



Politechnika Łódzka, Wydział Chemiczny  
Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej

prof. dr hab. inż. Małgorzata Iwona Szyrkowska-Jóźwik

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr farm. Dominika Żyro pt. „Synteza, charakterystyka spektroskopowa i rentgenostrukturalna kompleksów srebra(I) z metronidazolem wykazujących aktywność przeciwbakteryjną i cytotoksyczną” wykonanej w Zakładzie Chemii Bionieorganicznej, Katedrze Chemii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Promotorem pracy doktorskiej jest Prof. dr hab. n. farm. Justyn Ochocki, rolę promotora pomocniczego pełni dr n. farm. Małgorzata Fabijańska.

Recenzja została opracowana na zlecenie prof. dr hab. n. med. Anny Kilanowicz- Sapoty, Dziekan Wydziału Farmaceutycznego i Przewodniczącej Rady Nauk Farmaceutycznych, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

## WSTĘP

Podjęta tematyka w przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej jest bardzo ważna i lokuje się w tematach priorytetowych, gdyż dotyczy istotnych badań nad zsyntetyzowanymi związkami kompleksowymi srebra jako potencjalnymi lekami z obszaru środków o działaniu przeciwbakteryjnym, przeciwzapalnym czy też przeciwnowotworowym.

Rozprawa doktorska dotyczy syntezy, analizy strukturalnej i oceny właściwości przeciwdrobnoustrojowych i cytotoksycznych dwóch związków koordynacyjnych srebra(I) z metronidazolem oraz opracowania formułacji czterech postaci leku (maść do użytku zewnętrznego, żel do użytku zewnętrznego oraz krople i maść do oczu). Praca stanowi nie tylko kontynuację badań prowadzonych w Zespole prof. dr hab. n. farm. Justyna Ochockiego, uznanego eksperta z obszaru chemii farmaceutycznej i medycznej, ale zostaje wprowadzony w niej również sposób wykorzystania zsyntetyzowanych substancji w postaci leku oferowanej pacjentowi jako końcowy produkt leczniczy.

W ramach pracy doktorskiej mgr farm. inż. Dominik Żyro przeprowadził syntezę dwóch związków koordynacyjnych srebra(I): pierwszą, dokonując istotnej modyfikacji, zapewniającej wprowadzenie substancji leczniczej do postaci leku w warunkach funkcjonowania receptury aptecznej oraz drugą, dającą produkt, którego struktura i właściwości zostały przebadane po raz pierwszy. Obydwa związki koordynacyjne Doktorant poddał badaniom oceniającym aktywność przeciwbakteryjną i cytotoksyczną. Kompleks  $[Ag(MTZ)_2NO_3]$ , ze względu na swoje udowodnione właściwości przeciwbakteryjne i opracowanie przez Doktoranta formułacji postaci leku został zastosowany w badaniach na pacjentach.

Tematyka dysertacji jest więc jak najbardziej uzasadniona i interesująca. Recenzowana praca doktorska była wykonana i finansowana w ramach grantu NCN, OPUS8, którego kierownikiem był prof. dr hab. n. farm. Justyn Ochocki.

## STRUKTURA ORAZ TREŚĆ ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Recenzowana praca mgr farm. inż. Dominika Żyro, o objętości 158 stron, składa się z części teoretycznej (61 stron), części praktycznej (56 stron) oraz części obejmującej dyskusję i wnioski. W rozprawie Autor zawarł również: objaśnienia skrótów i wyrazów obcych, wstęp, cel i zakres prowadzonych badań, streszczenie w języku polskim i angielskim, spis rysunków, schematów i tabel, piśmiennictwo w postaci 239 cytowanych odnośników literaturowych oraz wykaz dorobku naukowego Doktoranta (publikacji, komunikatów zjazdowych, nagród oraz udział w projekcie badawczym). Układ pracy jest prawidłowy i dobrze dostosowany do zakresu przeprowadzonych badań oraz prezentowanego przeglądu literatury naukowej. Wszystkie części opiniowanej dysertacji doktorskiej są przygotowane bardzo starannie zarówno pod względem językowym jak i graficznym.

