

Dr hab. inż. Andrzej Wasik, prof. nadzw. PG  
Katedra Chemii Analitycznej  
Wydział Chemiczny  
Politechnika Gdańska  
[wasia@pg.edu.pl](mailto:wasia@pg.edu.pl)

Gdańsk, 7 stycznia 2018

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr farm. Krzesimira Ciury, zatytułowanej:  
*„Zastosowanie analizy QSRR w chromatografii cienkowarstwowej”*

Rozprawa doktorska Pana Krzesimira Ciury, której Promotorem była Pani dr hab. n. farm. Joanna Nowakowska, dotyczy oceny przydatności danych uzyskanych przy użyciu micelarnej chromatografii cienkowarstwowej oraz solnej chromatografii cienkowarstwowej do budowy modeli matematycznych opisujących lipofilowość wybranych analitów, z wykorzystaniem podejścia QSRR. W założeniu, opracowane w ten sposób modele mogą służyć do przewidywania potencjału przenikania bariery krew-mózg przez wybrane związki drobnocząsteczkowe, prognozowania aktywności przeciwbakteryjnej wybranych antybiotyków makrocyklicznych, czy też wreszcie wyjaśnienia mechanizmów retencji w micelarnej chromatografii cienkowarstwowej.

Tematyka badawcza jaką zajął się Doktorant jest niewątpliwie aktualna i ważna z naukowego punktu widzenia. Z komputerowo wspomaganym prognozowaniem właściwości związków chemicznych wiąże się spore nadzieje, zarówno w procesach opracowywania nowych leków jak też badaniach wpływu rozmaitych substancji na środowisko naturalne.

Opiniowana dysertacja doktorska liczy 79 stron i składa się z listy publikacji naukowych będących podstawą dysertacji, listy innych publikacji naukowych Doktoranta, spisu używanych skrótów i akronimów, wstępu zawierającego bardzo ascetyczny opis metody QSRR wraz z uzasadnieniem celowości wykorzystania chromatografii cienkowarstwowej do wyznaczania lipofilowości substancji chemicznych, podania celu badań i sposobów ich realizacji, komentarza do uzyskanych wyników eksperymentalnych, załącznika zawierającego kopie publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej oraz wniosków. W końcowej części rozprawy umieszczono ponadto oświadczenia współautorów prac naukowych Doktoranta, streszczenia pracy w językach polskim i angielskim oraz spis cytowanej literatury.



Całkowity dorobek naukowy Doktoranta robi bardzo pozytywne wrażenie. Godnym uznania jest fakt, że prace badawcze prowadzone przy współudziale Doktoranta zaowocowały opublikowaniem aż szesnastu artykułów w czasopismach ujętych w wykazie JCR (sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania  $IF = 31,508$ ) oraz jednego rozdziału w książce i czterech (wg informacji uzyskanych od Promotora) doniesień konferencyjnych. W przypadku ośmiu publikacji Doktorant jest pierwszym autorem. Warto też wspomnieć o tym, że jest on beneficjentem grantu dla Młodych Naukowców Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego pt. „Metody chemometryczne w analizie mechanizmów retencji na sorbentach modyfikowanych w TLC i CEC”.

Jako cele pracy Doktorant wskazuje następujące zagadnienia:

- Zastosowanie podejścia QSRR jako narzędzia do analizy danych retencyjnych w chromatografii cienkowarstwowej z wykorzystaniem odpowiednio modyfikowanych faz ruchomych.
- Ocenę możliwości wykorzystania modyfikowanych układów chromatograficznych, pod kątem wyznaczania lipofilowości oraz przewidywania aktywności biologicznej ksenobiotyków.

Modyfikacje, o których mowa polegały na wykorzystaniu faz ruchomych opartych na wodnych roztworach soli nieorganicznych bądź też na zastosowaniu kationowych lub anionowych tenzydów jako dodatków do faz ruchomych.

