



UNIwersytet Medyczny w Lublinie  
KATEDRA CHEMII, ZAKŁAD CHEMII ANALITYCZNEJ  
ul. Chodźki 4a, 20-093 LUBLIN  
tel. 81-448-71-80; fax 81-448-71-81

---

Prof. dr hab. Ryszard Kocjan

Lublin, 15. 04. 2019 r.

### Recenzja

pracy doktorskiej pt.: „**Analiza termiczna wybranych metyloksantyn i soli magnezu stosowanych w lecznictwie**”, wykonanej przez mgr Piotra Szykaruka pod kierunkiem promotora **prof. dr hab. Marka Wesołowskiego** w **Katedrze i Zakładzie Chemii Analitycznej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego**.

Ważną i dynamicznie rozwijający się częścią chemii analitycznej jest analiza termiczna. Obejmuje ona dość dużą grupę technik, z których najczęściej stosowanymi są: różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC), różnicowa analiza termiczna (DTA), termograwimetria (TG) i różniczkowa termograwimetria (DTG).

Ważną zaletą tych metod jest to, że umożliwiają one analizę substancji w fazie stałej. Ma to szczególnie istotne znaczenie w analizie i technologii farmaceutycznej, ponieważ pozwala na otrzymanie szeregu informacji o substancji bez konieczności jej rozpuszczenia. Daje również możliwość oceny substancji w jej naturalnej postaci, a więc identycznej do tej, w której jest ona przechowywana lub aplikowana pacjentowi. Dodatkowo brak konieczności przeprowadzania próbki do roztworu często skraca czas trwania przeprowadzanej analizy.

Ponieważ w procesach produkcyjnych temperatura odgrywa istotną rolę, a substancje pod wpływem jej zmian ulegają różnym modyfikacjom, dlatego dość dawno zaczęły powstawać metody oparte na pomiarze zmian właściwości fizykochemicznych substancji w zależności od wartości temperatury. Intensywny rozwój metod analizy termicznej nastąpił jednak dopiero na początku XX w., w związku z odkryciem wielu praw chemicznych i fizycznych stanowiących podstawę nowoczesnej nauki, przy czym rozwój ten trwa nadal.

Dlatego temat pracy doktorskiej mgr Piotra Szykaruka, którego zasadniczym celem było ustalenie, w jakim stopniu wybrane techniki analizy termicznej oraz spektroskopii w podczerwieni mogą być przydatne do oceny jakości aktywnych składników farmaceutycznych i zawierających je produktów farmaceutycznych oraz suplementów diety, uważam za bardzo interesujący i mający duże znaczenie praktyczne.

Należy z uznaniem podkreślić, że wyniki badań przeprowadzonych przez mgr Piotra Szykaruka, składające się na rozprawę doktorską, zostały już opublikowane w postaci 5 recenzowanych prac w specjalistycznym czasopiśmie naukowym - *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, a łączna wartość Impact Factor tych prac wynosi 8,115. Można zauważyć, że wzrost zainteresowania metodami analizy termicznej i liczba prac na ten temat, miał dodatni wpływ na IF tego czasopisma (od 0,545 w 2001 roku do 2,206 w 2014 roku).

Otrzymane wyniki były także prezentowane i zamieszczone w streszczeniach materiałów z 6 konferencji międzynarodowych oraz 10 konferencji krajowych. Doktorant jest również autorem 2 innych prac, nie związanych z tematem swojej rozprawy doktorskiej.

Recenzowana praca doktorska składa się z 2 zasadniczych części. Część pierwszą, liczącą 105 stron stanowi głównie część teoretyczna oraz opis i podsumowanie przeprowadzonych badań, których szczegółowe wyniki autor zamieścił w odpowiednich publikacjach, natomiast część drugą, liczącą 47 stron stanowią kopie tych publikacji.

