



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Zakład Analizy i Bioanalizy Leków
15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d
Tel: (85)7485735

Białystok, 04.11.2020 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr farm. Dominika Władysława Mieszkowskiego
pt. „Zastosowanie cieczy jonowych do modyfikacji faz ruchomych w chromatografii
cieczowej”
zrealizowanej w Katedrze Chemii Leków Collegium Medicum w Bydgoszczy
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

Koncepcja zielonej chemii przedstawiona przez Paula T. Anastasa i Johna C. Warnera w 1998 roku obejmowała 12 reguł mających na celu zmniejszenie lub wyeliminowanie wpływu negatywnych skutków procesów chemicznych na środowisko naturalne. Głównym założeniem wytycznych było projektowanie procesów chemicznych i produktów syntezy w sposób ograniczający lub eliminujący wykorzystanie lub wytwarzanie substancji niebezpiecznych. Początki działań zdominowane były przez powszechnie stosowaną w wielu gałęziach przemysłu chemicznego, farmaceutycznego i kosmetycznego zieloną syntezę organiczną. Rozwój technik i narzędzi badawczych rozszerzył te wytyczne na inne dziedziny badań. Wdrażanie zasad zielonej chemii spowodowało wyodrębnienie „zielonej chemii analitycznej”, zgodnie z którą rolą chemików było opracowanie praktyk laboratoryjnych bardziej przyjaznych dla środowiska. Przyjęte zasady dotyczyły przede wszystkim ograniczenia zużywanych w trakcie analizy odczynników chemicznych, zmniejszenia ilości powstających odpadów oraz eliminację toksycznych i ekotoksycznych rozpuszczalników. Ważnym aspektem działań w tym zakresie jest uproszczenie procesów analizy np. poprzez miniaturyzację i automatyzację metod.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska mgr Dominika W. Mieszkowskiego pt. „Zastosowanie cieczy jonowych do modyfikacji faz ruchomych w chromatografii cieczowej” doskonale wpisuje się w ten nowoczesny trend badań analitycznych. Pracę



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Zakład Analizy i Bioanalizy Leków
15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d
Tel: (85)7485735

wykonano pod kierownictwem specjalisty z zakresu analityki i bioanalizy farmaceutycznej - profesora Michała P. Marszałka w Katedrze Chemii Leków Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Promotorem pomocniczym rozprawy jest dr n. farm. Wiktor Soroka.

Oceniana rozprawa doktorska ma formę zbioru prac eksperymentalnych. Jest on poprzedzony opisem, na który składają się: wykaz uzyskanych przez Doktoranta grantów, z których współfinansowane były badania, spis publikacji będących przedmiotem rozprawy doktorskiej, wykaz stosowanych skrótów, wstęp, cel pracy, wyniki i dyskusja, wnioski, streszczenie, streszczenie w języku angielskim, literatura, spis rycin i tabel.

Wyniki badań Doktoranta opublikowano w pięciu pełnotekstowych, spójnych tematycznie publikacjach wieloautorskich. W czterech z nich Pan Magister jest pierwszym autorem, w jednej czwartym. Prace te opublikowano w latach 2013-2020 w specjalistycznych, recenzowanych czasopismach o łącznym współczynniku wpływu IF 5,704, punktacja MNiSW 135. Kopie prac zamieszczono w dysertacji. Pan Magister przedstawił oświadczenia współautorów dotyczące ich udziału w publikacjach. Wynika z nich jednoznacznie, że udział mgr Dominika W. Mieszkowskiego w ich przygotowaniu był dominujący i obejmował: opracowanie i zaprojektowanie badań, wykonanie oznaczeń, analizy *in silico*, przegląd literatury oraz przygotowanie manuskryptów.

Wstęp liczący 17 stron w sposób syntetyczny przedstawia charakterystykę budowy cieczy jonowych, ich zastosowanie oraz wykorzystanie w chromatografii cieczowej. Sposób przygotowania wstępu wskazuje na umiejętność Doktoranta posługiwania się literaturą naukową i jej wykorzystanie do tworzenia tez badawczych. Cenną umiejętnością Doktoranta wartą podkreślenia jest krytyczna analiza literatury. Pan Magister kilkakrotnie we wstępie wskazuje na potencjalne problemy związane ze stosowaniem cieczy jonowych w analizie farmaceutycznej i chemicznej.

Jako cel badawczy Doktorant wyznaczył wykazanie pozytywnego wpływu cieczy jonowych w chromatografii cieczowej substancji leczniczych w badaniach jakościowo-ilościowych z zastosowaniem chromatografii cienkowarstwowej oraz ocenę zależności



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Zakład Analizy i Bioanalizy Leków
15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d
Tel: (85)7485735

struktury kation i/lub anion cieczy jonowej na parametry chromatograficzne wybranych substancji leczniczych. W zaplanowanych badaniach Pan Magister wyodrębnił pięć zadań:

- Optymalizację procesu chromatograficznego rozdziału wybranych związków leczniczych o charakterze słabych zasad organicznych metodą RP-HPTLC z wykorzystaniem wybranych cieczy jonowych jako modyfikatorów fazy ruchomej.
- Ocenę wpływu składu dobranego modyfikatora fazy ruchomej na wybrane parametry chromatograficzne.
- Oznaczenia jakościowe i ilościowe wybranych związków metodą skanowania densytometrycznego.
- Opracowanie procedury ekstrakcji haloperidolu i jego metabolitów z osocza krwi oraz rozdział chromatograficzny w zoptymalizowanych warunkach oraz analizy densytometryczne i tożsamości z wykorzystaniem chromatografii cienkowarstwowej sprzężonej ze spektrometrią mas.
- Wykazanie znaczenia wybranych imidazoliowych cieczy jonowych w badaniach liofilowości wybranych leków przeciwpsychotycznych oraz korelacja otrzymanych zależności metodą QSRR.

