



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



Warszawa, dnia 21 stycznia 2024 r.

RECENZJA

w postępowaniu habilitacyjnym **p. dr n. farm. Katarzyny Regulskiej**, ubiegającej się o stopień naukowy doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

P. dr n. farm. Katarzyna Regulska jest asystentem w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu oraz pracownikiem Wielkopolskiego Centrum Onkologii.

Ocenę przygotowano w odpowiedzi na wniosek **Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu** za pośrednictwem Rady Doskonałości Naukowej w Warszawie z dn. 28 listopada 2023r. o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne, na podstawie osiągnięcia naukowego, będącego monotematycznym cyklem publikacji pod tytułem:

„Analiza trwałości ramiprylu w fazie stałej połączona z oceną jego mutagenności i genotoksyczności w kontekście zidentyfikowanego ryzyka inicjacji choroby nowotworowej”.

Przedstawiony do oceny komplet dokumentów odpowiada ustawowym wymogom postępowania o nadanie stopnia doktora habilitowanego, a ocenę całościowego dorobku Kandydatki oparto o art. 219: Warunki nadania stopnia doktora habilitowanego Ustawy z dn. 10 lipca 2018r - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (dz. U. 2020, art. 219).



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

**Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



1. Przebieg pracy zawodowej

P. dr Katarzyna Regulska uzyskała tytuł magistra farmacji, wydany przez Wydział Farmaceutyczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w dniu 31.03.2009 r. na podstawie obrony rozprawy pt.: „Ustalenie struktury przestrzennej saponin steroidowych typu spirostanu i furostanu za pomocą wybranych metod instrumentalnych”, której promotorem był prof. dr hab. Michał Henryk Umbreit. Praca ta zdobyła III nagrodę w XLIV Wydziałowym Konkursie Prac Magisterskich Studentów Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Kandydatka uzyskała stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych, nadany w dniu 01.10.2014 r. przez Radę Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, na podstawie obrony z wyróżnieniem rozprawy doktorskiej pt.: Trwałość chlorowodoru imidaprylu w fazie stałej na tle innych inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz ocena wpływu procesu jego degradacji na inicjację nowotworową”. Promotorem rozprawy była prof. dr hab. Beata Jadwiga Stanisł.

Habilitantka uzyskała prawo wykonywania zawodu farmaceuty, wydane przez Okręgową Radę Aptekarską w Poznaniu w dniu 27.05.2009 r., a następnie uzyskała dyplom specjalisty w dziedzinie farmacji klinicznej, wydany przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w dniu 15.02.2016 r.

Kandydatka ma za sobą także studia podyplomowe „Opieka farmaceutyczna w geriatric – teoria i praktyka”, uzyskując świadectwo ich ukończenia, wydane przez Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w dniu 13.03.2021 r.

P. dr Regulska jest zatrudniona od 14.09.2009 r (nadal) w Wielkopolskim Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie w Poznaniu, w Aptece Szpitalnej, na stanowisku starszego asystenta – farmaceuty. Aplikuje tam o stanowisko Kierownika Apteki od dn. 1.01.2024r. W



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A
Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska
Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



Wielkopolskim Centrum Onkologii Habilitantka pełni także funkcję zastępcy Przewodniczącego Zespołu ds. Farmakoterapii (od 2015 r).

W Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu jest natomiast zatrudniona w wymiarze ¼ etatu na stanowisku asystenta, pracownika badawczo-dydaktycznego, od 24.10.2022 r (nadal).

Habilitantka jest także, od 01.09.2018 r (nadal, dwie kadencje) Konsultantem Wojewódzkim w dziedzinie farmacji szpitalnej, powołanym przez Wojewodę Wielkopolskiego.

W ramach obowiązku doskonalenia zawodowego farmaceutów i podnoszenia kwalifikacji zawodowych p. dr Regulska była uczestnikiem szkoleń branżowych obejmujących różne obszary farmacji, w liczbie 10 przed i 28 po uzyskaniu stopnia dr n. farm.

