



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Dr hab. Michał Piotr Marszał, prof. UMK

KATEDRA I ZAKŁAD CHEMII LEKÓW
ul. Dr Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz,
tel. +48 52 585 35 32, fax. +48 52 585 35 29
e- mail: mmars@cm.umk.pl

Bydgoszcz, dn. 8.01.2018 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Krzesimira Ciury

„Zastosowanie analizy QSRR w chromatografii cienkowarstwowej”

wykonanej pod kierunkiem dr hab. Joanny Nowakowskiej w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej,
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Poszukiwanie optymalnej terapii, poprzez analizę danej jednostki chorobowej na poziomie molekularnym, wydaje się być najlepszym rozwiązaniem. Znaczny rozwój biologii molekularnej daje możliwości odkrycia podłoża molekularnego wielu chorób, dzięki czemu możliwe jest tworzenie terapii ukierunkowanych na konkretne mechanizmy molekularne. Metody modelowania molekularnego są wciąż udoskonalane, a czas projektowania nowego leku znacznie się skraca. Jednym z podstawowych deskryptorów, który obecnie wykorzystuje się w projektowaniu nowych leków jest lipofilowość. Odgrywa ona kluczową rolę, gdyż determinuje aktywność biologiczną danej cząsteczki jak również ma wpływ jej farmakokinetykę. Dlatego ważnym etapem w procesie projektowania jest dobór odpowiedniej metody chemometryczno-analitycznej, która pozwoli na predykcję krytycznych parametrów dla potencjalnych leków.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pana mgr Krzesimira Ciury „Zastosowanie analizy QSRR w chromatografii cienkowarstwowej” opisuje połączenie strategii ilościowych zależności struktura-retencja z danymi chromatograficznymi uzyskanymi z TLC z uwzględnieniem ważnych parametrów takich jak m in. lipofilowość czy współczynnik podziału krew-mózg. Zaproponowany

temat rozprawy doktorskiej Pana mgr Krzesimira Ciury wpisuje się w nurt badań naukowych prowadzonych przez zespół z Katedry i Zakładu Chemii Fizycznej GUMed pod opieką Pani dr hab. Joanny Nowakowskiej, promotora przedstawionej rozprawy doktorskiej.

Przedłożona do recenzji praca doktorska ma układ spójnego tematycznie zbioru publikacji co jest zgodne z obowiązującymi przepisami. Spójnie tematyczny zbiór składa się z czterech artykułów o łącznej wartości współczynnika IF wynoszącym 11,773, opublikowanych w recenzowanych czasopismach z Listy Filadelfijskiej. Godnym podkreślenia jest fakt, że Doktorant we wszystkich jest głównym – pierwszym autorem. Rozprawa doktorska składa się z wyżej opisanych artykułów poprzedzonych krótkim wprowadzeniem, celem pracy oraz komentarzem do uzyskanych wyników. Cykl publikacji kończą jednostronicowe wnioski, streszczenie oraz oświadczenia współautorów, które potwierdzają znaczny wkład doktoranta w opracowanie publikacji. Publikacja przez doktoranta wyników badań w specjalistycznych czasopismach naukowych świadczy o aktualnej tematyce naukowej oraz o fakcie, iż podjęty temat został dobrze przemyślany i realizowany.

Wstęp pracy w sposób krótki ale zrozumiały przedstawia zagadnienia związane z tematyką rozprawy, gdzie krok po kroku opisane są cele podjętych zadań badawczych. Jak sam doktorant zaznaczył szczegółowy opis i przegląd literatury dotyczący zastosowania chromatografii cienkowarstwowej w procesie odkrywania/projektowania nowych leków został przedstawiony w załączonej publikacji przeglądowej wydanej przez czasopismo *Journal of Chromatography A* (IF=3,981). W tej części doktorant udowodnił, że chromatografia cienkowarstwowa mimo swojej prostoty i wielu konkurencyjnych metod instrumentalnych cały czas jest powszechnie stosowaną i usprawnianą techniką chromatograficzną. Ponadto należałoby dodać, iż cały czas jest podstawowym narzędziem do szybkich badań tożsamościowych rekomendowanym przez obecnie obowiązujące Farmakopee.