Zadania wskazane przez Doktoranta w sposób jasny określają kierunek badawczy. Zaproponowane badania nad wykorzystaniem cieczy jonowych w analizie leków uważam za ważne z poznawczego oraz praktycznego punktu widzenia.

W ramach zrealizowanych badań, Pan Magister wykazał pozytywny wpływ cieczy jonowych jako modyfikatorów fazy ruchomej na rozdział chromatograficzny wybranych substancji farmaceutycznych o charakterze zasad, charakteryzujących się zwiększoną retencją. Opracowane i zoptymalizowane przez Dominika W. Mieszkowskiego nowe procedury oznaczeń densytometrycznych z wykorzystaniem wysokosprawnej chromatografii cienkowarstwowej w odwróconym układzie faz pozwoliły na szybką, prostą, efektywną i powtarzalną analizę chromatograficzną preparatów farmaceutycznych zawierających azotan nafazoliny, haloperidol lub dimaleinian perazyny a także złożonych matryc, takich jak materiał biologiczny. Zastosowanie dodatku cieczy jonowej do fazy ruchomej spowodowało



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Zakład Analizy i Bioanalizy Leków
15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d
Tel: (85)7485735

zwiększenie elucji oraz poprawę kształtu uzyskanych plamek. Znaczącym osiągnięciem przedstawionym w rozprawie doktorskiej jest wykazanie, że odpowiednio przygotowane i zmodyfikowane układy chromatograficzne mogą być alternatywnym narzędziem w rutynowej kontroli jakości preparatów zawierających wskazane związki zasadowe w stosunku do metod farmakopealnych.

Kolejnym ważnym osiągnięciem Doktoranta jest zastosowanie 1-etylo-3-metyloimidazoliowych cieczy jonowych do poprawy wydajności chromatografii, w stosunku do tradycyjnych modyfikatorów faz ruchomych. Efektem tego jest szybszy rozdział oraz wyraźna poprawa parametrów retencyjnych mieszaniny związków o charakterze zasad organicznych. Sprzężenie techniki chromatografii cienkwarstwowej ze spektrometrią mas przyspieszyło i obniżyło koszty analiz jakościowych, dzięki mniejszym wymaganiom co do etapu przygotowania próbki do analizy, zachowując przy tym wysoką selektywność oraz rozdzielczość metody.

Wykorzystując analizę QSRR mgr Dominik W. Mieszkowski wykazał zależność pomiędzy parametrami retencyjnymi w układach TLC zawierającymi cieczy jonowe a obliczonymi *in silico* parametrami molekularnymi opisującymi właściwości fizykochemiczne leków antypsychotycznych. Opracowane modele QSRR wykorzystujące cieczy jonowe mogą być przydatne przy przewidywaniu retencji w układach TLC i/lub HPLC dla innych, nowych leków przeciwpsychotycznych.

Wnioski zostały przedstawione w postaci opisowej. Zdaniem recenzenta wnioski w postaci kilku syntetycznych zadań stanowiłyby precyzyjniejsze wskazanie kluczowych osiągnięć Doktoranta i byłyby łatwiejsze do zrozumienia dla czytelników nie będących specjalistami z zakresu analizy leków. Uwaga ta ma charakter interpretacyjny i nie wpływa na wartość merytoryczną rozprawy.

Wykaz piśmiennictwa cytowanego w rozprawie liczy 70 pozycji, w tym 41 z ostatnich 10 lat. Ponadto w pracy numer jeden zacytowano 26 pozycji, w drugiej – 27, trzeciej – 34, czwartej – 15, piątej – 25. Literatura została prawidłowo dobrana, odzwierciedla aktualny



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Zakład Analizy i Bioanalizy Leków
15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d
Tel: (85)7485735

stan wiedzy w zakresie tematyki doktoratu. Cytowanie dużej ilości prac świadczy o dobrej znajomości Pana Magistra materiału z zakresu przedmiotu rozprawy doktorskiej.


Streszczenia w języku polskim i angielskim, które kończą pracę dobrze oddają treść rozprawy.

Edytorska strona pracy nie budzi wątpliwości. Dysertacja została napisana starannie, poprawnym językiem w sposób jasny i zrozumiały nawet dla czytelników nie będących specjalistami z zakresu chemii analitycznej.

Rozprawę doktorską mgr D.W. Mieszkowskiego oceniam bardzo pozytywnie. Doktorant zrealizował zaplanowane cele badawcze. Dysertacja jest wartościową pracą pod względem teoretycznym oraz posiada charakter aplikacyjny. Przeprowadzone przez Doktoranta badania nad zastosowaniem cieczy jonowych do modyfikacji właściwości fazy ruchomej w chromatografii cieczowej mają duże znaczenie w przemyśle farmaceutycznym i analizie leków. Technika ta jest bowiem jedną z kluczowych metod zalecanych przez Farmakopeę do oceny jakości substancji leczniczych, leków i surowców roślinnych.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska spełnia wymagania ustawy o tytule i stopniach naukowych stawiane rozprawom doktorskim przygotowanym w formie spójnego tematycznie zbioru prac. Mam zaszczyt przedstawić Senatowi Uniwersytetu Medycznego w Toruniu wniosek o dopuszczenie pana magistra Dominika Władysława Mieszkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

2 parametry,

KIEROWNIK
Zakładu Analizy i Bioanalizy Leków

prof. dr hab. n. farm. Wojciech Miłyk