UNIWERSYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
Katedra i Zakład Chemii Analitycznej
ul. Borowska 211A 50 – 556 Wrocław
tel. 071 784-03-05, fax 071 784-03-07
Email: irena.majerz@umed.wroc.pl
prof. dr hab. Irena Majerz

Wrocław, 12.11.2019

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr **Doroty Pogody**
zatytułowanej: **„Synteza supramolekularna i charakterystyka fizykochemiczna wybranych związków o właściwościach farmakologicznych"**

Rozprawa doktorska Pani mgr Doroty Pogody została wykonana pod kierunkiem Prof. dr hab. Venety Videnovej-Adrabińskiej i przedstawiona Radzie Naukowej Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej celem uzyskania stopnia naukowego doktora nauk chemicznych.

Otrzymywanie związków o oczekiwanych właściwościach a w szczególności projektowanie leków jest zagadnieniem bardzo ważnym zarówno z powodów poznania budowy materii, jak i względów praktycznych. Dlatego też rozprawa doktorska mgr Doroty Pogody zawierająca opis planowania syntezy z uwzględnieniem przewidywania syntonów w krysztale odważnie podejmuje trudne zagadnienie związane z przewidywaniem struktury kryształu a wyniki uzyskane w pracy mogą mieć zastosowanie praktyczne związane z uzyskaniem nowych leków. Pierwszy rozdział rozprawy zatytułowany „Wprowadzienie" w sposób zwięzły opisuje historię i podstawy chemii supramolekularnej, inżynierii kryształu, przedstawia pojęcie syntonu supramolekularnego oraz strategię projektowania kryształu opartą o hierarchię syntonów. Dalsza część wprowadzenia opisuje kokryształy i ich znaczenie w farmacji oraz wyjaśnia pojęcie polimorfizmu. Zwięzły charakter wprowadzenia poparty bogatą literaturą przedmiotu pokazuje dojrzałość Autorki. W oparciu o ogólny opis zagadnienia sformułowany został cel lub raczej cele pracy, gdyż Autorka wymienia ich aż 9. Kolejne rozdziały stanowią

opis realizacji celów pracy jakimi jest synteza kokryształów sulfametazyny, sulfatiazolu i resweratrolu z licznymi koformerami, zbadanie ich struktury krystalicznej, pomiar widm oscylacyjnych oraz charakterystykę właściwości termicznych a w przypadku pochodnych sulfatiazolu pomiary rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania oraz powiązanie ich z parametrami sieci krystalicznej. Dogłębnie przeprowadzona analiza strukturalna poprzedzona jest zwykle przeglądem bazy krystalograficznej CSD oraz analizą syntonów możliwych do realizacji w otrzymywanych kryształach. Opis struktury skupia się na opisie otrzymanych syntonów oraz licznych wiązań wodorowych o różnej sile. Działania powyższe stanowią świadome projektowanie kryształów a powiązanie znajomości budowy sieci kryształu z właściwościami makroskopowymi to prawdziwe planowanie i otrzymywanie związków o oczekiwanych właściwościach.

Rozdział VI „Kontrola kokrystaliczna imidów w fazie stałej" zawiera opis syntezy mechanochemicznej szeregu amidów i imidów. Otrzymane związki scharakteryzowano przy pomocy dyfraktogramów proszkowych, widm IR, TGA a szczegółowa struktura molekularna została określona metodami ^{1}H i ^{13}C NMR. Na szczególną uwagę zasługują badania biologiczne pod kątem aktywności przeciwnowotworowej i przeciwbakteryjnej.