W dniach 31.05.2021-25.06.2021 r. Habilitantka odbyła staż zawodowy w Hospital Universitatío Son Espases, Palma de Mallorca, Hiszpania, biorąc udział w Międzynarodowym Programie Staży Zawodowych dla Polskich Farmaceutów, który zorganizowany został przez Naczelną Izbę Aptekarską wraz z Sociedad de Farmacia Hospitalaria. Staż poszerzał wiedzę Kandydatki w zakresie farmacji szpitalnej, poprzez pracę w następujących działach: farmacja onkologiczna i badania kliniczne, farmacja kliniczna ambulatoryjna, farmacja kliniczna w oddziale Transplantologii i Intensywnej Terapii, farmakokinetyka i terapia monitorowana stężeniami leków we krwi, farmacja szpitalna, w tym logistyka i dystrybucja oraz receptura apteczna klasyczna i jałowa.

Brała także aktywny udział w badaniach klinicznych (71 badań klinicznych), jako Farmakolog Badania Klinicznego, a także współpracowała z branżą farmaceutyczną i biotechnologiczną (m.in. GlaxoSmithKline Commercial Sp. z.o.o.).



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



2. Ocena osiągnięcia naukowego, będącego podstawą postępowania habilitacyjnego

Wskazane osiągnięcie naukowe/artystyczne, wynikające z art.219 ust. 1 pkt 2 ustawy „Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce” z dnia 20.07.2018 (Dz.u. z 2021 poz. 478 z późn, zm) jest monotematycznym cyklem prac pod tytułem:

**„Analiza trwałości ramiprylu w fazie stałej połączona z oceną jego mutagenności
i genotoksyczności w kontekście zidentyfikowanego ryzyka
inicjacji choroby nowotworowej”.**

Na recenzowane osiągnięcie naukowe składa się cykl 5 monotematycznych prac, opublikowanych w latach 2019 – 2023. Publikacje te posiadają sumaryczny współczynnik wpływu (IF, Impact Factor) wynoszący 26,239 punktów, natomiast punktacja Ministerstwa Edukacji i Nauki wynosi 640 punktów. We wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszym i korespondencyjnym autorem.

Habilitantka postawiła sobie za cel badawczy określenie trwałości chemicznej oraz potencjału mutagennego i genotoksycznego wybranego inhibitora konwertazy angiotensyny (I-ACE), ramiprylu, oraz jego zanieczyszczenia degradacyjnego o budowie diketopiperazyny, w kontekście podejrzenia wpływu jego grupy farmakologicznej na inicjację i promocję nowotworową.

P. dr K. Regulska przyjęła koncepcję możliwości repozycjonowania leków kardiologicznych do wskazań onkologicznych, zakładając, że wiedza na temat synergizmu oraz możliwości optymalnego łączenia farmakoterapii z tych dwóch, zbiegających się obszarów medycyny, mogłaby przynieść korzyść rokowniczą w onkologii, poprzez poprawę odpowiedzi na leczenie systemowe. Rozważania Kandydatki dotyczyły także możliwości zastosowania leków kardiologicznych w chemoprewencji nowotworów. Sformułowanie hipotezy badawczej poprzedziła gruntowna analiza dostępnego materiału źródłowego.



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawski Uniwersytet Medyczny



Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A
Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska
Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org

Mianowicie, w celu wytypowania grupy farmakologicznej o największym potencjale rozwojowym w tym kierunku, Kandydatka przeprowadziła bardzo szczegółowy przegląd dostępnego piśmiennictwa, obejmującego badania w fazie przedklinicznej oraz badania kliniczne, w odniesieniu do następujących klas leków kardiologicznych: leki beta – adrenolityczne, statyny, glikozydy nasercowe, drobnocząsteczkowe heparyny, antagoniści receptora angiotensynowego (ARB) oraz inhibitory konwertazy angiotensyny (I-ACE). Po przeanalizowaniu molekularnych podstaw biologii nowotworu, mechanizmów działania ww. leków oraz istniejącego stanu wiedzy z badań przedklinicznych i klinicznych w dziedzinie onkologii, do dalszych analiz wybrano przedstawiciela grupy I-ACE, o modyfikującym wpływie na aktywność układu renina-angiotensyna (RAS) i jednocześnie najbardziej obiecujących właściwościach przeciwnowotworowych - ramipryl. Podsumowanie tego etapu opublikowane zostały w 2-ch publikacjach z cyklu, **H1** i **H2**.

