UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy
Wydział Farmaceutyczny
**Katedra i Zakład Chemii Leków**
85-089 Bydgoszcz, ul. Dr A. Jurasza 2
tel. (+48 52) 585-35-40; tel. (+48 52) 585-35-32; fax (+48 52) 585-35-29
e-mail: mmars@cm.umk.pl

Bydgoszcz, 29.07.2016 r.

# Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Łukasza Kubika

„Modelowanie zależności pomiędzy strukturą i retencją chromatograficzną związków dysocjujących"
wykonanej pod kierunkiem dr hab. Pawła Wiczlinga
w Zakładzie Biofarmacji i Farmakodynamiki, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej,
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Uzyskanie użytecznych informacji z wielowymiarowych danych pomiarowych, często określane mianem chemometrii, w znaczący sposób wpłynęło na rozwój dziedzin naukowych, w tym głównie inżynieryjno-technicznych ale również nauk farmaceutycznych. Analizując doniesienia literaturowe dotyczące połączenia metod chromatograficznych i chemometrii, liczba publikacji indeksowana w bazie bibliograficzno-abstraktowej na przełomie ostatnich trzech dekad jest znacząca.

Badania zależności pomiędzy strukturą chemiczną cząsteczek, a ich właściwościami fizykochemicznymi oraz zdolnością oddziaływania na organizm znane są od wielu lat. Metodologia QSAR – ilościowych zależności struktura – aktywność, została wykorzystana w badaniach ilościowych zależności między parametrami retencji chromatograficznej a deskryptorami struktury badanych związków (QSRR). Zdolność do przewidywania parametrów chromatograficznych na podstawie deskryptorów strukturalnych jak również szybkie eksperymentalne i obliczeniowe metody wyznaczania parametrów fizykochemicznych (m. in. $pK_a$, logP) są bardzo ważne we wczesnych etapach poszukiwania nowych potencjalnych substancji leczniczych. Dotychczas prowadzone badania nad QSRR, w

większości przypadków nie uwzględniały procesu dysocjacji analitów, co przy dużej liczbie leków – związków dysocjujących w płynach ustrojowych stanowi ogromne wyzwanie dla tego kierunku badań. Dlatego podjęty temat rozprawy doktorskiej Pana mgr Łukasza Kubika dotyczący modelownia zależności pomiędzy strukturą i retencją chromatograficzną związków dysocjujących jest niezwykle ważny i aktualny.

Przedstawiona do recenzji praca została oparta na czterech publikacjach, gdzie w sumie można opisać, że ma układ spójnego tematycznie zbioru publikacji co jest zgodne z art. 13 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz zmianie niektórych innych ustaw. Spójnie tematyczny zbiór składa się z czterech publikacji o łącznej wartości współczynnika IF wynoszącym 13,114 opublikowanych w recenzowanych czasopismach z Listy Filadelfijskiej. Należy podkreślić fakt, iż doktorant w dwóch z nich jest głównym autorem.

Rozprawa liczy 132 strony, gdzie na 71 stronach umieszczono podstawowe rozdziały: streszczenie, część teoretyczną, metodykę, rezultaty i dyskusję, konkluzje oraz bibliografię. Pozostałe strony obejmują Suplement A, który obejmuje wiele przydatnych danych jak m. in. dane chromatograficzne, literaturowe oraz Suplement B przedstawiający cztery spójne tematycznie publikacje autora rozprawy. Praca poprzedzona jest wykazem skrótów i symboli co ułatwia lekturę rozprawy doktorskiej. Na zakończenie przedstawiono oświadczenia współautorów potwierdzające wysoki wkład doktoranta w zaplanowanie i wykonanie przedstawionych zadań badawczych.

