



**KATEDRA  
I ZAKŁAD  
BIOLOGII  
Z GENETYKA**

**Katedra i Zakład Biologii z Genetyką**

**Wydział Farmaceutyczny**

**Uniwersytet Medyczny w Lublinie**

ul. W. Chodźki 4A 20-093 Lublin, tel. 81 448 7232

**Kierownik:**

**Prof. dr hab. n. farm. Anna Bogucka –Kocka**

Lublin 5.02.2024 r.

## **Recenzja**

**osiągnięcia naukowego w związku z postępowaniem w sprawie nadania stopnia doktora  
habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki  
farmaceutyczne Pani dr n. farm. Katarzynie Regulskiej na podstawie osiągnięcia  
naukowego pt. „Analiza trwałości ramiprylu w fazie stałej połączona z oceną jego  
mutagenności i genotoksyczności w kontekście zidentyfikowanego ryzyka inicjacji  
choroby nowotworowej”**

Recenzja wykonana na zlecenie **Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z dnia 28 listopada  
2023r.** Ocenę przeprowadziłam na podstawie dokumentów dostarczonych mi w formie  
papierowej i elektronicznej: 1. Autoreferatu, 2. Wykazu osiągnięć naukowych, 3. Kopii prac  
stanowiących osiągnięcie naukowe, 4. Kopii dokumentu potwierdzającego posiadanie stopnia  
doktora nauk farmaceutycznych, 5. Analizy bibliometrycznej, 6. Oświadczeń współautorów, 7.  
Dokumentacji pozostałych osiągnięć naukowych, współpracy z instytucjami naukowymi,  
odbytych stażach w ośrodkach naukowych, projektach badawczych pozwalającej na

zapoznanie się z przebiegiem rozwoju naukowego i wydanie opinii w sprawie dotyczącej postępowania o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego.

Podstawę prawną sporządzenia niniejszej recenzji stanowi Art. 219 ust. 1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.). Zgodnie tym przepisem stopień doktora habilitowanego nadaje się osobie, która:

1. posiada stopień doktora;
2. posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny;
3. wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

Pani dr n. farm. Katarzyna Regulska od 14.09.2009 do chwili obecnej jest pracownikiem Apteki Szpitalnej w Wielkopolskim Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej - Curie, gdzie pracuje na stanowisku starszego asystenta-farmaceuty. Od 2015 roku jest również zastępcą Przewodniczącego Zespołu ds. Farmakoterapii w Wielkopolskim Centrum Onkologii. Pracuje również w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na stanowisku asystenta badawczo-dydaktycznego w wymiarze ¼ etatu. Tytuł magistra farmacji uzyskała w 2009 roku na podstawie pracy magisterskiej: „Ustalenie struktury przestrzennej saponin steroidowych typu spirostanu i furostanu za pomocą wybranych metod instrumentalnych”, promotor pracy: prof. dr hab. Michał Henryk Umbreit. Dyplom wydany przez Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w dniu 31.03.2009 r.

Stopień doktora nauk farmaceutycznych pani Katarzyna Regulska uzyskała w 2014 roku na podstawie wyróżnionej rozprawy zatytułowanej „Trwałość chlorowodoru imidaprylu w fazie stałej na tle innych inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz ocena wpływu procesu jego degradacji na inicjację nowotworową”, promotor pracy prof. dr hab. Beata Jadwiga Stanis. Stosowny dokument w postaci kopii dyplomu doktorskiego, potwierdzający powyższe informacje, a zarazem **spełnienie pierwszej przesłanki**, wynikającej z przywołanego artykułu ww. Ustawy, został załączony do Wniosku, złożonego w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Habilitantka uzyskała również w dniu 15.02.2016 roku dyplom specjalisty w dziedzinie farmacji klinicznej wydany przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w

Poznaniu oraz ukończyła studia podyplomowe „Opieka farmaceutyczna w geriatric - teoria i praktyka” na UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

01.09.2018 Pani dr n. farm. Katarzyna Regulska została powołana przez Wojewodę Wielkopolskiego do pełnienia funkcji Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie farmacji szpitalnej którą pełni do chwili obecnej.

