



Gdańsk, 2022-06-22

RECENZJA

rozprawy doktorskiej pana mgr. Michała TOŃSKIEGO

pt.: *Pharmaceuticals and their transformation products in waters – analytics, hydrolytic stability and their adsorption onto multi-walled carbon nanotubes*

wykonanej w Katedrze Analizy Środowiska Uniwersytetu Gdańskiego
pod kierunkiem pani dr hab. inż. Anny Białk-Bielińskiej, prof. UG

Leki podawane ludziom i zwierzętom trafiają do rzek, jezior, a nawet do wody pitnej i mogą być szkodliwe dla środowiska i zdrowia człowieka. Liczne raporty na temat leków w środowisku przygotowywane od kilku lat wykazują obecność licznych substancji leczniczych. Wykrywane są one głównie w wodach powierzchniowych, takich jak jeziora i rzeki, ale obecne są także w wodach gruntowych, glebach, a nawet w wodzie pitnej. Naukowcy na całym świecie dokładają wielu starań podczas badań wpływu leków na ekosystemy (włączając Doktoranta i Jego Promotora), oraz równolegle toczą się próby znalezienia skutecznych sposobów zapobiegania temu problemowi; na przykład poprzez właściwe zabezpieczenie nieużywanych leków, poprawę oczyszczania ścieków, a ostatecznie nawet poprzez próby opracowania bardziej przyjaznych dla środowiska leków (tzw. *environmentally friendly drugs*). To realny problem narastający wraz ze starzejącym się społeczeństwem krajów rozwiniętych i rozwijających się oraz generalnym wzrostem liczby ludność świata. Prawdopodobnie także mamy bardzo niekompletny obraz tego problemu, ponieważ wciąż brakuje metod wykrywania i oceny tysięcy używanych substancji leczniczych występujących na całym świecie, a opracowane metody analityczne nie są ostatecznie również stosownie ujednolicone na forum areny międzynarodowej. W tym

kontekście należy rozpatrywać także przedłożoną rozprawę doktorską, która świetnie wpisuje się w próby opracowania nowych metod badawczych. Ostatecznie, niektóre leki, ich metabolity i produkty rozkładu są bardziej uciążliwe dla środowiska i bardziej niebezpieczne pod względem ich potencjalnego wpływu na zwierzęta lub ludzi. Obejmują one antybiotyki i chemioterapeutyki, leki przeciwdepresyjne, leki przeciwzapalne i przeciwbólowe, doustne środki antykoncepcyjne i hormonalną terapię zastępczą. To również znajduje swoje wartościowe odzwierciedlenie w niniejszej dysertacji.

Niezależnie od charakteru prowadzonych badań w zakresie oceny zanieczyszczenia środowiska naturalnego pozostałościami substancji leczniczych, istotną rolę odgrywają zatem nowe techniki i metody analityczne. Analizy takie prowadzone są w ośrodkach naukowych dysponujących nie tylko odpowiednim sprzętem kontrolno-pomiarowym, ale również doświadczeniem i wiedzą. I w tym też kontekście należy rozpatrywać badania wywodzące się ze szkoły naukowej Pana prof. dr. hab. Piotra Stepnowskiego i realizowane aktualnie przez Pana mgr. Michała Tońskiego pod kierunkiem Pani dr. hab. inż. Anny Białk-Bielińskiej, prof. UG. Problematyka, której podjął się Doktorant należy do relatywnie trudnych z punktu widzenia opanowania warsztatu badawczego, jak i interpretacji uzyskanych wyników. Tego typu badania wymagają zaistnienia umiejętności łączenia osiągnięć teoretycznych z praktyką. Stąd, na wyróżnienie zasługuje próba znalezienia stosownego kompromisu i zaproponowania konstruktywnych wniosków na podstawie przedstawionych wyników pracy.