Ostatnie dwa rozdziały jako dotyczące polimorfizmu związków o charakterze leczniczym poprzedzone zostały krótkim opisem znaczenia polimorfizmu w farmacji a opisują otrzymywanie nowych polimorfów nitrofurazonu i kwasu kynureinowego. Podobnie jak w przypadku otrzymywania kokryształów, poszukiwanie polimorfów poprzedzone zostało przeszukaniem bazy CSD oraz analizą parametrów strukturalnych potencjalnie odpowiedzialnych za polimorfizm. Struktura otrzymanych polimorfów została dokładnie opisana z uwzględnieniem analizy wiązań wodorowych występujących w kryształach a charakterystyka otrzymanych substancji została uzupełniona o analizę widm IR oraz badania termochemiczne.

Na rozprawę doktorską mgr Doroty Pogody składa się więc obszerny i bardzo różnorodny materiał doświadczalny. Oprócz umiejętności zaplanowania i syntezy związków o oczekiwanych właściwościach Autorka umiejętnie używa wielu metod doświadczalnych takich jak pomiary rentgenostrukturalne dla kryształów i proszków, metody termochemiczne oraz metody spektroskopowe IR i NMR.

Przedstawienie w rozprawie tak szerokiego i różnorodnego materiału musiało nastręczyć szereg trudności. W związku z tym pojawiają się naturalne pytania:

1. Dlaczego pomiary aktywności biologicznej przeprowadzono tylko dla jednej serii otrzymanych związków i czy planowane jest ich uzupełnienie dla pozostałych związków otrzymanych przez Autorkę.
2. Podobne pytanie nasuwa się jeśli chodzi o pomiary rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania.
3. W rozprawie zabrakło opisu syntezy kokryształów zawierających resweratrol.
4. W rozdziale opisującym metody badawcze pominięte zostały opisy wyznaczania rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania.
5. Analiza widm IR dotyczy układów zawierających silne wiązania wodorowe OHO, NHO i NHN. W rozprawie doktorskiej analizowane są drgania położone poniżej 1800 cm^{-1}. Wyłącznie w przypadku kwasu kynureinowego wspomniane zostały drgania wysokoczęstościowe w zakresie 1800 – 3200 cm^{-1}. Drgania wysokoczęstościowe, jak również niżej położona ciągła absorpcja protonowa widoczne są w widmach IR innych badanych związków. Pełna charakterystyka wiązań wodorowych powinna być wzbogacona o przypisanie pasm wysokoczęstościowych z odwołaniem do systematycznych prac, w których zmiany w widmach IR były korelowane z siłą wiązania wodorowego.

Lektura pięknie wydanej rozprawy doktorskiej zakłócona jest licznymi uchybieniami dotyczącymi języka. Liczne niezręczne i niepoprawne sformułowania („związek posiada barwę", „posiada amidową formę" „porcje pirymidynowe", „Cząsteczki koformera są położone po obu stronach wstęgi za pomocą wiązań wodorowych"....), dziwna deklinacja nazwisk autorów, błędy interpunkcyjne oraz liczne uchybienia tekstu wynikające z braku korekty przed wydrukowaniem rozprawy mogą przysłaniać jej rzeczywista wartość.

Podniesione przeze mnie kwestie i wątpliwości nie obniżają w istotny sposób ogólnej oceny rozprawy, która jest bardzo pozytywna. Na szczególne podkreślenie zasługuje ważność podjętej tematyki oraz otrzymane rezultaty dające nadzieję na wprowadzenie do terapii nowych, bardziej skutecznych leków. Umiejętność zaprojektowania syntezy, przeprowadzenia jej, dobór metod badawczych służących do charakterystyki otrzymanych substancji oraz umiejętność analizy otrzymanych wyników świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki oraz Jej przygotowaniu do dalszej pracy badawczej.

Podsumowując stwierdzam, iż przedstawiona rozprawa spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr. 65 poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami) a także rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w sprawie szczegółowego trybu przeprowadzania czynności w przewodach doktorskim i habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora z dnia 15 stycznia 2004 roku (Dz. U. nr. 15 poz. 128 wraz z późniejszymi zmianami) i wnioskuje do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej o dopuszczenie mgr Doroty Pogody do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Irena Maj