W części pierwszej poza spisem treści, listą stosowanych skrótów, streszczeniami w języku polskim i angielskim oraz pełnym wykazem swojego dorobku naukowego, doktorant zamieścił 6 rozdziałów. Były to kolejno: Część teoretyczna, Cel pracy, Część doświadczalna, Wyniki doświadczeń i dyskusja, Wnioski oraz Piśmiennictwo.

W części teoretycznej doktorant na 33 stronach opisał historię, rozwój i przykłady zastosowań metod analizy termicznej, dzieląc tą część na następujące podrozdziały: Wprowadzenie, Metody analizy termicznej, Techniki łączone w analizie termicznej, Analiza termiczna w farmacji oraz Pozostałe metody analizy termicznej. Zamieścił tam również 7 obszernych tabel. Treść tej części, świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu doktoranta do realizacji części doświadczalnej.

Uważam, że wskazane byłoby wydanie odrębnej publikacji, zawierającej materiał opisany w części teoretycznej, który może być bardzo użyteczny szczególnie dla osób związanych z syntezą i technologią chemiczną środków leczniczych, technologią postaci leku oraz z przemysłem farmaceutycznym.

Następnie autor na 58 stronach maszynopisu przedstawił cel swoich badań, otrzymane wyniki i ich dyskusję, wnioski oraz 224 pozycje właściwie dobranej literatury.

Celem pracy było ustalenie, w jakim stopniu wybrane techniki analizy termicznej: DSC, DTA, TG i DTG oraz spektroskopii w podczerwieni FT-IR i Ramana, mogą być przydatne do identyfikacji aktywnych składników farmaceutycznych w zawierających je produktach farmaceutycznych i suplementach diety, na podstawie badań rozkładu termicznego w stanie stałym i w oparciu o analizę współczynników podobieństwa widm spektroskopowych.



Wybrane techniki umożliwiają szybkie wykonanie pomiarów przy użyciu kilkumiligramowych próbek, eliminując jednocześnie czasochłonny proces izolacji substancji leczniczej ze złożonych matryc, jakimi są badane produkty.

Materiał badawczy był bardzo bogaty i urozmaicony. W pracy wykorzystano kilkadziesiąt substancji, w tym stosowane w leczeniu pochodne puryny i związki magnezu.

Pod względem czystości substancje te odpowiadały wymaganiom farmakopealnym i poddano je badaniom bez wstępnego oczyszczenia. Do badań wykorzystano nowoczesną, specjalistyczną aparaturę, a każdą analizę powtarzano co najmniej trzykrotnie. Biorąc pod uwagę liczbę badanych substancji oraz liczbę wykonanych analiz i obliczeń, należy stwierdzić, że nakład pracy doktoranta w tej części pracy był ogromny.

Otrzymane wyniki zostały przez doktoranta umieszczone w 14 tabelach i przedstawione w formie graficznej na 28 rysunkach, właściwie skomentowane i porównane z odpowiednimi danymi literaturowymi oraz podsumowane w 7 obszernych wnioskach.

Stwierdzono m.in., że rozkład termiczny metyloksantyn jest podobny. Z wyjątkiem aminofiliny, pozostałe związki nie zawierają wody krystalizacyjnej. Teofilina, teobromina i kofeina podczas topnienia ulegają rozkładowi, a diprofilina po stopieniu jest stosunkowo trwała i odparowuje dopiero w wyższych temperaturach. Rozkład termiczny kofeiny i diprofiliny można opisać jako proces trój etapowy, a teofiliny, teobrominy i aminofiliny jako dwuetapowy.

