

# UNIWERSYTET MIKOŁAJA KOPERNIKA W TORUNIU

Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

## Katedra i Zakład Biofarmacji

85-089 Bydgoszcz, ul. dr. A. Jurasza 2, Poland, tel. (+48 52) 585-3900; fax: (+48 52) 585-3804

e-mail: kizbiofarmacji@cm.umk.pl

---

Bydgoszcz, dnia 30 kwietnia 2019 roku

### OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

mgr. farm. Piotra Szykaruka

pt.: *Analiza termiczna wybranych metyloksantyn i soli magnezu stosowanych w leczeniu*  
wykonanej pod kierunkiem prof. dr. hab. Marka Wesołowskiego w Katedrze i Zakładzie  
Chemii Analitycznej na Wydziale Farmaceutycznym Gdańskiego  
Uniwersytetu Medycznego.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma układ pracy eksperymentalnej. Właściwą część rozprawy, obejmującą 152 ponumerowane strony, rozpoczynają: strona tytułowa oraz podziękowania Doktoranta dla Pana Profesora Marka Wesołowskiego. Na dalszej stronie umieszczono spis treści, dwie kolejne karty przedstawiają skróty, które występują w pracy.

Następne strony tekstu przeznaczone na *Wprowadzenie* zapoznające czytelnika z tematyką, której dotyczy rozprawa. Przedstawiono w nim istotne informacje na temat metod analizy termicznej. Szczególny akcent położono na różnicową kalorymetrię skaningową (DSC), różnicową analizę termiczną (DTA), termograwimetrię (TG i DTG) oraz techniki łączone. Znaczny fragment tej części rozprawy został poświęcony zastosowaniu analizy termicznej do badań farmaceutycznych. Należy podkreślić, że część teoretyczna została napisana ładnym i przystępnym w odbiorze językiem, pozwalając również osobie, która na co dzień nie zajmuje się analizą termiczną, na dobre wprowadzenie w zagadnienia, którym poświęcona jest rozprawa. Ta część pracy została wsparta odpowiednio dobranym i wykorzystanym w tekście piśmiennictwem specjalistycznym, co jednoznacznie świadczy o dokładnym rozeznaniu tematyki badawczej, którą zajmował się Doktorant w swojej pracy.

Na kolejnych stronach tekstu przedstawiono *Cel pracy*, który zakładał ustalenie w jakim stopniu wybrane techniki analizy termicznej (DSC, DTA, TG i DTG) oraz spektroskopii w podczerwieni (FI-IR i Ramana) mogą być wykorzystane do badania aktywnych substancji oraz zawierających je produktów farmaceutycznych i suplementów diety. Aby zrealizować ten

---

cel Doktorant zaplanował zbadanie rozkładu termicznego używanych w lecznictwie wybranych metyloksantyn (kofeina, teofilina, teobromina, diprofilina i aminofilina) i związków magnezu (sole kwasów nieorganicznych i organicznych) wraz z określeniem etapów ich degradacji. Do oceny informacji otrzymanych z krzywych DTA, TG i DTA Doktorant postanowił zastosować analizę składowych głównych – PCA. W dalszym etapie dociekań zaplanował zbadanie, w jakim stopniu uzyskane z wykonanych pomiarów dane mogą być wykorzystane do potwierdzenia obecności badanych analitów w produktach farmaceutycznych i suplementach diety. Do celów porównawczych postanowił zastosować spektroskopię w podczerwieni (FT-IR, Ramana).

Cel pracy został poprawnie zdefiniowany i przedstawiony w sposób przejrzysty. Jednak, by cel ten został zrealizowany, należało wykonać wiele pracochłonnych i specjalistycznych pomiarów. Z dużym więc zainteresowaniem zapoznałem się z dalszymi stronami tekstu, przechodząc do kolejnego fragmentu dysertacji, obejmującego *Część doświadczalną*.

Odnajdziemy tu podrozdziały szczegółowo opisujące użyte w badaniach materiały, metody badawcze, warunki poczynionych pomiarów oraz metodykę obliczeń. Badaniami objęto stosowane powszechnie w lecznictwie metyloksantyny i związki magnezu, jak również dostępne bez recepty preparaty zawierające te związki oraz suplementy diety. W sumie badaniom poddano 57 produktów.

W tym miejscu nie będę odnosił się szczegółowo do materiałów i warunków pomiarowych, zostały one bowiem dokładnie opisane nie tylko w rozprawie doktorskiej, ale i w pięciu pracach opublikowanych na łamach czasopism specjalistycznych, raportujących przedstawione w ocenianej rozprawie wyniki badań. Prace te są ogólnie dostępne dla osób zainteresowanych prezentowaną tematyką. Do publikacji tych odniosę się jeszcze w dalszej części opinii.