Pierwszy cel - część doświadczalna zaczyna się od zbadania mechanizmów retencji micelarnej chromatografii cienkowarstwowej oraz porównania uzyskanych wyników z chromatografią w odwróconym układzie faz (RP-TLC). Została ona szczegółowo opisana przez doktoranta w czasopiśmie *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (3,255). W badaniach wykorzystano podejście QSRR wraz metodami statystycznymi i chemometrycznymi analizując zależności pomiędzy parametrami retencyjnymi związków o zróżnicowanej budowie chemicznej oraz logP eksperymentalnymi. Doktorant wykazał, iż modyfikacja

równania Soczewińskiego-Wachmaistera precyzyjniej szacuje lipofilowość analitów na podstawie danych retencyjnych uzyskanych z micelarnej chromatografii cienkowarstwowej a kationowy (CTAB) modyfikator fazy ruchomej znacznie poprawił zdolność predykcji logP w porównaniu z układem RP-TLC. Wynik ten przypisuje się zjawisku tłumienia oddziaływań silanofilowych, które ma miejsce podczas użycia surfaktantów.

W tym miejscu należałoby zadać pytanie, czy w literaturze są opisane badania porównujące wpływ różnych modyfikatorów fazy ruchomej w TLC tłumiących negatywny efekt silanoli na uzyskane dane retencyjne i predykcję lipofilowości?

W drugiej części badań jako cel doktorant postawił sobie uzyskanie optymalnego układu chromatograficznego SOTLC – opartego na użyciu wodnych roztworów soli nieorganicznych. Otrzymane w ten sposób parametry retencji badane były pod kątem predykcji współczynnika podziału krew-mózg (log BB). W końcowym etapie udało się uzyskać układ: siarczan amonu jako dodatek do fazy ruchomej oraz celuloza – faza stacjonarna, dzięki któremu uzyskano dane retencyjne wykorzystane do opracowania modelu QSRR/QSAR umożliwiającego przewidywanie wartości log BB. Główną zaletą uzyskanego modelu jest fakt, że został on opracowany z uwzględnieniem związków o zróżnicowanej budowie chemicznej np. leki z grupy neuroleptyków typowych oraz atypowych czy leki beta-adrenolityczne. Warto podkreślić również fakt, iż w grupie leków modelowych są leki o działaniu ośrodkowym oraz leki o działaniu obwodowym. Czytając komentarz do uzyskanych wyników (... Uzyskany model charakteryzował się porównywalnymi wartościami ... jak modele oparte na danych retencyjnych z wykorzystaniem techniki HPLC (str 17)) mam pytanie, czy wniosek ten wysunięto na podstawie danych literaturowych czy bazują one na uzyskanych wynikach przez doktoranta? Wyżej opisane badania zostały opisane przez doktoranta w czasopiśmie *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (3,255).

Ostatni cel pracy – ocena zdolności predykcji lipofilowości i aktywności przeciwbakteryjnej antybiotyków makrocyklicznych został opisany w *Monatshefte fur Chemie* (1,282). Chromatografia solna SOTLC okazała się doskonałym narzędziem pozwalającym nie tylko na ocenę lipofilowości powyższych związków ale również ich aktywności przeciwbakteryjnej. Biorąc pod uwagę szerokie spektrum działania antybiotyków makrocyklicznych, czy można zaryzykować stwierdzenie, że uzyskane dane QSRR/QSAR mogą

być wykorzystane do porównania selektywności antybiotyków (np. wąskie spektrum działania) pod kątem aktywności?

Lektura załączonych publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej pozwala twierdzić, iż cel został osiągnięty. Na podkreślenie zasługuje fakt dobrego przygotowania doktoranta przez opiekuna, które potwierdzają już wcześniej wspomniane 4 publikacje o sumarycznym współczynniku oddziaływania (IF 11,773). We wszystkich czterech doktorant jest głównym-pierwszym autorem. Z uwagi na różnorodność poszczególnych zadań badawczych w ramach przeprowadzonej rozprawy doktorskiej, doktorant wykazał się dużą samodzielnością jak również umiejętnością współpracy w interdyscyplinarnych zespołach z różnych jednostek w ramach macierzystego Wydziału. Dowodem dobrej i owocnej współpracy jest (nie włączona do rozprawy) liczba 6 publikacji oraz rozdziału w książce związanych z tematyką rozprawy doktorskiej.

Przedstawione uwagi i pytania nie zmieniają mojej pozytywnej oceny co do przedłożonej mi do recenzji rozprawy doktorskiej oraz stwierdzam, iż odpowiada ona wymaganiom stawianym przez obowiązujące przepisy. Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pana magistra Krzesimira Ciury do dalszych etapów przewodu doktorskiego celem uzyskania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Chemii Leków

dr hab. Michał Marszałł, prof. UMK