Fakt opublikowania wyników badań zrealizowanych w ramach pracy doktorskiej ułatwia pracę recenzentowi, pozwalając skupić się głównie na ocenie jej oddziaływania na stan aktualnej wiedzy w tym zakresie. Przedstawiony cel pracy jest zrozumiały i uzasadniony – wyznaczenie prostych modeli QSRR na podstawie dużej, różnorodnej grupy związków z uwzględnieniem procesu dysocjacji. Z uwagi na fakt, iż wadą równań QSRR opartych na modelowaniu molekularnym jest trudność w interpretacji otrzymanych równań i deskryptorów strukturalnych, zastosowanie prostych fizykochemicznych deskryptorów m. in. lipofilowości umożliwia łatwiejszą interpretację uzyskanych modeli i ich zastosowanie w praktyce.

W celu realizacji badań wykorzystano technikę wysokosprawnej chromatografii cieczowej w odwróconym układzie faz z wykorzystaniem zarówno detektora z matrycą diod

(DAD) oraz sprzężonej ze spektrometrem mas (TOF MS) do wyznaczenia parametrów $\log k_w$, $pK_a$ i S dla dużej grupy różnorodnych związków chemicznych. Uzyskane parametry posłużyły do wyznaczenia modeli QSRR z wykorzystaniem deskryptorów strukturalnych wyznaczonych metodami modelowania molekularnego. W tym celu wykorzystano różne techniki regresji.

Wyniki jednoznacznie pokazują, iż zaproponowana metoda RP HPLC służąca do oznaczania parametrów chromatograficznych jest odpowiednia dla związków w złożonych matrycach z pewnymi ograniczeniami. Ponadto zaletą jest krótki czas analizy oraz precyzja oznaczeń. Co najważniejsze dane chromatograficzne w połączniu z deskryptorami strukturalnymi otrzymanymi techniką modelowania molekularnego pozwalają na poprawę własności predykacyjnych uzyskanych modeli QSRR. Wyniki badań zostały szczegółowo opisane w załączonych suplementach oraz publikacjach.

Reasumując, publikacja przez doktoranta uzyskanych wyników badań w czasopismach naukowych, świadczy o aktualnej tematyce naukowej oraz o fakcie, iż podjęty temat został dobrze przemyślany i realizowany zarówno przez doktoranta jak i promotora oraz zespół prof. dr hab. Romana Kaliszana. Na uwagę należy podkreślić fakt, iż przeprowadzone badania mają charakter interdyscyplinarny i były prowadzone we współpracy z Wydziałem Chemii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika (dr Marta Ziegler-Borowska), Centrum Badań Biologicznych w Madrycie (dr Sonsoles Martin-Santamaria) oraz Centrum Informatycznym Trójmiejskiej Sieci Komputerowej.

Z obowiązku recenzenta pozwalam sobie na zwrócenie uwagi na pewną nieścisłość, którą można dostrzec w przedłożonej do recenzji pracy. W części opisowej rozprawy na stronie 23-24 doktorant przedstawia i porównuje różne techniki i metody pozwalające na wyznaczenie stałej dysocjacji oraz lipofilowości związków chemicznych. Spośród metod wymienia m.in. zautomatyzowane miareczkowanie potencjometryczne jako skuteczne narzędzie pozwalające na dokładne wyznaczenie ww. parametrów. Nie do końca mogę zgodzić się z następnym stwierdzeniem, iż ... jej wadą jest jednak możliwość oznaczania tylko jednej substancji na raz... Przeczy temu chociażby opublikowana praca w Journal of Analytical Methods in Chemistry współautorstwa zespołu naukowego, z którego pochodzi doktorant, opisująca metodę pozwalającą na oznaczenie parametru $pK_a$ mieszaniny związków o dowolnym stopniu złożoności metodą elektrochemiczną (B. Pilarski i in., „General analytical procedure for determination of acidity parameters of weak acids and bases", 2015 )

Przedstawione w powyższej recenzji uwagi nie zmieniają mojej pozytywnej oceny co do rozprawy doktorskiej, którą oceniam bardzo wysoko i jednocześnie stwierdzam, iż odpowiada ona wymaganiom stawianym przez obowiązujące przepisy. Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej o dopuszczenie Pana magistra Łukasza Kubika do dalszych etapów przewodu doktorskiego celem uzyskania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Chemii Leków

dr hab. Michał Marszałł, prof. UMK