Również dwuetapowy jest rozkład termiczny większości badanych organicznych soli magnezu, co wynika z analizy krzywych DTA, TG i DTG. W pierwszym etapie, obejmującym zakres temperatur od 35 do 225°C następuje dehydratacja, a następnie w drugim etapie bezwodne związki ulegają rozkładowi z utworzeniem tlenku magnezu (w przypadku wodorooasparaginyanu cynku do tlenku cynku) jako końcowego produktu rozkładu. Natomiast nieorganiczne związki magnezu – tlenek, wodorotlenek i węglan nie podlegają żadnej transformacji termicznej w badanym zakresie temperatur. Wyjątkiem jest chlorek magnezu, który ulega dehydratacji. Z przedstawionego opisu rozkładu termicznego soli magnezu nie wynika jednak, czy w/w zakres temperatur dotyczy tylko pierwszego etapu, czy również drugiego?

Skrótowo można podsumować, że przeprowadzone badania z udziałem wybranych pochodnych puryny i soli magnezu wykazały, że w większości przypadków techniki DSC, FT-IR i spektroskopii Ramana mogą być użyteczne podczas wykrywania aktywnego składnika w produktach farmaceutycznych i suplementach diety. Pomiary tymi technikami są proste i nie wymagają dużego nakładu pracy podczas przygotowywania próbki do badań.

Duży wpływ na zdolność do wykrywania głównych składników ma zawartość tych substancji w badanych produktach. Wyniki uzyskane przy pomocy technik spektroskopowych są komplementarne do wyników otrzymanych techniką DSC, przy czym spektroskopia FT-IR była bardziej użyteczna w realizacji celu badań niż spektroskopia Ramana.

Godnym podkreślenia jest fakt, że wyniki te zostały bardzo dobrze opracowane statystycznie. Do interpretacji wyników uzyskanych na podstawie rozkładu termicznego pochodnych puryny i związków magnezu zastosowano analizę głównych składowych (PCA), a obliczenia przeprowadzono za pomocą oprogramowania Statistica 7.1

Uważam, że zbyt wiele jest szczegółowe opisywanie i ocenianie poszczególnych publikacji, na których oparta jest rozprawa doktorska, ponieważ wcześniej uczynili to odpowiedni recenzenci. Jednak po dokładnym zapoznaniu się z treścią tych prac stwierdzam, że badania zostały zaplanowane i wykonane bardzo dobrze w oparciu o szeroką i dogłębną wiedzę teoretyczną, a otrzymane wyniki są dobrze przedstawione i opisane.

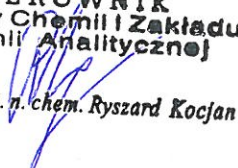
Przechodząc do krytycznej oceny pracy, stwierdzam, że trudno było mi znaleźć błędy lub pomyłki. Uważam jedynie że:

- 1). Pod koniec strony 13 zamiast fragmentu „na pliku DTG” winno być „na pikie DTG”.
- 2). Zamiast określenia „separacja” (str. 11) można użyć bardziej polskiego określenia „rozdzielenie”. Wiem jednak, że coraz więcej anglojęzycznych wyrazów wchodzi do stosowanego języka polskiego.

Oczywiście, powyższe drobne uwagi nie zmniejszają w żaden sposób bardzo pozytywnej oceny przedstawionej do recenzji pracy, ponieważ uważam, że otrzymane przez doktoranta wyniki charakteryzują się istotną nowością naukową oraz dużymi możliwościami aplikacyjnymi.

Reasumując stwierdzam, że praca doktorska mgr Piotra Szykaruka pt.: „Analiza termiczna wybranych metyloksantyn i soli magnezu stosowanych w leczeniu”, jest bardzo dobra, a doktorant całkowicie spełnił warunki określone w ustawie o stopniach i tytułach naukowych. Dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Go do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na ilość badań przeprowadzonych przez mgr Piotra Szykaruka, liczbę i jakość otrzymanych wyników oraz fakt opublikowania tych wyników w renomowanym, specjalistycznym czasopiśmie naukowym, **proszę Wysoką Radę o wyróżnienie recenzowanej pracy doktorskiej.**

KIEROWNIK  
Katedry Chemii i Zakładu  
Chemii Analitycznej  
  
prof. dr hab. n. chem. Ryszard Kocjan