Powyższe zamierzenia zostały zrealizowane, a wyniki opublikowane w postaci szeregu prac naukowych w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Do najważniejszych osiągnięć naukowych Doktoranta zaliczyłbym:

- Porównanie jakości modelu matematycznego, opisującego zależność wartości  $\log P$  dla wybranych związków, zbudowanego na podstawie danych uzyskanych przy wykorzystaniu micelarnej chromatografii cienkowarstwowej z fazą ruchomą modyfikowaną surfaktantem anionowym (SDS) i kationowym (CTAB), z jakością modelu opisującego wartości  $\log P$  dla tej samej grupy związków, stworzonego na podstawie danych uzyskanych przy wykorzystaniu chromatografii cienkowarstwowej w układzie faz odwróconych (RP-TLC).
- Wykorzystanie podejścia QSRR/QSAR celem stworzenia modelu predykcyjnego, służącego szacowaniu zdolności do przenikania przez barierę krew-mózg, dla wybranych



substancji leczniczych. Opracowany model QSRR/QSAR oparty został na parametrach chromatograficznych uzyskanych za pomocą SOTLC, przy wykorzystaniu płytek pokrytych celulozą.

- Stworzenie modeli matematycznych wiążących aktywność przeciwbakteryjną wybranych substancji z grupy antybiotyków makrocyclicznych, z wykorzystaniem danych retencyjnych uzyskanych metodą SOTLC.

Trzon rozprawy doktorskiej Pana Krzesimira Ciury stanowią cztery publikacje naukowe, opublikowane w dobrych czasopismach naukowych, o zasięgu międzynarodowym. Pierwsza z nich ma charakter przeglądu, pozostałe są pracami oryginalnymi. Ponadto Doktorant przygotował wykaz skrótów i akronimów, jak również bardzo skromny, trzystronicowy wstęp, opis celów pracy oraz krótkie komentarze do uzyskanych wyników, będące zasadniczo, tłumaczeniem na język polski wniosków zawartych w załączonych publikacjach.

O ile podziwiam wysoką aktywność badawczo-publikacyjną Doktoranta, o tyle poziom edytorski rozprawy nieco szwankuje. Poniżej zamieszczam listę błędów, które zauważyłem.

- Wykaz akronimów i skrótów jest zbyt skromny. Czytelnik nie znajdzie w nim objaśnienia takich skrótów jak: MLOG P, CNS+/CNS-,  $Q^2$ , OPLS czy MIC.
- Zbędne było zamieszczanie tłumaczenia polskiego skrótu OUN na język angielski jako *central nervous system*.
- Rozwinięcie skrótu GAC (*green analytical chemistry*) zawiera błąd, tzw. literówkę.
- Nieprawidłowo przetłumaczono skrót CMC jako „krytyczne stężenie micelarne”. O ile się nie mylę chodzi o „krytyczne stężenie micelizacji”.
- Strona 8: zamiast *MECK* powinno być *MEKC*.
- Strona 9: zamiast *n-octanol* powinno być *n-oktanol*.
- Strona 11: zamiast *ksneobiotyków* powinno być *ksenobiotyków*.
- Strona 12: „modelu pozwalającego na ocenę **zdolność** do przenikania przez barierę krew-mózg”.
- Strona 13: „stosowane są surfaktanty powyżej krytyczne stężenie micelarne”.
- Strona 13: „W **przypadku** RP-TLC”.
- Strona 15: „szacowanie **adsorpcji** ACE-I” - chodziło o absorpcję.



- Strona 16: „współczynnika **korelacji**” - chodziło o współczynnik determinacji.
- Strona 17: „W przypadku dwóch **pozostał** sorbentów”.
- Strona 17: W tytule pracy oryginalnej dwukrotnie sklejono dwa słowa „predictblood” oraz „salting-outthin”.

W kilku miejscach w tekście natrafić można na niezręczne skróty myślowe, np.:

- „parametry retencyjne uzyskane z dostatecznie dużej grupy analitów” - jak uzyskiwano parametry retencyjne z tych analitów? Brzmi to tak, jak gdyby anality były surowcem wykorzystywanym do wytwarzania parametrów retencyjnych. W mojej opinii znacznie lepiej brzmiałoby np. takie sformułowanie: „parametry retencyjne obliczone/oszacowane na podstawie badań dostatecznie dużej grupy analitów”.
- To samo dotyczy sformułowania „ $R_M^0$ , otrzymane z równania Soczewińskiego-Wachtmeistersa” oraz „parametry chromatograficzne uzyskane na płytkach”.
- Sformułowanie „metanol-woda jako eluent” - powinno brzmieć „mieszaninę metanol-woda jako eluent”.