Całość rozprawy doktorskiej liczy 158 stron maszynopisu, dokumentowanej rysunkami (w liczbie 35), tabelami (w liczbie 34) i pozycjami literaturowymi (w liczbie 274). Analizując bardzo bogate piśmiennictwo należy stwierdzić, że zdecydowana większość pozycji to nowe i najnowsze publikacje specjalistyczne, włączając prace oryginalne oraz monografie książkowe. Układ pracy składa się typowo z części teoretycznej, celu pracy, części doświadczalnej, wyników badań i dyskusji oraz wniosków. Ze względu na układ i przejrzystość niniejsze opracowanie jest odpowiednie. Przedstawione rozważania w części teoretycznej to przede wszystkim opis zagadnienia zanieczyszczenia środowiska pozostałościami substancji leczniczych, ze szczególnym uwzględnieniem stabilności chemicznej, aktywności biologicznej i toksyczności wybranych leków i ich produktów transformacji. Autor poświęca dużo uwagi przedstawieniu zagadnień stabilności substancji leczniczych w kontekście ich transformacji w warunkach środowiskowych. Dodatkowo, w sposób przejrzysty omówiono techniki analityczne i metodologię badawczą wykorzystywaną

podczas oznaczeń leków i ich produktów transformacji w próbkach środowiskowych oraz przedyskutowano problemy i wyzwania związane z adsorpcją substancji leczniczych jako techniki ich usuwania z próbek środowiskowych, ze szczególnym uwzględnieniem obiecującego adsorbenta w postaci wielościennych nanorurek węglowych. Generalnie, ta część rozprawy jest dobrze napisana, w sposób jasny i nie budzący zastrzeżeń merytorycznych. Świetnie wprowadza czytelnika do dalszych rozdziałów pracy doktorskiej.

Wybór i wstępne uzasadnienie tematu badań przedstawiono właściwie w celu pracy, a w części eksperymentalnej Doktorant opisał metodykę i warunki przeprowadzonych doświadczeń, zastosowane techniki pomiarowe oraz wykaz odczynników i materiałów zastosowanych w badaniach. W tym miejscu należy podkreślić trafność wyboru użytych technik i metodologii, dzięki którym, według mojej opinii, wytyczony przez Promotora i Doktoranta cel został osiągnięty.

Za najważniejsze osiągnięcia Doktoranta można uznać:

- 1) opracowanie nowych i czułych metod analitycznych do oznaczania wybranych farmaceutyków i ich produktów transformacji w wodnych próbkach środowiskowych korzystając z trzech różniących się czułością podejść analitycznych,
- 2) zastosowanie opracowanej ostatecznie metodyki analitycznej do kompleksowej analizy wybranych farmaceutyków i ich produktów transformacji w wodnych próbkach środowiskowych pochodzących z różnych źródeł wraz z próbą interpretacji uzyskanych wyników,
- 3) badania nad stabilnością hydrolityczną wybranych farmaceutyków i ich produktów transformacji,
- 4) ocena możliwości usuwania wybranych farmaceutyków i ich produktów transformacji z wody za pomocą nowatorskiej metodologii opartej o wykorzystanie wielościennych nanorurek węglowych (ang. *multi-walled carbon nanotubes*, MWCNTs), włączając badanie metod regeneracji i wydajności adsorbentu, jak również zastosowanie membran mieszanych typu MWCNTs/chitozan.

Na podstawie przedstawionej rozprawy doktorskiej można zgodzić się z końcowym stwierdzeniem o użyteczności opracowanej metodyki podczas oznaczania wybranych substancji leczniczych i ich produktów transformacji na niskim poziomie granicy oznaczalności opartej na wykorzystaniu LC-MS/MS z analizatorem typu potrójny kwadrupol.

Dodatkowo, bardzo ciekawym elementem pracy doktorskiej było oszacowanie jakości procedury usuwania pozostałości leków i ich produktów transformacji z użyciem wielościennych nanorurek węglowych. Zaproponowano przy tym stosowne, nowatorskie analityczne rozwiązanie.

Wywiązując się z powierzonego obowiązku recenzenta załączam poniżej pytania i uwagi.

