



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny
Laboratoryjnej
Zakład Chemii Leków
15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2D
Tel. (85) 748-57-06, FAX (85) 748-58-66
pal@amb.edu.pl

Prof. dr hab. n. farm. Jerzy Palka

Białystok, 4.09.2017.

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

pt. „Modelowanie chemometryczne parametrów metabolicznych pochodnych arylopipezyny i benzenosulfonamidu oznaczanych w warunkach *in vitro*” wykonanej przez mgr Szymona Ulenberga w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Niniejszą pracę doktorską stanowi cykl 3 współautorskich publikacji z listy filadelfijskiej o łącznym IF= 7,551. W dwóch pracach Doktorant jest pierwszym autorem, w jednej ósmym. Dominujący udział Doktoranta w koncepcji, organizacji pracy i przeprowadzeniu doświadczeń związanych z tematem rozprawy doktorskiej został potwierdzony stosowymi oświadczeniami współautorów.

Przedmiotem badań stanowiących treść rozprawy doktorskiej jest ocena możliwości wykorzystania narzędzi chemometrycznych do opracowania metodologii przewidywania stabilności metabolicznej leków na przykładzie pochodnych arylopipezyny i benzenosulfonamidu. Podłożem tych badań jest analiza ilościowa zależności struktura-stabilność metaboliczna (QSMSR) dla pochodnych arylopipezyny, a także analiza nie ilościowa struktura-stabilność metaboliczna (SMSR) dla pochodnych benzenosulfonamidu. Cel ten Doktorant osiągnął poprzez realizację 3 etapów badań: i/ wyznaczenie w warunkach *in vitro* mikrosomalnego czasu półtrwania 30 pochodnych arylopipezyny oraz stworzenie macierzy integrujących czas półtrwania z deskryptorami molekularnymi tych związków, ii/ wybór techniki chemometrycznej do tworzenia modeli predykcyjnych, iii/ analiza zależności SMSR dla 10 pochodnych benzenosulfonamidu.

Badania zawarte w przedmiotowych publikacjach wpisują się w koncepcję nowoczesnej strategii wykorzystywania narzędzi informatycznych w badaniach przedklinicznych. Podłożem tej strategii jest opracowanie metod selekcji kandydatów na leki o pożądanej aktywności farmakologicznej i stabilności metabolicznej. Z uwagi na ogromną ilość danych pomiarowych niezbędnych do stworzenia modeli przewidywania stabilności leków, zachodzi potrzeba zastosowania efektywnych narzędzi analizy tych danych. Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych zaleca stosowanie technik chemometrycznych. Doktorant zaproponował zatem chemometryczną analizę danych przy opracowywaniu metodologii wyznaczania stabilności metabolicznej pochodnych arylopipezyny o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym.

Wydział Farmaceutyczny z OML GUMed
D Z I E K A N A T

Wpłynęło dnia 11.09.2017

Liczba dziennika 237/2017

Podjęcie przez Doktoranta niniejszego tematu badawczego uważam zatem za uzasadnione i niezwykle ważne z punktu widzenia zarówno metodologicznego jak i aplikacyjnego. Świadczy o tym aktualna literatura dotycząca tych zagadnień, zamieszczona w piśmiennictwie prac stanowiących rozprawę doktorską. Na jej podstawie Doktorant opracował syntetyczny wstęp.

Treść pracy doktorskiej przedstawiona w postaci 3 publikacji stanowi obszerną dokumentację ogromu pracy doświadczalnej i koncepcyjnej Doktoranta. Szczególną uwagę zwraca opanowanie nowoczesnego i innowacyjnego warsztatu badawczego, doświadczenie i profesjonalizm badawczy, które pozwoliły zapewnić wysoką jakość i rzetelność badań. Opis publikacji zawiera elementy „Dyskusji” które doskonale interpretują uzyskane wyniki badań na podstawie badań własnych i aktualnej literatury przedmiotu. Pozwala to bardzo pozytywnie ocenić specjalistyczną wiedzę Doktoranta, umiejętność rozwiązywania problemów badawczych, korzystania z literatury stanowiącej przedmiot pracy oraz interpretacji wyników.

Na podstawie wyników obszernych badań Doktorant sformułował wniosek opisowy podsumowujący wyniki badań. Odzwierciedlają one najistotniejsze elementy poznawcze pracy i wyznaczają standardy metodologiczne przewidywania stabilności metabolicznej leków przy użyciu narzędzi chemometrycznych.