Następnie Habilitantka zaplanowała sposób przeprowadzenia badań, a w celu określenia perspektyw dla repozycjonowania analizowanej cząsteczki do wskazań onkologicznych oraz dostarczenia dowodów naukowych o bezpieczeństwie I-ACE, które pozwolą klinicyście świadomie podejmować decyzje terapeutyczne w ramach ich aktualnych wskazań, prace podzieliła na trzy etapy:

Etap I: Typowanie leku do badań trwałości i toksyczności.

Kandydatka przeprowadziła symulację za pomocą dostępnych publicznie narzędzi informatycznych, bazujących na metodologii zależności struktura – aktywność (SAR) i modelach ilościowych zależności struktura – aktywność (QSAR):

- Platforma VEGA – QSAR (n = 14 modeli),
- Lazar Toxicity Predictions (n = 6 modeli).

Uzyskane wyniki pozwoliły wskazać jeden I-ACE, z którym wiąże się największe ryzyko



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawski Uniwersytet Medyczny



Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org

bezpośredniego lub wtórnego efektu toksycznego w najszerszej populacji pacjentów - ramiprylu. Wstępną ocenę potencjalnej toksyczności I-ACE Kandydatka wykonała w warunkach *in silico*, a szczegółowe założenia tego etapu badań oraz przebieg procesu badawczego opisała w pracy oryginalnej **H3**.

Etap II: Analiza trwałości wybranego leku.

Celem realizacji tego etapu badań Habilitantka:

- opracowała i zwalidowała metody analityczne do oznaczania wybranego I-ACE (ramiprylu),
- określiła parametrów kinetycznych i termodynamicznych rozkładu ramiprylu w następujących układach analitycznych: *in pure*, w mieszaninach modelowych z substancjami pomocniczymi (talkiem, skrobią, metylocelulozą i hydroksypropylometylocelulozą) oraz w końcowej postaci farmaceutycznej (tabletkach),
- określiła wpływu temperatury i wilgotności względnej powietrza na trwałość ramiprylu w wymienionych powyżej układach,
- określiła wpływ substancji pomocniczych na trwałość ramiprylu,
- określiła wpływ sposobu przechowywania badanego I-ACE (ramiprylu) w końcowej postaci farmaceutycznej na jego trwałość, zidentyfikowała produkty rozkładu ramiprylu.

Drugi etap prac, w ramach zgłoszonego osiągnięcia naukowego, dotyczył przeprowadzenia kompleksowej oceny trwałości w fazie stałej dla wytypowanego w analizie *in silico* ramiprylu. W pracy oryginalnej **H4** Habilitantka przedstawiła metodykę prac badawczych w zakresie analiza trwałości ramiprylu oraz stwierdziła, że autorska metoda analityczna pozwala w



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawski Uniwersytet Medyczny



Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A
Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska
Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org

sposób wiarygodny monitorować i mierzyć zmiany stężenia ramiprylu obok jego zanieczyszczeń degradacyjnych w stosunkowo krótkim czasie, dlatego może ona być wykorzystywana w badaniach trwałości tego leku.

Etap III: Analiza toksyczności badanego leku i jego produktu rozkładu.

W tej fazie badań Habilitantka przeprowadziła następujące eksperymenty:

- test mutacji powrotnych wg Ames'a w komórkach bakteryjnych *Salmonella typhimurium* TA98 i TA100 z uwzględnieniem oraz bez aktywacji metabolicznej,
- mikrojądrowy, z wykorzystaniem linii komórkowej mysich fibroblastów tkanki łącznej L929, w zakresie stężeń skryningowych oraz fizjologicznych badanych substancji. Kandydatka uwzględniła trzy typy ekspozycji: krótką bez aktywacji metabolicznej, krótką z aktywacją metaboliczną oraz długą bez aktywacji metabolicznej.