Wymieniony powyżej artykuł Ustawy precyzując wskazane w punkcie 2 „osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny”, wymienia w punkcie 2b: „cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych.” Habilitantka jako osiągnięcie naukowe przedstawiła cykl 5 monotematycznych prac, opublikowanych w latach 2019 – 2023. Publikacje te posiadają sumaryczny współczynnik *Impact Factor* równy **26,239**, przypisany według *Journal Citation Reports* zgodnie z rokiem opublikowania. Punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki wynosi **640**.

Prace składające się na cykl są pracami wieloautorskimi. We wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem a jej udział w pracach zawiera się w przedziale pomiędzy 80 a 96%. Trzy publikacje to prace eksperymentalne pozostałe dwie to artykuły poglądowe. Jak wynika z przedłożonej do oceny dokumentacji, wkład merytoryczny Habilitantki we wszystkich wymienionych publikacjach jest znaczący: opracowanie koncepcji badawczej (5prac), zaplanowanie badań i wykonanie części eksperymentów (5 prac), pozyskanie funduszy na przeprowadzenie badania (5 prac) opracowanie i interpretacja wyników (5 prac), przygotowanie manuskryptu i jego redakcja (5 prac), autor korespondencyjny (5 prac).

Prace tworzące cykl są spójne tematycznie i dotyczą bardzo istotnego z punktu widzenia pacjenta, farmaceuty i lekarza problemu związanego z niestabilnością substancji czynnych zawartych w lekach co w konsekwencji, powoduje pojawienie się produktów rozpadu, które w różnych mechanizmach mogą wywoływać działania niepożądane, w tym działanie mutagenne i genotoksyczne, które stwarzają ryzyko inicjacji choroby nowotworowej

Habilitantka wprowadzając w podjętą tematykę badawczą szeroko opisuje problem związany z potrzebą poszukiwania nowych leków przeciwnowotworowych w kontekście rosnącego wskaźnika zachorowań i w dalszym ciągu niepomyślnego rokowania dla pacjenta. Sytuacja ta dotyczy przede wszystkim leczenia nowotworów rzadkich, przerzutów nowotworowych, nowotworów z fenotypem oporności wielolekowej pierwotnym lub wtórnym. Głównym zadaniem jest oczywiście poszukiwanie nowych aktywnych struktur na bazie

których można tworzyć innowacyjne leki. Ścieżka ta jest po pierwsze bardzo kosztochłonna a po drugie czasochłonna. Czas oczekiwania na dostępność rynkową to 12 do 20 lat od momentu rozpoczęcia badań klinicznych co z punktu widzenia pacjenta jest bardzo niekorzystną perspektywą. Równolegle od wielu lat rozwija się druga strategia rozwoju leków przeciwnowotworowych, którą jest repozycjonowanie leków. Polega ona na poszukiwaniu nowych wskazań dla substancji leczniczych już istniejących na rynku. Idąc tą drogą Habilitantka zwróciła uwagę na możliwość zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (I-ACE) jako leków wspomagających terapię nowotworów. Pogłębiona analiza literaturowa wykazała, że pomimo obiecujących efektów terapeutycznych obserwuje się również zwiększone ryzyko inicjacji choroby nowotworowej, czego prawdopodobną przyczyną może być rozkład chemiczny I-ACE i tworzenie produktów degradacyjnych wpływających negatywnie na efekt farmakodynamiczny leków i zmieniających jego profil bezpieczeństwa. W tym kontekście dr Katarzyna Regulska umieszcza główne cele swojej pracy którymi są: typowanie leku do badań trwałości i toksyczności, analiza trwałości wybranego leku, analiza toksyczności badanego leku i jego produktu rozkładu.