Cel badań został poprawnie sformułowany. Zamierzeniem opiniowanej rozprawy było opracowanie metod syntezy związku koordynacyjnego srebra(I) z metronidazolem zawierającego przeciwjon azotanowy oraz opracowanie formułacji czterech postaci leków, a także zbadanie zachowania się zsyntetyzowanego kompleksu w różnych warunkach środowiska kwasowo-zasadowego z uwzględnieniem zasad sporządzania kropli ocznych i wymagań jakie są im stawiane i, co niezwykle istotne, określenie stabilności fotochemicznej zsyntetyzowanych związków koordynacyjnych. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że realizacja tak założonego celu wymagała dużego wkładu pracy Doktoranta, bo wszystkie postaci leku wraz z ich udoskonaleniem zostały samodzielnie opracowane przez mgr. farm. inż. Dominika Żyro.

Doktorant w części teoretycznej pracy, obejmującej aktualny stan wiedzy w tematyce rozprawy, przedstawił charakterystykę oraz farmakologię leków o budowie azolowej, w tym przede wszystkim imidazolowych. Dokonał szczegółowego przeglądu związków zawierających srebro wraz z ich wykorzystaniem w lecznictwie. W dalszej części

dokładnie scharakteryzował postaci leku, które są przedmiotem niniejszej dysertacji, rozważając wszelkie możliwe substancje pomocnicze, które mogłyby być odpowiednie do utworzenia formulacji postaci leku w toku prowadzonych prac. Przedstawił ponadto badania aktywności przeciwbakteryjnej i cytotoksycznej obu kompleksów, a dla nowo zsyntetyzowanego kompleksu strukturę w oparciu o badania spektroskopowe i rentgenostrukturalne.

Otrzymane związki zostały poddane badaniom fizykochemicznym, którymi były: określenie temperatur topnienia, analiza pierwiastkowa, spektroskopia w podczerwieni oraz rezonans  $^1\text{H}$  NMR. Recenzowana praca dotyczy badań związków o aktywności biologicznej. Autor udowodnił, że kompleksy leku z jonami srebra(I) mają wyższą aktywność biologiczną w porównaniu z czystym metronidazolem oraz srebrem stosowanymi oddzielnie. Doktorant nawiązał współpracę naukową z Wydziałem Mikrobiologii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, gdzie została przeprowadzona ocena właściwości przeciwbakteryjnych i przeciwgrzybiczych zsyntetyzowanych kompleksów. Współpraca z zewnętrznym ośrodkiem badawczym dobrze świadczy o dojrzałości naukowej Doktoranta i umiejętności prowadzenia przez Niego interdyscyplinarnych badań naukowych. Należy w tym miejscu podkreślić, że badania te były możliwe dzięki opracowaniu wydajnej metody syntezy związku kompleksowego, którą udoskonalił dla  $[\text{Ag}(\text{MTZ})_2\text{NO}_3]$  i opracował dla  $[\text{Ag}(\text{MTZ})_2]_2\text{SO}_4$  mgr farm. inż. Dominik Żyro.

## OCENA MERYTORYCZNEJ STRONY ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Oceniając merytorycznie wyniki i dyskusję rozprawy za najbardziej wartościowe w przedstawionej pracy uznaje:

- udoskonalenie syntezy związku koordynacyjnego srebra(I) z metronidazolem do syntezy, którą można wykonać *ex tempore* podczas przygotowywania leku dla pacjenta na podstawie recepty lekarskiej,
- opracowanie syntezy nowego związku kompleksowego metronidazolu z jonami  $\text{Ag}(\text{I})$ ,  $[\text{Ag}(\text{MTZ})_2]_2\text{SO}_4$  i poddanie go szeroko zakrojonym i dobrze zaprojektowanym badaniom fizykochemicznym i biologicznym,
- stworzenie czterech postaci dobrze działających leków, co zostało udowodnione przez badania przeprowadzone w Klinice Okulistyki, w których Doktorant brał udział zgodnie ze zgodą Komisji Bioetycznej UMED,
- uzyskanie wyników badań o praktycznym znaczeniu i wnoszącym postęp w leczeniu zakażeń patogenami lekoopornymi.