Na uwagę zasługuje profesjonalne wyznaczenie mikrosomalnego czasu półtrwania dla badanych związków, stworzenie trójwymiarowych modeli tych związków i produktów ich metabolizmu z wyliczeniem deskryptorów molekularnych, optymalizacja techniki chemometrycznej do modelowania stabilności metabolicznej i stworzenie modelu zależności pomiędzy mikrosomalnym czasem półtrwania leku ($t_{1/2}$) a wartościami deskryptorów molekularnych. Model taki umożliwi przewidywanie wartości opisujących stabilność metaboliczną. Zbudowane modele charakteryzują się dużym potencjałem poznawczym i predykcyjnym.

Doktorant przeprowadził również klasyczną analizę nie ilościowej zależności struktura-stabilność metaboliczna (SMSR) na przykładzie 10 pochodnych benzenosulfonamidu. Wyniki tych badań pozwoliły wytypować podstawniki chemiczne o negatywnym wpływie na stabilność metaboliczną badanych pochodnych. Przykładem takiego negatywnego wpływu na stabilność metaboliczną pochodnych benzenosulfonamidu jest obecność podstawnika -metoksyowego lub -naftyłowego w określonych obszarach cząsteczki. Doktorant przedstawił dowody, że ten negatywny efekt może być zniesiony poprzez zamianę podstawnika metoksyowego na tri-fluoro-metyłowy.

Wysokie kompetencje Doktoranta w prezentowanej dyscyplinie badawczej dokumentuje także analiza jakościowa powstających metabolitów, wykonana metodą LC-QTOF-MS/MS. Pozwoliła ona wykazać, że w procesie biotransformacji badanych związków dominujący wpływ ma hydroksylacja w farmakoforowej części cząsteczki i redukcja lub hydroksylacja w innych jej obszarach.

Cykl badań przeprowadzonych przez Doktoranta stanowi instrukcję do stworzenia modelu przewidywania wartości opisujących stabilność metaboliczną określonej grupy związków chemicznych. Zastosowana technologia badawcza wymaga użycia wielu nowoczesnych narzędzi analitycznych, obliczeniowych, specjalistycznych programów oraz biegłej znajomości metod statystycznych i specjalistycznej wiedzy farmaceutycznej.


Działalność badawcza Doktoranta w tym zakresie jest innowacyjnym i twórczym wkładem do tworzenia nowoczesnego warsztatu badawczego przewidywania stabilności metabolicznej leków.

Niemniej jednak niektóre zagadnienia zamieszczone w opublikowanych pracach nie są jasno sformułowane, rodzą pytania lub mogą stanowić przedmiot dyskusji, na przykład:

1. Jakie były kryteria wyboru 3 technik chemometrycznych (MLR, OPLS, SVM) celem porównania i wyłonienia najkorzystniejszego do utworzenia modelu predykcyjnego.
2. Na jakiej podstawie wybrano 8 z 30 związków do walidacji modeli?
3. Czy analiza zmiennych pozwoliła ograniczyć ilość deskryptorów z prawie 3000 do 4 (str. 23 rozprawy doktorskiej), czy 6 (strona 27 i 32 rozprawy doktorskiej)? Czy mała ilość deskryptorów zwiększa zaufanie do modelu predykcyjnego? Dlaczego współczynnik korelacji modelu dla 6 deskryptorów ($R=0,937$) jest mniejszy niż dla 4 deskryptorów ($R=0,967$)?
4. Czy średni mikrosomalny czas półtrwania leku wystarczy obliczyć na podstawie dwóch pomiarów?
5. Na str. 31, a także w omawianej publikacji omyłkowo opisano podstawniki (R_1 zamiast R_2).

Reasumując, uważam, że rozprawa doktorska mgr Szymona Ulenberga jest pracą wartościową, poprawnie przygotowaną warsztatowo i wnosi nowe elementy poznawcze w zakresie wykorzystania narzędzi chemometrycznych w przewidywaniu stabilności metabolicznej związków chemicznych.

Upoważnia mnie to do wystąpienia z wnioskiem do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, o dopuszczenie mgr Szymona Ulenberga do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Chemii Leków

prof. dr hab. Jerzy Pałka