W pierwszym zadaniu Habilitantka przeprowadziła analizę *in silico* za pomocą dostępnych narzędzi informatycznych bazujących na metodologii zależności struktura – aktywność (SAR) i modelach ilościowych (QSAR) zależności struktura aktywność. W badaniach wykorzystano modele dostępne w ramach platformy VEGA i Lazar których punktami końcowymi były kancerogenność, mutagenność, genotoksyczność. Jak podaje Habilitantka zaprojektowany przez nią wirtualny skrining toksykologiczny w odniesieniu do substancji leczniczych przeprowadzony został po raz pierwszy. W ten sposób wytypowany został ramipryl jako cząsteczka przeznaczona do dalszych badań.

W kolejnym etapie Habilitantka poddała kompleksowej ocenie trwałość w fazie stałej oraz wykonała analizę kinetyczną i termodynamiczną szybkości rozkładu ramiprylu. Celem zaplanowanych badań było określenie mechanizmu powstawania zanieczyszczeń degradacyjnych ramiprylu o wysokim ryzyku toksykologicznym i wskazanie metod stabilizacji leku.

Habilitantka wykazała, że: na tle całej grupy farmakologicznej ramipryl należy do związków bardzo wrażliwych na zmiany poziomu wilgoci i powinien być przechowywany w warunkach stałej możliwie niskiej wilgotności, co niewątpliwie przyczyni się do minimalizacji ryzyka tworzenia się zanieczyszczeń degradacyjnych; wszystkie substancje pomocnicze wywierały efekt stabilizujący ramipryl spowalniając jego degradację więc uniwersalną metodą jego stabilizacji jest tworzenie postaci farmaceutycznych z substancjami pomocniczymi, które

mogą być w prosty sposób wykorzystane do poprawy parametrów trwałości leku. Habilitantka wykazała, że zarówno proces tabletkowania jak i przechowywania niezgodny z zatwierdzonym w procedurze rejestracyjnej przyspieszają szybkość reakcji rozkładu ramiprylu. Największą trwałość ramipryl wykazuje przechowywany w blistrach natomiast przechowywany w dozowniczkach, kasetkach itp. powoduje skrócenie czasu przydatności o połowę a przechowywanie przełamanych tabletek skraca ten czas o 75% względem formy zblistrowanej. Konsekwencją niewłaściwego przechowywania jest duże narażenie pacjenta na produkty rozkładu leku co może nieść za sobą konsekwencje toksykologiczne. Habilitantka wykazała, że w warunkach suchego powietrza rozkład ramiprylu *in pure* w mechanizmie wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji do utworzenia jednego produktu – pochodnej diketopiperazynowej, natomiast w warunkach dostępu wilgoci ramipryl *in pure* i ramipryl w tabletkach rozkładają się zgodnie z mechanizmem reakcji równoległych: hydrolizy i wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji prowadzących do utworzenia odpowiednio pochodnej dikwasowej (ramiprylatu) oraz pochodnej diketopiperazynowej.

W trzecim etapie pani dr Katarzyna Regulska wykonała analizę mutagenności i genotoksyczności ramiprylu i produktów jego rozkładu w modelach *In vitro* i wykazała, że pochodna diketopiperazynowa ramiprylu tworzy produkty które po aktywacji metabolicznej mogą przyczyniać się do zwiększonego ryzyka inicjacji nowotworowej u ludzi w mechanizmie endogennego nitrozowania produktu rozkładu, czyli pochodnej diketopiperazynowej.

Uzyskane przez Habilitantkę wyniki stanowią oryginalny i cenny wkład w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych, a monografie poglądowe są przygotowane z niezwykłą starannością i świadczą o bardzo dobrze przeprowadzonej metaanalizie literatury co przekłada się na ich niewątpliwą wartość naukową. Na podkreślenie zasługuje fakt, że zarówno rezultaty jak i znaczenie wyników własnych badań zostały w krytyczny sposób przedstawione w kontekście aktualnego stanu wiedzy literaturowej.

**Nie mam wątpliwości i oceniam pozytywnie osiągnięcie naukowe i jego znaczenie dla dyscypliny nauk farmaceutycznych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, tym samym uznaję spełnienie drugiej przesłanki wskazanej w Art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.**

Trzecią przesłanką dotyczącą nadania stopnia doktora habilitowanego jest istotna aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej. Zgodnie z zaleceniami Rady Doskonałości Naukowej w poradniku „Postępowania dotyczące nadawania stopnia doktora habilitowanego” (ostatnia aktualizacja 9 sierpnia 2023), pojęcie to należy rozumieć szeroko i odnosić je do wszelkich form przejawiania

inicjatywy w przedmiotowym zakresie, przy czym, aktywność ta musi być realizowana w co najmniej dwóch uczelniach czy instytucjach naukowych.