Oprócz wymienionych wcześniej zagadnień, które zaliczam do mniej istotnych kwestii technicznych, w przedstawionym mi tekście zawarto kilka stwierdzeń merytorycznych, które uważam za dyskusyjne bądź niejasne i oczekuję, że Doktorant szczegółowo się do nich odniesie podczas publicznej obrony pracy doktorskiej.

1. Na stronie 13. napisano: „Porównanie tych dwóch podejść (równania Foleya i Soczewińskiego-Wachtmeistersa, przyp. mój) wykazało lepsze dopasowanie zmodyfikowanego równania Soczewińskiego-Wachtmeistersa do danych chromatograficznych, pochodzących z analizy retencji grupy związków o zróżnicowanej budowie chemicznej.”. Niestety, w pracy, z której pochodzi to stwierdzenie, nie potrafiłem znaleźć informacji, na czym właściwie polega zaproponowana przez Autorów modyfikacja. Proszę o komentarz/wyjaśnienie.
2. W pracy „The study of salting-out thin-layer chromatography and their application on QSRR/QSAR of some macrolide antibiotics” napisano, że wyniki uzyskane techniką SOTLC, mogą być z powodzeniem użyte do przewidywania aktywności antybakteryjnej, przedstawicieli tej grupy antybiotyków. Zapewne tak, ale to tylko przypuszczenia, gdyż we wspomnianej pracy opisano jedynie szereg modeli matematycznych, które wiążą (między innymi) parametry retencyjne badanych substancji, z ich aktywno-



ścią antybakteryjną. Jak zdaniem Doktoranta, można by potwierdzić użyteczność tych modeli w praktyce?

3. W komentarzu odnoszącym się do tej samej pracy Doktorant napisał, że „*Analiza QSRR dowiodła, że wykorzystanie zasadowego tlenku glinu spowodowało stabilizację antybiotyków w formie niejonowej*”. Jest to ciekawa obserwacja, mam tu na myśli wpływ fazy stacjonarnej na formę jonową analitu, dlatego prosiłbym o wyjaśnienie mechanizmu tego zjawiska, jak również podanie szczegółów dotyczących składu fazy/faz ruchomych wykorzystywanych do rozwijania chromatogramów na podłożu z zasadowym tlenkiem glinu – nie znalazłem tej informacji w publikacji.

Podsumowując, pomimo pewnych niedoskonałości, uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa pt. „*Zastosowanie analizy QSRR w chromatografii cienkowarstwowej*” spełnia warunki określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym stawiane pracom doktorskim (Ustawa 1 dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym z późn. zm.). W związku z tym **wniosuję do Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej o dopuszczenie mgr farm. Krzesimira Ciury do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Ponadto, biorąc pod uwagę **aktualność i znaczenie naukowe prowadzonych badań oraz ponadprzeciętne osiągnięcia publikacyjne Doktoranta, wniosuję do Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr farm. Krzesimira Ciury.**

Dr hab. inż. Andrzej Wasik, prof. nadzw. Politechniki Gdańskiej





Pieczętka jednostki organizacyjnej recenzenta

**Andrzej Wasik**

Imię i nazwisko recenzenta

**dr hab. inż., prof. nadzw. Politechniki Gdańskiej**

Tytuł/stopień naukowy/stanowisko recenzenta

Imię i nazwisko

doktoranta: **mgr farm. Krzesimir Ciura**

Tytuł pracy doktorskiej:

**Zastosowanie analizy QSRR w chromatografii cienkowarstwowej**

#### WNIOSEK O WYRÓŻNIENIE PRACY DOKTORSKIEJ

Niniejszy zwracam się z wnioskiem do Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o wyróżnienie przedmiotowej rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie:

Rozprawa doktorska mgr. far. Krzesimira Ciury zasługuje, w mojej opinii, na wyróżnienie, z uwagi na aktualną i ważną tematykę badawczą, jak również przez wzgląd na ponadprzeciętne osiągnięcia publikacyjne Doktoranta, które dobrze świadczą o jego warsztacie naukowym.

Andrzej Wasik