



wKatedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków
Lecznicych z Pracownia Modelowania Komputerowego

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Chodźki 4A, 20-093 Lublin,
Tel./fax. 0-81-535 73 55



Chair and Department of Synthesis and Chemical Technology
of Pharmaceutical Substances with Computer Modeling Lab

Faculty of Pharmacy with Division of Medical Analytics
Medical University of Lublin
4A Chodźki str., 20-093 Lublin, Poland
Phone/fax *048-81-535 73 55

Lublin, 25-09-2017

Recenzja rozprawy doktorskiej

Mgr Szymona ULENBERGA

z Katedry i Zakładu Chemii Farmaceutycznej,

Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

**pt. „Modelowanie chemometryczne parametrów metabolicznych pochodnych
arylopiiperazyny i benzenosulfonamidu oznaczanych w warunkach *in vivo*”.**

Postęp jaki w ostatnich latach nastąpił w poszukiwaniu nowych leków – nowe cele molekularne i coraz szersza wiedza o skutkach ich aktywacji lub dezaktywacji może być rozumiane jako osiągnięcie ilościowej i jakościowej granicy poznania. Może się wydawać, że teraz powinno już być łatwo i przyjemnie. Nic bardziej mylnego. Jeszcze 20-15 lat temu poszukiwano selektywnych agonistów lub antagonistów białek receptorowych. Potem zrozumiano, że selektywność jest dobra dla narzędzi farmakologicznych ale nie jest dobra dla leków. Zrozumiano również, że inne parametry cząsteczek leków mogą czasami być znacznie ważniejsze niż siła działania. Wiele leków już w drugiej lub trzeciej fazie badań klinicznych było wykluczanych z dalszych badań przez nieodpowiednią stabilność metaboliczną lub metaboliczny profil, chociaż metody wyznaczania stabilności metabolicznej i profilu metabolicznego doskonalone są coraz bardziej z wykorzystaniem coraz lepszych technik.

Mgr Szymon Ulenberg, poszerzając badania prowadzone od wielu lat w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w zespole prof. dr hab. Tomasza Bączka oraz jego poprzedników, szczególnie prof. dr hab. Romana Kalisza, zaplanował i

wykonał ciąg badań obejmujących wykorzystanie metod chemometrycznych w modelowaniu stabilności metabolicznej pochodnych arylopipezazynowych i benzenosulfonamidowych wraz z oceną wpływu ich struktury na stabilność metaboliczną.

Praca doktorska mgr Szymona Ulenberga przedstawiona do recenzji jest opracowana w bardzo przystępnej i logicznej formie. Opiera się na trzech publikacjach naukowych opublikowanych w czasopiśmie o bardzo szerokim zasięgu (IF=7.4). Prace opublikowane zostały wzmiankowane na początku oraz dołączone do rozprawy na jej końcu. Pozwala to na łatwą analizę ich treści i odniesień do treści rozprawy.

Doktorant zaprezentował wyniki swojej pracy w sposób zwięzły ale wyczerpujący. Została ona podzielona na dwa niezależne etapy. Pierwszy dotyczył wykorzystania metod chemometrycznych do przewidywania okresu półtrwania (stałości metabolicznej). Drugi na analizie zależności struktury i trwałości metabolicznej w oparciu o dane *in vitro*.

Wyniki badań sugerują, że najlepszą metodą predykcyjną jeżeli chodzi o trwałość metaboliczną pochodnych arylopipezazynowych jest metoda wektorów nośnych, która w porównaniu z metodami regresji wielorakiej i ortogonalnych cząstkowych najmniejszych kwadratów charakteryzowała się najlepszą wartością współczynnika korelacji oraz pozostałych parametrów statystycznych. Analiza ta pozwoliła również na wyróżnienie podstawowych kierunków metabolizmu w oparciu o widma MS frakcji mikrosomalnych.

Drugi etap umożliwił klarowną analizę zależności struktura-trwałość metaboliczna w grupie pochodnych benzenosulfonamidowych. Grupa badawcza była mniejsza więc trudno było o pełną analizę statystyczną ale analiza pogładowa dała spójne wyniki podkreślające negatywny wpływ podstawników metoksyfenylowych i naftylowego oraz pozytywny podstawnika trifluorometyloвого.

Wyniki są bardzo interesujące i wyjaśniają wiele jeżeli chodzi o przewidywanie trwałości metabolicznej ale i wpływu konkretnych podstawników na tą trwałość. Bardzo interesującym dodatkiem byłoby analiza wpływu konformacji przestrzennej analizowanych pochodnych i ich jonizacji na parametry metaboliczne. Obie grupy związków mają możliwość osiągania różnych struktur konformacyjnych, szczególnie pochodne arylopipezazynowe, oraz jonizowalne atomy azoty co może mieć dodatkowy wpływ na trwałość metaboliczną. Byłbym wdzięczny gdyby doktorant wyraził swój pogląd w tej sprawie.

W oparciu o przedstawione wyniki badań mogę stwierdzić, że cele pracy jakie postawił sobie doktorant zostały w pełni osiągnięte.

Osiągnięte wyniki oraz sposób prezentacji potwierdzają moją bardzo wysoką oceny pracy doktorskiej mgr Szymona Ulenberga i uważam, że spełnia ona warunki stawiane pracom doktorskim. Składam zatem wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Szymona Ulenberga do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz nadanie mu tytułu doktora nauk farmaceutycznych. Z uwagi na multidyscyplinarność pracy i bardzo szczególne połączenie profilu teoretycznego z eksperymentalnym wymagające od doktoranta wielu umiejętności i szerokiej wiedzy stawiam wniosek o przyznanie tytułu doktora nauk farmaceutycznych z wyróżnieniem.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Syntezy i Technologii
Chemicznej Środków Leczniczych
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

prof. dr hab. n. farm. Dariusz Matosiuk
profesor zwyczajny

