

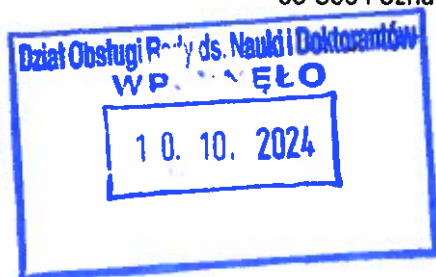


UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Zakład Chemii Organicznej

Collegium Pharmaceuticum
ul. Rokietnicka 3
60-806 Poznań

tel.: 61-64-18-505
e-mail: apaw@urmp.edu.pl



Poznań, dn. 10.10.2024 r.

Recenzja

pracy doktorskiej mgr Katarzyny Betlejewskiej-Kielak

pt. *Kompleksy β -cyklodekstryny z wybranymi pochodnymi kwasu arylopropionowego*

złożonej Radzie Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie do spraw stopni naukowych w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne w celu uzyskania stopnia naukowego doktora, wykonana na wniosek Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie zgodnie z Uchwałą nr 72/RDNF/D/2024 Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie z dnia 7 sierpnia 2024 r.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została zrealizowana w Zakładzie Chemii Organicznej i Fizycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Zakładzie Leków Syntetycznych Narodowego Instytutu Leków pod opieką merytoryczną promotora dr hab. Kingi Ostrowskiej oraz promotora pomocniczego dr hab. Piotra Lulińskiego. Badania wykonano i finansowano w ramach tematu naukowego nr 1 – Narodowego Instytutu Leków.

Zgodnie z art. 187 ust. 1 i 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce Dz. U. 2021 r., poz. 478 z późn. zm.

„1. Rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie albo dyscyplinach oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej lub artystycznej.

2. Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, oryginalne rozwiązanie w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych w sferze gospodarczej lub społecznej albo oryginalne dokonanie artystyczne.

3. Rozprawę doktorską może stanowić praca pisemna, w tym monografia naukowa, zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych, praca projektowa, konstrukcyjna, technologiczna, wdrożeniowa lub artystyczna, a także samodzielna i wyodrębniona część pracy zbiorowej.

4. Do rozprawy doktorskiej dołącza się streszczenie w języku angielskim, a do rozprawy doktorskiej przygotowanej w języku obcym również streszczenie w języku polskim. W przypadku gdy rozprawa doktorska nie jest pracą pisemną, dołącza się opis w językach polskim i angielskim."

Recenzowana rozprawa doktorska przygotowana jest jako praca pisemna. Podjęta tematyka wpisuje się w niezwykle aktualne trendy związane z racjonalnym projektowaniem systemów dostarczania leków, wykorzystujących chemię supramolekularną, a przeprowadzone badania zmierzają do udoskonalenia wybranych środków terapeutycznych. Na początku rozprawy Doktorantka zamieściła Spis treści, Spis rysunków (53 rysunki), Spis tabel (17 tabel), Wykaz stosowanych skrótów, a także Streszczenia, wraz ze słowami kluczowymi, w języku polskim oraz angielskim.

We wstępie dysertacji zwyczajowo poruszane są zagadnienia wyznaczające tematykę badawczą, niezbędne dla płynnego w nią wprowadzenia. Dotyczą one charakterystyki niesteroidowych leków przeciwzapalnych i mechanizmu ich działania. Następnie omówione są kluczowe dla rozprawy pochodne kwasu arylopropionowego, takie jak: ketoprofen, ibuprofen, flurbiprofen i naproksen. W dalszej części pracy przedstawiona jest charakterystyka cyklodekstryn i kompleksów inkluzyjnych.

Kolejnymi kluczowymi rozdziałami są Założenia i cel pracy doktorskiej (str. 35), Materiały i metody (str. 38-45), Wyniki (str. 46-98), Dyskusja wyników (str. 99-103) i Wnioski (str. 104-105). Rozprawa zawiera również Spis publikacji i wystąpień konferencyjnych (str. 106-108) oraz Spis publikacji, plakatów i wystąpień konferencyjnych związanych z tematyką recenzowanej rozprawy doktorskiej (str. 109-110). Ponadto, opracowanie zawiera kopie dwóch opublikowanych prac (str. 111-141) oraz Piśmiennictwo (100 pozycji literaturowych).