W Etapie III osiągnięcia p. dr K. Regulska wykonała szereg testów w warunkach *in vitro* z zamiarem potwierdzenia lub wykluczenia działania genotoksycznego lub mutagennego ramiprylu lub jego zidentyfikowanego produktu rozkładu, a metodykę oraz otrzymane wyniki przedstawiła w pracach oryginalnych **H3** i **H5**. Na podstawie otrzymanych chromatogramów i analizy mas, Habilitantka wykazała, że w warunkach suchego powietrza rozkład ramiprylu *in pure* prowadzi do utworzenia jednego produktu – pochodnej diketopiperazynowej w mechanizmie wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji, co opisała w publikacji **H5**. Z kolei w warunkach dostępu wilgoci ramipryl *in pure* i ramipryl w tabletkach rozkładają się, zgodnie z mechanizmem reakcji równoległych: hydrolizy oraz wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji, prowadzących do utworzenia odpowiednio, pochodnej dikwasowej (ramiprylatu) oraz pochodnej diketopiperazynowej, co przedstawiono w publikacji **H4**.



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



Na podstawie przeprowadzonych i opublikowanych badań naukowych, w które stanowią osiągnięcie w rozumieniu art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) Habilitantka sformułowała następujące wnioski:

- publicznie dostępne, niekomercyjne narzędzia informatyczne typu VEGA – QSAR i Lazar są przydatne do wstępnej oceny toksykologicznej leków oraz ich zanieczyszczeń, w kontekście przewidywania potencjału mutagennego i genotoksycznego. W tym zakresie stanowią one narzędzie szybkiej i ekonomicznej kontroli bezpieczeństwa oraz typowania cząsteczek do badań eksperymentalnych. Na przykładzie I-ACE, wymienione programy komputerowe pozwoliły wskazać lek ramipryl, jako substancję reprezentatywną do weryfikacji podejrzanego, genotoksycznego efektu klasy w badanej grupie farmakologicznej. Poszerzenie zakresu zastosowania metod obliczeniowych w branży farmaceutycznej jest, zatem ważnym elementem zwiększania bezpieczeństwa farmakoterapii,
- ramipryl jest substancją nietrwałą, cechującą się wysoką wrażliwością na zmiany wilgotności względnej powietrza na tle innych I-ACE. Produktami rozkładu ramiprylu *in pure* są ramiprylat i pochodna diketopiperazynowa, które obecne są także w końcowej postaci farmaceutycznej jako zanieczyszczenia. Nadmierna degradacja ramiprylu jest źródłem narażenia człowieka na efekty biologiczne, wywoływane przez zidentyfikowane pochodne, dlatego ich ocena toksykologiczna jest konieczna. Metodami stabilizacji badanego leku, zmniejszającymi stopień tworzenia zanieczyszczeń degradacyjnych są:
 - przechowywanie w warunkach ograniczonego dostępu wilgoci, w szczelnie zamkniętych pojemnikach,
 - unikanie procesów technologicznych obejmujących etap suszenia, stosowanie substancji pomocniczych, takich jak: skrobia, talk, metyloceluloza i



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A
Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska
Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



hydroksypropylometyloceluloza oraz przechowywanie postaci farmaceutycznej wyłącznie w opakowaniu typu blister,

- pochodna diketopiperazynowa ramiprylu nie wykazuje działania mutagennego w badaniu *in vitro*, ale jest podatna na tworzenie mutagennych związków w warunkach nitrozowania. Stabilizacja badanego leku metodami wskazanymi powyżej i zahamowanie procesu tworzenia ww. produktu rozkładu jest, zatem, fundamentalnym elementem zapewnienia bezpieczeństwa farmakoterapii ramiprylem oraz prewencji chorób nowotworowych. Ograniczenie tworzenia zanieczyszczeń degradacyjnych jest również warunkiem prowadzenia dalszych badań rozwojowych w kontekście repozycjonowania ramiprylu do wskazań onkologicznych. Ponadto ramipryl i jego pochodna diketopiperazynowa, zgodnie z predykcjami *in silico*, są genotoksyczne. Efekt ten ujawnia się jednak w stężeniach przewyższających poziom fizjologiczny osiągnany przy aktualnie zatwierdzonym dawkowaniu. Zmiana schematu dawkowania ramiprylu, np. w przypadku jego repozycjonowania, będzie wymagała wykonania kontrolnego testu mikrojądrowego w zakresie oceny bezpieczeństwa w nowych stężeniach fizjologicznych.

