr inż. Mariusz Sandomierski spełnia wymagania stawiane kandydatom w przewodach habilitacyjnych, zawarte w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.), w związku z czym popieram nadanie mu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk chemicznych.

Barbara Grc