Zakres podjętych w ramach rozprawy prac badawczych jest szeroki, poczynając od eksperymentów laboratoryjnych dotyczących otrzymywania zaplanowanych kompleksów NLPZ/ β -CD, poprzez poszukiwanie optymalnego sposobu ich otrzymywania, aż po zaawansowane badania strukturalne wyczerpująco potwierdzające utworzenie kompleksu typu gość-gospodarz, a następnie budowę otrzymanych produktów z zastosowaniem metod: rentgenowskiej dyfrakcji proszkowej, dyfrakcji rentgenowskiej monokryształu spektroskopii fourierowskiej w podczerwieni (FTIR) oraz spektrometrii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR).

Godny podkreślenia jest fakt, że struktury kryształów kompleksów KP/ β -CD i FP/ β -CD określone metodą dyfrakcji rentgenowskiej zostały przez Doktorantkę opisane i opublikowane w publikacjach powiązanych z niniejszą rozprawą. Natomiast dane krystalograficzne zostały

 2

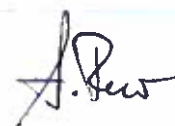
zdeponowane w Cambridge Structural Data Centre. Struktura kryształu KP/ β -CD jest jedyną zdeponowaną w bazie strukturą. Natomiast w przypadku kompleksu FB/ β -CD zdeponowano strukturę kryształu otrzymanego metodą ogrzewania pod chłodnicą zwrotną. Zdeponowanie struktur otrzymanych kryształów w bazie strukturalnej potwierdza osiągnięcie celu pracy.

Podjęta tematyka badawcza zawiera istotny potencjał zarówno poznawczy, jak i użyteczny. Doktorantka podjęła próbę otrzymania kompleksów β -cyklodekstryny z pochodnymi kwasu arylopropionowego trzema różnymi metodami (współwytrącania, odparowania i ogrzewania pod chłodnicą zwrotną). Dla otrzymanych kompleksów zawierających ketoprofen, flurbiprofen i ibuprofen (KP/ β -CD, FP/ β -CD i IB/ β -CD) wskazała najbardziej optymalne rozwiązanie preparatywne (metoda ogrzewania pod chłodnicą zwrotną). Niestety pomimo starań nie udało się Doktorantce uzyskać kompleksu naproksenu z β -cyklodekstryną (NP/ β -CD). Sumarycznie przeprowadziła ona dwanaście eksperymentów preparatywnych (trzy metody, cztery pochodne kwasu arylopropionowego). Skutecznie otrzymała trzy finalne kompleksy typu NLPZ/ β -CB, będące pochodnymi kwasu arylopropionowego. Sumarycznie analizie strukturalnej poddano dwanaście próbek stosując cztery uzupełniające się metody analityczne.

Oryginalnym rozwiązaniem w tej pracy jest zastosowanie przez Doktorantkę metody otrzymywania przedmiotowych struktur z wykorzystaniem ogrzewania pod chłodnicą zwrotną, a następnie otrzymanie monokryształów kompleksów β -cyklodekstryny z ketoprofenem (KP/ β -CD) i flurbiprofenem (FB/ β -CD), a następnie ich wyczerpująca charakterystyka rentgenostrukturalna.

Umiejętności, jakimi wykazała się doktorantka pozwalają stwierdzić, że jest ona przygotowana do podejmowania wyzwań badawczych w różnych obszarach chemii medycznej. W mojej opinii duże uznanie budzi swoboda i biegłość poruszania się Doktorantki w obszarze zaawansowanych technik analitycznych stosowanych do charakterystyki strukturalnej finalnych produktów, do których niezbędna jest wiedza merytoryczna i doświadczenie w celu poprawnej analizy i interpretacji uzyskanych danych.

Wyniki prac badawczych podjętych w ramach rozprawy znalazły swój wyraz w dwóch artykułach opublikowanych w punktowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym o łącznym wskaźniku oddziaływania IF 8,768. W obu artykułach Doktorantka jest pierwszym autorem, ale nie posiada funkcji autora korespondującego. Ponadto, tematykę doktorską zaprezentowała na dwóch konferencjach w formie dwóch prezentacji posterowych oraz jednego wystąpienia ustnego.