Zgodnie z powyższym, dokumentacja przesłana do oceny pozwala stwierdzić, że **ustalone w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce wymagania dotyczące trzeciej przesłanki zostały spełnione**. Habilitantka uczestniczyła w pracach realizowanych we współpracy z Uniwersytetem Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu - Biobank UM w zakresie realizacji projektu oceny genotoksyczności zidentyfikowanych produktów rozkładu ramiprylu. W tym projekcie współpraca ze wskazaną jednostką dotyczyła oceny genotoksyczności badanych substancji w układzie *in vitro*. Habilitantka uczestniczyła również we współpracy z Wielkopolskim Centrum Onkologii, w zakresie realizacji 4 projektów badawczych: 1) „Wpływ ramiprylu oraz produktów jego rozkładu na skuteczność chemioterapii raka jajnika, badanie *in vitro*” (2022 rok do chwili obecnej - kierownik projektu). W ramach tego projektu wykonała zadania związane z hodowlami komórkowymi oraz analizą cytotoksyczności i radiowrażliwości w układzie *in vitro*. Ponadto w ramach tej współpracy Habilitantka przeprowadziła analizę TCGA i oceniła zmiany ekspresji genów w nowotworach jajnika pod wpływem działania ramiprylu (publikacja w trakcie przygotowywania); 2) „Ocena wpływu produktów rozkładu chlorowodoru imidaprylu w fazie stałej na proces inicjacji i promocji nowotworowej” (2012 rok, kierownik, projekt zakończony); 3) „Ocena właściwości mutagennych i cytotoksycznych produktu rozkładu ramiprylu oraz produktów N-nitrozowania ramiprylu i jego pochodnej diketopiperazynowej” (2020 rok, kierownik, projekt zakończony); oraz wykonawcą w projekcie: 4) „Badanie wpływu octanu uliprystalu na wzrost wybranych linii komórkowych raka piersi” (2020 rok, projekt zakończony).

Habilitantka brała również udział w Międzynarodowym Programie Staży Zawodowych dla polskich farmaceutów, organizowanym przez Naczelną Izbę Aptekarską we współpracy z *Sociedad de Farmacia Hospitalaria*. Staż odbył się w dniach 31.05.2021 r. – 25.06.2021 r. w *Hospital Universario Son Espases, Palma de Mallorca*, Hiszpania. Miał na celu poszerzenie wiedzy w zakresie farmacji klinicznej. Obejmował pracę w następujących działach: farmacja onkologiczna i badania kliniczne, farmacja kliniczna ambulatoryjna, farmacja kliniczna na Oddziale Transplantologii, farmacja kliniczna na Oddziale Intensywnej Terapii, farmakokinetyka i terapia monitorowana stężeniami leków we krwi, farmacja szpitalna: oddział logistyki i dystrybucji, receptura apteczna klasyczna i jałowa.

Dorobek naukowy nie wchodzący w skład głównego dzieła obejmuje 11 publikacji oryginalnych z IF, 1 pracę oryginalną bez IF, 17 prac poglądowych z IF oraz 2 rozdziały i monografie o sumarycznym **IF=44,33 PK MEiN = 915**.