Wyniki przedstawione w pracy zostały opublikowane w 5 artykułach w bardzo dobrych czasopismach naukowych o międzynarodowym zasięgu: *Molecules* (2), *Biomedicines*, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *Cancers*. Sumaryczny Impact Factor publikacji jest wysoki i wynosi 24,247 (460 pkt. MNiSW), co daje średnią wartość na jedną publikację  $\text{IF} = 4,849$  (92 pkt.).

Praca doktorska nasuwa mi pytania:

-Jaka jest ocena Doktoranta dotycząca dalszego potencjalnego zastosowania wyników uzyskanych w rozprawie oraz kierunku kontynuacji i rozszerzania badań?

- Czy dalsze badania mogą doprowadzić do opracowania kolejnych formułacji postaci leku z badanymi w pracy kompleksami srebra(I)?

- Czy możliwa jest koordynacja w związkach azolowych wyłącznie z atomem azotu? Czy istnieją jakieś alternatywy?

#### PODSUMOWANIE RECENZJI

Oceniając pracę doktorską mgr farm. Dominika Żyro stwierdzam, że tematyka badawcza rozprawy jest bardzo ważna zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym. Dysertacja napisana jest w przejrzysty i czytelny sposób. Zawiera niezbędne wiadomości wprowadzające, które zostały przedstawione w oparciu o szeroki i kompetentny przegląd literatury naukowej. Sposób zaplanowania i prowadzenia badań, forma przedstawienia wyników, wszechstronna ich analiza, są dowodem wysokiego poziomu przygotowania Doktoranta do prowadzenia badań naukowych.

Prace bezpośrednio związane z badaniami zostały opublikowane w pięciu artykułach naukowych, które ukazały się w recenzowanych czasopismach z listy JCR o dobrych współczynnikach wpływu. Świadczy to o dojrzałości badawczo-naukowej Doktoranta i o Jego umiejętności samodzielnego formułowania i rozwiązywania problemów naukowych. Bez wątplenia można więc uznać, że praca spełnia wymagania stawiane bardzo dobrym rozprawom doktorskim.

#### WNIOSEK KOŃCOWY

Wyrażam przekonanie, że recenzowana rozprawa doktorska mgr farm. Dominika Żyro pt. „Synteza, charakterystyka spektroskopowa i rentgenostrukturalna kompleksów srebra(I) z metronidazolem wykazujących aktywność przeciwbakteryjną i cytotoksyczną” spełnia całkowicie wymogi stawiane pracom doktorskim (art. 16 i 17 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki – z późniejszymi zmianami) i wnoszę do Rady Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pana mgr farm. inż. Dominika Żyro do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Biorąc pod uwagę zakres, poziom oraz istotne znaczenie wykonanych badań oraz bardzo dużą aktywność naukową Doktoranta stawiam wniosek o wyróżnienie opiniowanej pracy doktorskiej.

Praca zasługuje na wyróżnienie gdyż:

1. Ma charakter interdyscyplinarny oraz wnosi elementy nowości w zakresie omawianej tematyki.
2. Jest opracowana bardzo starannie zarówno pod względem edytorskim jak i językowym.
3. Zawiera obszerny i oryginalny materiał doświadczalny oparty na rzetelnych wynikach uzyskanych przy wykorzystaniu wielu technik analitycznych oraz badań klinicznych.
4. Przedstawia badania udoskonalenia syntezy związku kompleksowego metronidazolu i srebra(I) z przeciwjonem azotanowym, dzięki czemu możliwym stało się stworzenie czterech postaci dobrze działających leków.
5. Uzyskane wyniki mają praktyczne znaczenie i wnoszą postęp w leczeniu zakażeń patogenami lekoopornymi.
6. Doktorant posiada bardzo dobry dorobek naukowy, jest współautorem 7 artykułów, w ramach doktoratu powstało 5 artykułów opublikowanych w cenionych czasopismach z listy JCR o średniej wartości współczynnika wpływu tych prac  $IF = 4,849$ . Dodatkowo, Jego dorobek składa się z 4 wystąpień na konferencjach.



prof. dr hab. inż. Małgorzata Iwona Szynkowska-Jóźwik

Łódź, dn. 21.11.2021 r.