*Wyniki doświadczeń i dyskusja*, to kolejny, obszerny fragment pracy, w którym na 28 rysunkach i w 14 tabelach mgr Piotr Szykaruk przedstawił wyniki przeprowadzonych eksperymentów, które właściwie opisał. Trzeba zaznaczyć, że sposób prezentacji wyników jest logiczny i przejrzysty, co ułatwia całościową analizę tekstu. W tej części rozprawy Doktorant przeprowadził dyskusję wyników, którą podparł właściwie dobranym piśmiennictwem. Można tu dostrzec umiejętności mgr. Piotra Szykaruka do krytycznej i wyważonej oceny szerokiego zakresu wykonanych badań i uzyskanych w ich toku danych. Sposób przedstawienia dyskusji nie budzi wątpliwości co do dobrego przygotowania Doktoranta i Jego uzdolnień do pracy naukowej, w tym do trafnego wyciągania wniosków, które przedstawił w siedmiu punktach, na dwóch kolejnych stronach, w części zatytułowanej *Wnioski*. Konkluzje tam wysunięte są

---

uzasadnione i mają odzwierciedlenie w przeprowadzonych eksperymentach. Doktorant zaproponował ogólny schemat destrukcji termicznej badanych związków, podając zakresy temperatur, w których związki te nie ulegają rozkładowi i mogą być poddane różnym procesom technologicznym. Wykazał, że rozkład termiczny badanych metyloksantyn jest podobny, z tym, że kofeina, teofilina i teobromina ulegają rozkładowi podczas topnienia, natomiast diprofilina po stopieniu jest stosunkowo trwała. Wykazał również, że rozkład termiczny diprofiliny i kofeiny można przedstawić jako proces trój etapowy, zaś teobrominy, aminofiliny i teofiliny, jako dwuetapowy. W przypadku soli magnezu z kwasami organicznymi rozkład termiczny większości badanych związków przebiega w dwóch etapach. Najpierw obserwuje się dehydratację, a następnie, w drugim etapie, destrukcję związków z utworzeniem tlenku magnezu. Z kolei, w przypadku nieorganicznych związków magnezu, nie zaobserwowano transformacji termicznej w zakresie temperatur, w którym prowadzono pomiary. Wyjątkiem był chlorek magnezu, który pod wpływem jej wzrostu ulegał dehydratacji. Doktorant, analizując dane eksperymentalne, wykazał użyteczność analizy PCA do interpretacji informacji z krzywych DTA, DTG i TG. Analiza ta pokazała, że rozkład termiczny badanych substancji zależy przede wszystkim od szybkości ogrzewania. W przypadku badania produktów farmaceutycznych i suplementów diety zawierających badane związki Doktorant stwierdził, że w większości przypadków techniki DSC, FT-IR oraz Ramana mogą być zastosowane do wykrywania głównego składnika badanych preparatów. Porównując użyte w badaniach techniki instrumentalne zauważono, że DSC ma przewagę nad spektroskopią Ramana i FT-IR. Okazało się, że informacje zawarte w wysokich, wąskich i ostrych endotermicznych pikach DSC związanych z przemianami fazowymi (topnienie, parowanie) są bardzo użyteczne podczas identyfikacji substancji w badanych preparatach. Doktorant zaobserwował również, że w przypadku wykrywania związków magnezu przydatne okazały się endotermiczne piki DSC związane z dehydratacją tych związków.

Na dalszych stronach rozprawy odnajdziemy *Piśmiennictwo*, liczące 225 pozycji obejmujących lata 1968-2019, ze zdecydowaną przewagą prac, które ukazały się po roku 2000. Jak już wcześniej wspomniałem, wszystkie te pozycje zostały właściwie dobrane i użyte w tekście pracy. Świadczy to o dobrym przygotowaniu teoretycznym Doktoranta do badań prezentowanych w dysertacji i z pewnością przyczyniły się do zrozumienia zachodzących procesów fizykochemicznych, które obserwował Doktorant podczas wykonywania licznych eksperymentów.

Kolejne sześć stron to streszczenie w języku polskim i angielskim. Trzeba podkreślić, że choć objętościowo streszczenie stanowi niewielką część tekstu, to jednak jest bardzo ważne,

---

bowiem często to właśnie od niego zależy, czy zachęci czytelnika do zapoznania się z całością dzieła. W przekonaniu recenzenta, zadanie to zostało spełnione.