Sumaryczny wskaźnik całego dorobku naukowego Habilitantki wynosi **IF = 70,569**, liczba cytowań/bez autocytowań (wg Web of Science) = 316/246, (wg Scopus) = 334; **Indeks Hirscha** (wg Web of Science) = **10**, (wg Scopus) = **11**

Pani dr Katarzyna Regulska w załączonej dokumentacji przedstawiła również dorobek organizacyjny, dydaktyczny i dorobek dotyczący współpracy z otoczeniem społeczno-gospodarczym. Habilitantka prowadzi wykłady dla studentów kierunku Położnictwo i ćwiczenia ze studentami kierunku Farmacja. Była również opiekunem jednej pracy magisterskiej i promotorem również jednej pracy magisterskiej. Sprawowała opiekę nad studentami V i VI roku Farmacji realizującymi praktykę wakacyjną lub staż zawodowy w Aptece szpitalnej WCO. Habilitantka prowadziła również wykłady szkoleniowe w ramach kursów podyplomowych dla farmaceutów szpitalnych którzy odbywają szkolenie specjalizacyjne w ramach farmacji klinicznej i szpitalnej. Jako specjalista Farmacji klinicznej była kierownikiem specjalizacji dwóch mgr. farmacji.

Habilitantka bierze czynny udział w realizacji projektu "E-materiały dla branży: opieki zdrowotnej, pomocy społecznej, ochrony bezpieczeństwa osób i mienia" POWR.02.15.00-00-3051/20 współfinansowanego ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego, który realizowany jest na UMP (Partner 1) wspólnie z Politechniką Łódzką (Lider) oraz Uniwersytetem Jana Kochanowskiego w Kielcach (Partner 2) przygotowując multimedialne i interaktywne e-materiały dla kształcenia medycznego. Pełni rolę konsultanta merytorycznego, autora treści edukacyjnych dla technika farmacji.

W ramach popularyzacji nauki wygłosiła 7 wykładów na zaproszenie m.in. Polskiego Towarzystwa Onkologicznego, Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

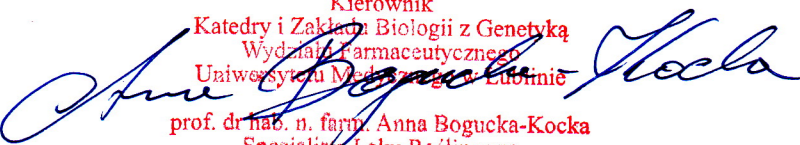
Na podkreślenie zasługuje fakt, że pani dr Katarzyna Regulska jest Konsultantem Wojewódzkim w dziedzinie farmacji szpitalnej, przewodniczy zespołom (powoływanym przez Dyrektora CMKP) sporządzającym opinie dotyczące doskonalenia zawodowego farmaceutów realizujących kształcenie specjalizacyjne w ramach farmacji szpitalnej. Wykonuje zadania opiniodawcze, doradcze i kontrolne dla organów administracji rządowej, Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Rzecznika Praw Pacjenta, a także bierze udział w pracach komisji i zespołów powoływanym w celu realizacji polityki zdrowotnej. Ponadto sporządza opinie dotyczące doskonalenia zawodowego farmaceutów i realizacji szkolenia podyplomowego i specjalizacyjnego farmaceutów.

Jako farmaceuta ze specjalizacją Farmacja kliniczna, w latach 2010-2023 brała udział, co należy mocno podkreślić, w **71 badaniach klinicznych** prowadzonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu, realizując zadania w ramach świadczenia usług farmaceutycznych w charakterze *Study Pharmacist*. Zadania polegały na całościowej obsłudze farmaceutycznej badania klinicznego, w tym opracowaniu metody sporządzenia i podania leku, nadzorze nad trwałością i zachowaniem wymagań jakościowych, sporządzaniu leku badanego, informowaniu pacjentów/uczestników badania o stosowaniu leku, współpracy z jednostką monitorującą i audytującą.

W ramach podnoszenia swoich kwalifikacji zawodowych i poszerzania warsztatu badawczego ukończyła 38 szkoleń branżowych obejmujących różne obszary związane z farmacją.

Konkludując pozytywnie oceniam wnioski o nadanie stopnia doktora habilitowanego, tym samym stwierdzając, że dr Katarzyna Regulska spełnia wszystkie warunki zawarte w Art. 219 ust. 1 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Na tej podstawie wnoszę o nadanie Jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Kierownik  
Katedry i Zakładu Biologii z Genetyką  
Wydział Farmaceutyczny  
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
  
prof. dr hab. n. farm. Anna Bogucka-Kocka  
Specjalista Leku Roślinnego