Poza tym jest Autorką dziesięciu punktowanych artykułów naukowych o łącznej punktacji 720 punktów MNiSW (Doktorantka mogła również wskazać IF dla wszystkich artykułów). W dwóch artykułach jest pierwszym autorem, a w czterech drugim autorem. Wyniki jej badań, w których uczestniczyła poza tematyką dotyczącą pracy doktorskiej, prezentowane były w formie plakatów na ośmiu konferencjach naukowych, zarówno krajowych jak i międzynarodowych.

Podczas lektury rozprawy doktorskiej napotkałam na kilka sformułowań, które budzą moje wątpliwości i pozwolę sobie je wymienić aby Doktorantka mogła je przeanalizować:

- zamiast określenia „wiązania van der Waalsa” (str. 16 i 36, na str. 27 poprawna forma) uważam, że Doktorantka powinna mówić o „oddziaływaniach van der Waalsa”, które należą do słabych, ale bardzo powszechnych niekierunkowych fizycznych oddziaływań. Termin „wiązanie” sugeruje sposób oddziaływania chemicznego,
- nie podoba mi się również określenie „synteza” kompleksów inkluzyjnych lub określenie, że powstają one w wyniku „reakcji”. W mojej opinii powinno stosować się określenie „otrzymywanie” czy „proces powstawania” kompleksów. Kompleksy typu gość-gospodarz to obszar chemii supramolekularnej gdzie indywidua chemiczne oddziałują ze sobą w sposób niekwalencyjny.
- odczyn środowiska powinien być określany jako kwasowy, a nie kwaśny.

Ponadto:

- określenie typu „otrzymane kompleksy mogą redukować działania niepożądane, jak również maskować nieprzyjemny smak i zapach substancji leczniczych” na str. 36 powtarza się dwa razy w Założeniach i celu pracy i dalej pojawia się jeszcze w Dyskusji wyników (str. 99),
- obserwuje się również niekonsekwencję w przedstawianiu danych liczbowych w tabelach, w szczególności w Tabelach 5, 9, 12, 15, w których dane liczbowe zapisywane są zarówno z kropką, jak i przecinkiem nawet w obrębie jednej tabeli. Zgodnie z polskimi zwyczajami typograficznymi część dziesiętną oddziela się przecinkiem,
- oraz liczne, ale drobne, błędy edytorskie.

Wnioski końcowe

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia wymogi ustawowe stawiane rozprawom doktorskim, gdyż potwierdza ona ogólną wiedzę doktorantki w dyscyplinie nauki farmaceutycznej, ukazuje jej umiejętność samodzielnego prowadzenia prac badawczych, a przedmiotem rozprawy jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Ponadto, dorobek

A. Rew

publikacyjny i konferencyjny dowodzi jej aktywności naukowej. Badania zaprezentowane w pracy doktorskiej są prawidłowo zaplanowane i udokumentowane, co świadczy o przemyślanej koncepcji naukowej. Założenia i cele, a następnie wnioski są jasno, logicznie i przejrzysto sformułowane. Piśmiennictwo dotyczące podjętej tematyki jest poprawnie dobrane. Wyniki badań stanowią solidną podstawę do kontynuacji i rozwijania tematu.

Jako recenzenta interesują mnie przemyślenia Doktorantki na następujące zagadnienia:

- możliwość oceny uzyskanych kompleksów inkluzyjnych pod kątem ich rozpuszczalności w wodzie oraz wpływu obecności cyklodekstryn na proces rozpuszczalności zastosowanych ligandów,
- możliwość oceny trwałości uzyskanych kompleksów inkluzyjnych,
- zastosowanie metody spektrometrii masowej (MS) do analizy kompleksów inkluzyjnych.

Uwzględniając merytoryczną i poznawczą wartość pracy w wymiarze naukowym oraz pomijając potknięcia natury edytorskiej, doceniam poważny wysiłek Doktorantki wniesiony w powstanie badań empirycznych. Praca doktorska i jej rezultaty nie budzą wątpliwości, że prawne wymogi naukowości w przypadku recenzowanej rozprawy zostały spełnione. Doktorantka wykazuje wiedzę merytoryczną w eksplorowanej dyscyplinie naukowej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim zawarte w art. 186 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 z późn. zm.). W związku z tym, z pełnym przekonaniem zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie mgr Katarzyny Betlejewskiej-Kielak do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