Dysertację kończy *Wykaz osiągnięć w pracy naukowo-badawczej*, gdzie przedstawiono listę publikacji i streszczeń w materiałach konferencyjnych, których Doktorant jest współautorem. Prac tych jest siedem, z czego pięć to prace opublikowane w czasopiśmie umieszczonych na tak zwanej „liście filadelfijskiej”, a ich sumaryczny współczynnik oddziaływania *Impact factor* wynosi 8,115. Doktorant ma ponadto w swoim dorobku 17 komunikatów przedstawionych na zjazdach i konferencjach naukowych, z których siedem pochodzi z konferencji międzynarodowych. Podsumowując, dorobek naukowy Kandydata do stopnia doktora nauk farmaceutycznych można uznać za więcej niż wystarczający.

Na ostatnich stronach rozprawy przedstawiono kopie pięciu prac, w których opublikowane zostały wyniki badań przedstawionych w dysertacji. W pracach tych Doktorant jeden raz występuje jako pierwszy autor, w trzech jest na drugim i w jednej na trzecim miejscu.

Należy przyznać, że praca, pomimo złożonej i trudnej tematyki, została napisana starannie. Jednak, pomimo korekty autorskiej, w pracy napotkać można drobne błędy edytorskie. Z obowiązku recenzenckiego wymienię kilka z nich. Na stronie 13, w przedostatnim wersie, napisano: „Nieznacznym występem na pliku DTG może wskazywać na obecność dwóch prawie całkowicie pokrywających się procesów termicznych...” zamiast: „Nieznacznym występem na pliku DTG.....”. Na stronie 24, w wersie 22, jest: „...spośród metodą analizy termicznej...” a powinno być: „...spośród metod analizy termicznej...”. Strona 39, wersy 24-25, w miejscu: „...dostępnych w obrocie produktów farmaceutycznym...” powinno się znaleźć: „...dostępnych w obrocie produktów farmaceutycznych...”.

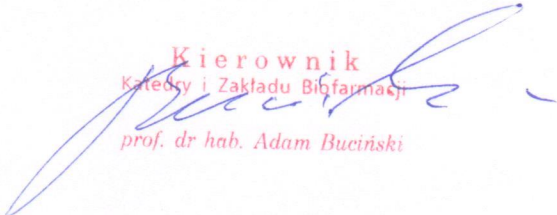
Wracając do wykonanych przez Doktoranta badań należy podkreślić, że zostały one zaplanowane i wykonane prawidłowo. Jednak zabrakło mi szczegółów odnoszących się do walidacji stosowanych metod analitycznych. Z pewnością zagadnienie to było już dyskutowane z recenzentami oceniającymi te badania przed ich opublikowaniem. Mam jednak nadzieję, że przedstawienie tych szczegółów stanie się przyczynkiem do ciekawej dyskusji podczas publicznej obrony.

Chciałbym w tym miejscu zaznaczyć, że wymienione powyżej uwagi nie wpływają negatywnie na moją całościową opinię o pracy, którą oceniam wysoko. Po dokładnym zapoznaniu się z całością tekstu rozprawy oraz prac, które opisują badania wchodzące w zakres pracy doktorskiej stwierdzam, że rozprawa została napisana prawidłowo, ładną

---

polszczyzną i stanowi oryginalne osiągnięcie mgr. farm. Piotra Szykaruka, wnoszące nowe istotne dane do prezentowanej tematyki badawczej. Cel pracy został jasno zdefiniowany, badania prawidłowo zaplanowane i wykonane. Dyskusja wyników jest wyważona, poparta wynikami eksperymentów i aktualnym piśmiennictwem i jednoznacznie świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu Kandydata ubiegającego się o stopień naukowy doktora w dyscyplinie nauk farmaceutycznych. Opublikowanie wyników badań w uznanych, recenzowanych czasopismach specjalistycznych o zasięgu międzynarodowym jest tego potwierdzeniem.

Biorąc pod uwagę powyższe stwierdzam, że przedstawiona do oceny praca doktorska spełnia ustawowe wymogi stawiane rozprawom na stopień doktora nauk farmaceutycznych, tym samym wnioskuję do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr. farm. Piotra Szykaruka do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, z uwagi na wspomnianą już wysoką całościową ocenę rozprawy, aktualność i istotność poruszanej w pracy tematyki badawczej, umiejętne zastosowanie technik analizy termicznej z szeroko zakrojonymi badaniami produktów farmaceutycznych i suplementów diety, składam do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wnioski o wyróżnienie dysertacji mgr. Piotra Szykaruka, pt.: *Analiza termiczna wybranych metyloksantyn i soli magnezu stosowanych w lecznictwie.*

Kierownik  
Katedry i Zakładu Biofarmacji  
  
prof. dr hab. Adam Buciniński