3. Ocena aktywności naukowej

Poza pracami, wchodzącymi w skład recenzowanego osiągnięcia naukowego, Habilitantka jest autorką 13 prac oryginalnych, o łącznym współczynniku wpływu 20.765 punktów oraz punktacji MNiE 405, a także 17 prac poglądowych o łącznym IF 24.765 oraz MNiE 615 punktów. Przygotowała 1 rozdział w książce i jedną monografię, zamieściła 12 doniesień zjazdowych krajowych oraz 1 zagraniczne. W pracach tych zajmuje się najchętniej zagadnieniami dotyczącymi leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny 2 oraz koksymbami (COX-2)



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



P. dr K. Regulska prowadziła i kontynuuje współpracę naukową z różnymi naukowymi jednostkami krajowymi:

- Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Biobank, realizacji projektu genetyczności zidentyfikowany produktów rozpadu ramiprylu;
- Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, projekt dotyczący oceny trwałości ramiprylu w fazie stałej;
- Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Katedra i Zakład Toksykologii, projekt oceny właściwości mutagennych imidaprylu i ramiprylu *in vitro*;
- Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Pracownia Geriatrii katedry i Kliniki Medycyny Paliatywnej, projekt wdrożenia Klinicznego Punktu Opieki Farmaceutycznej w strukturach Wielkopolskiego Centrum Onkologii;
- Wielkopolskie Centrum Onkologii, Pracownia Genetyki Nowotworów, realizacja projektu badawczego pt. " Wpływ ramiprylu i produktów jego rozkładu na skuteczność chemioterapii raka jajnika *in vitro*".

Projekty te były lub są nadal realizowane z grantów Wielkopolskiego Centrum Onkologii, w których Kandydatka była Kierownikiem lub Wykonawcą (8/2012, 4/2020, 5/2020, 7/2022). Aktualnie Habilitantka uzyskała finansowanie projektu naukowego z grantu MINIATURA 7, będąc Kierownikiem badania pt. " Wpływ ramiprylu i produktu jego rozkładu w fazie stałej na efekty cytotoksyczny chemioterapii raka jajnika".

4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

4.1 Działalność dydaktyczna

Kandydatka, jako asystent w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, prowadzi dla studentów następujące zajęcia dydaktyczne:



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

**Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1A
Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



Wykłady: „Leki hormonalne stosowane w okresie ciąży i laktacji”, Wydział Nauk o Zdrowiu,

Kierunek: Położnictwo studia I stopnia, I rok.

Ćwiczenia: „Farmakoterapia z naukową informacją o lekach Tematyka ćwiczeń: Profilaktyka i leczenie powikłań chemioterapii”, Wydział Farmaceutyczny, Kierunek: Farmacja

Habilitantka była także opiekunem obronionej pracy magisterskiej p. Beaty Janiszewskiej, pt. „Ocena farmakoterapii pacjentów z rozpoznaniem onkologicznym na podstawie retrospektywnej analizy historii choroby”, a także promotorem, nagrodzonej II lokatą w 59 Konkursie Prac Magisterskich Wydziału Farmaceutycznego, rozprawy pt. „Porównanie profilu bezpieczeństwa inhibitorów CDK4/6 stosowanych w raku piersi z obecnością receptorów hormonalnych”.

Habilitantka sprawowała ponadto opiekę nad studentami V i IV roku Wydziału Farmacji, realizującymi praktykę wakacyjną lub staż zawodowy w aptece szpitalnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii w ramach projektu „Studiujesz? Pracuj!” - Wzmocnienie kompetencji zawodowych studentów Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

P. Dr K. Regulska pełni także funkcję kierownika specjalizacji w zakresie farmacji szpitalnej, dla szkolących się farmaceutów, a także pełni rolę prelegenta w ramach szkolenia podyplomowego/specjalizacyjnego farmaceutów szpitalnych, którzy odbywają szkolenie specjalizacyjne w zakresie farmacji szpitalnej i klinicznej na Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

We współpracy z Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi Habilitantka opracowuje zestawy pytań do Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego dla Farmaceutów w dziedzinie farmacji szpitalnej.