- 1) Jak przebiegała optymalizacja składu fazy ruchomej podczas badań z użyciem HPLC-UV/Vis opisanych w podrozdziale 5.1.1 i zebranych w Tabeli 12?
- 2) W Tabeli 24 zaprezentowano wartości parametrów walidacyjnych. Podawana wartość R^2 równa 1 to zasadniczo wartość hipotetyczna (idealny związek liniowy, który nie ma istotnie praktycznego odniesienia w eksperymentach przyrodniczych). Ponadto, istotność współczynnika korelacji o zadanej wartości będzie się zmieniać w zależności od liczebności próbki, na podstawie której został on obliczony. Przy tym, statystyczny test istotności współczynników korelacji (test t), który należałoby przeprowadzić, opierać się będzie na założeniu o normalności rozkładu. Powiązane pytanie dotyczy więc założenia dotyczącego rozkładu normalnego. Czy zostało ono spełnione?
- 3) W jaki sposób dowiedziono, że kolumnienki SPE z wypełnieniem typu HLB będą najbardziej odpowiednie do celów badawczych?
- 4) W podrozdziale 5.1.3.2. zaproponowano dodatkowy etap oczyszczający. Skąd pomysł na przetestowanie kombinacji EDTA, metanolu i heksanu?
- 5) Czy istnieje jakaś interpretacja relatywnie wysokich wartości IQL i IDL w przypadku ex-IBU (ibuprofen carboxylic acid) – Tabela 21?
- 6) W jakich jednostkach zebrano wyniki zaprezentowane w Tabelach 25 i 26? ng/L?
- 7) Rycina 22: dlaczego niektóre z badanych leków tak bardzo degradują? Czy istnieje wiedza, do jakich związków chemicznych mogą one degradować i czy ma to znaczenie np. dla zdrowia człowieka?
- 8) Czy na podstawie rozprawy doktorskiej można oszacować, które z badanych leków są bardziej obciążające dla środowiska ze względu na ich postać oryginalną czy też ich metabolity i/lub produkty rozkładu?

Wyniki uzyskane w trakcie realizacji zadań badawczych stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej zostały już w dużej mierze wprowadzone do międzynarodowego obiegu informacji naukowej. Doktorant jest współautorem sześciu prac oryginalnych

opublikowanych w renomowanych czasopismach naukowych, np.: *Science of the Total Environment*, *Environmental Science and Pollution Research*, *Colloids and Surfaces A - Physicochemical and Engineering Aspects*, *Chemosphere* oraz jednej mocnej pracy przeglądowej wydanej w *TrAC – Trends in Analytical Chemistry*. W tym 3 prace oryginalne (w których jest pierwszym autorem) oraz 1 przeglądowa ściśle związane są z realizowaną tematyką w przedstawionej pracy doktorskiej. To świadczy na korzyść Doktoranta, bo prowadzone przez Niego badania stanowią część większego programu badawczego, realizowanego przez grupę naukowców cieszących się uznaniem w skali międzynarodowej.

Praca swoją tematyką i zakresem użytych technik analitycznych oraz materiału badawczego zasługuje na uwagę. Została ona dobrze zaprojektowana i wykonana, odzwierciedlając przy tym bardzo duży wkład pracy eksperymentalnej podczas zbierania i opracowania danych pomiarowych. Wyniki badań, przedstawione w przejrzystej formie rysunków i tabel, zostały właściwie zinterpretowane. Wnioski zostały dobrze opisane, dowodząc również dobrego przygotowania teoretycznego Doktoranta oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia badań. Biorąc powyższe pod uwagę nie mam wątpliwości, że spełnione są wymogi formalne, aby Rada Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego mogła podjąć uchwałę o dopuszczeniu Pana mgr. Michała Tońskiego do ostatniego etapu postępowania kwalifikacyjnego, czyli publicznej obrony.


KIEROWNIK
Katedry i Zakładu
Chemii Farmaceutycznej
prof. dr hab. Tomasz Bączek