4.2 Działalność organizacyjna i popularyzatorska:



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

**Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org



Kandydatka jest Zastępcą Przewodniczącego Zespołu ds. Farmakoterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii i brała czynny udział w przygotowaniu szpitala do uzyskania i utrzymania Certyfikatu Akredytacyjnego Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia w latach 2017 oraz 2021, zajmując się opracowaniem i wdrożeniem Receptariusza szpitalnego oraz lokalnych standardów w obszarze Farmakoterapii, zgodnie z Programem Akredytacji CMJ dla szpitali (FA1 – FA9 oraz FA13).

Ponadto, samodzielnie opracowała, wdrożyła i realizuje usługę konsultacji farmakologicznej na terenie szpitala, od roku 2015 do chwili obecnej, ze szczególnym uwzględnieniem antybiotykoterapii. Zidentyfikowane problemy lekowe są przedmiotem szkoleń, które Kandydatka przygotowuje i realizuje dla personelu medycznego szpitala w formie wykładów, spotkań indywidualnych oraz artykułów szkoleniowo-branżowych w kwartalniku szpitalnym „Kurier Onkologii”. Oprócz tego p. dr K. Regulska koordynowała merytorycznie i organizacyjnie proces wdrożenia usługi terapii monitorowanej stężeniami leków dla wankomycyny i gentamycyny. Współpracowała także merytorycznie przy opracowywaniu szpitalnego standardu postępowania w antybiotykowej profilaktyce okołozabiegowej (2021 r., aktualizacja 2023 r.), w gorączce neuropenicznej (2017 r.), antybiotykoterapii empirycznej (2021 r.) oraz przy ogólnych zaleceniach, dotyczących monitorowania i uśmierzania bólu (2020 r., aktualizacja 2022 r.)

Jako Konsultant Wojewódzki w dziedzinie farmacji szpitalnej w województwie wielkopolskim Habilitantka prowadzi działalność organizacyjną na rzecz województwa wielkopolskiego, w tym 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, powoływanych w celu realizacji polityki zdrowotnej. Ponadto, sporządza opinie, dotyczące doskonalenia zawodowego farmaceutów oraz realizacji szkolenia podyplomowego i specjalizacyjnego farmaceutów.



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawski Uniwersytet Medyczny



Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org

Habilitationka prowadzi działalność edukacyjną, skierowaną do farmaceutów szpitalnych, współpracując z redakcją czasopisma branżowego „Farmacja Wielkopolska”, działającego przy Okręgowej Izbie Aptekarskiej i publikując w nim artykuły dydaktyczne. Zamieściła także artykuł w czasopiśmie dedykowanym lekarzom, „Onkologia po Dyplomie – edukacja lekarzy”, pt. „Istotne klinicznie interakcje między lekami onkologicznymi a dietą, suplementami diety i ziołami”

Kandydatka bierze także udział w wielojednostkowym projekcie „E-materiały dla branży: opieki zdrowotnej, pomocy społecznej, ochrony bezpieczeństwa osób i mienia” przygotowując multimedialne i interaktywne e-materiały dla kształcenia medycznego, pełniąc rolę konsultanta - autora treści merytorycznych dla techników farmacji.

Jest zapraszana i prezentuje wykłady podczas posiedzeń naukowo-szkoleniowych Polskiego Towarzystwa Onkologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego.

P. Dr K. Regulska była członkiem komitetu organizacyjnego Konferencji naukowej z okazji 70-lecia Wielkopolskiego Centrum Onkologii „Kobiety Onkologii – Leczenie, Nauka, Troska” (Poznań 24.11.2023 r.). Przygotowała i współprowadziła webinar, w trakcie wydarzenia zorganizowanego przez Fundację Akademia Aesculap o nazwie: „Co zmienia w działalności aptek szpitalnych Ustawa o Zawodzie Farmaceuty i Ustawa o Zamówieniach Publicznych”.

5. Podsumowanie oceny i wnioski końcowe

Pozytywnie i wysoko oceniam profil badań naukowych, prowadzonych przez p. dr n. farm. Katarzynę Regulską, przedstawionych w monotematycznym cyklu publikacji pod wspólnym tytułem:

„Analiza trwałości ramiprylu w fazie stałej połączona z oceną jego mutagenności i genotoksyczności w kontekście zidentyfikowanego ryzyka inicjacji choroby nowotworowej”.



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawski Uniwersytet Medyczny



Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A

Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska

Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org

Wykazuje się on spójnością i konsekwentnie realizowanym uzyskiwaniem odpowiedzi na sformułowane pytania badawcze. P. dr K Regulska w swojej pracy naukowej skupiła się niezwykle interesującej strategii repozycjonowania leków, która polega na identyfikowaniu nowych wskazań dla istniejących substancji leczniczych. Główną zaletą tej koncepcji jest dostępność wiedzy z zakresu farmakokinetyki, farmakodynamiki i toksyczności leków – kandydatów, co pozwala pominąć etap badań przedklinicznych substancji, znacznie skracając czas wdrożenia leku o 5 – 7 lat. Przekładać się to również może na stosunkowo wysoki wskaźnik sukcesu leków repozycjonowanych, szacowany na 30%, w przeciwieństwie do 10% w odniesieniu do leków innowacyjnych. Badania, które Kandydatka przeprowadziła dla przedstawiciela grupy leków kardiologicznych I-ACE, ramiprylu, w ramach przedstawionego osiągnięcia naukowego, posiadają dużą wartość aplikacyjną. Ich ponadstandardowy charakter względem aktualnych wymogów rejestracyjnych, tj.

- wirtualny skryning za pomocą niekomercyjnych narzędzi informatycznych,
- szczegółowa ocena mechanizmu kinetycznego i termodynamicznego procesu rozkładu,
- eksperymentalna analiza toksykologiczna produktów rozkładu,
- ocena podatności na endogenne nitrozowanie,

pokazuje modelową ścieżkę oceny jakości i bezpieczeństwa leków, która wypełnia lukę w obowiązującym procesie weryfikacyjnym w branży farmaceutycznej. Wydarzenia ostatnich lat, w tym kryzys nitrozaminowy (globalny kryzys w zakresie kontroli zanieczyszczeń genotoksycznych w branży farmaceutycznej) i publikacja komunikatu EFSA w sprawie zagrożenia związanego z endogennym nitrozowaniem ksenobiotyków, potwierdzają, że problem poruszony w recenzowanym osiągnięciu naukowym jest aktualny, istotny i wymaga skoordynowanych kroków prawnych, prowadzących do systemowego rozwiązania. W szczególności dotyczy to profilowania zanieczyszczeń pod kątem genotoksyczności i



Klinika Hepatologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Katedra Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawski Uniwersytet Medyczny



Centralny Szpital Kliniczny UCK; 02-097 Warszawa, ul Banacha 1A
Tel +48-22-599-1662; fax: +48-22-599-1663

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Joanna Raszeja-Wyszomirska
Email: hepatologia.csk@uckwum.pl www.hepatologia.org

mutagenności, a także oceny podatności na endogenne nitrozowanie, zarówno substancji macierzystej, jak i substancji pomocniczych leków, i ich zanieczyszczeń. Pomocne w tym zakresie będą szczegółowe analizy trwałości, których celem jest stabilizacja leku i zmniejszenie ekspozycji pacjentów na zanieczyszczenia powstające w wyniku rozkładu. Ponadto stabilizacja pozwala na wydłużenie czasu przydatności leku do użycia, powodując zmniejszenie strat substancji czynnej, a tym samym – dodatkowe korzyści ekonomiczne. Habilitantka, co cenne, formułuje także wniosek ogólny, że wzorem ramiprylu, analogiczną ocenę powinno się wykonać dla wszystkich leków z aktualnym pozwoleniem na obrót.

W oparciu o ocenę dorobku naukowego, w tym osiągnięcia naukowego, będącego podstawą niniejszego postępowania habilitacyjnego, a także informacji o pozostałym dorobku naukowym, dydaktycznym i organizacyjnym, stwierdzam, że spełnia on ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego.

Wnoszę zatem do Kapituły Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie p. dr n. farm. Katarzyny Regulskiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego oraz popieram i pozytywnie opiniuję wniosek Habilitantki o nadanie jej stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Prof. dr hab. n. med.
Joanna Raszeja-Wyszomirska
specjalista chorób wewnętrznych
i transplantologii klinicznej
3176900