

## Recenzja

**rozprawy habilitacyjnej oraz ocena dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego P. Dr n. farm. Mieczysława Sajewicza, starszego wykładowcy w Zakładzie Chemii Ogólnej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego**

### Rozprawa habilitacyjna

Recenzowana rozprawa habilitacyjna Dr Mieczysława Sajewicza zatytułowana jest „Chromatograficzne i polarymetryczne badania samorzutnej oscylacyjnej inwersji chiralnej wybranych  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego w abiotycznych roztworach wodnych”. Składa się ona z czternastu prac w języku angielskim, ogłoszonych drukiem latach 2005–2011, w sześciu czasopismach a to: Acta Chromatographica (4), Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies (4), Journal of Planar Chromatography (3), Journal of Physical Organic Chemistry (1) Journal of System Chemistry (1) i Journal of Physical Chemistry A (1).

Wymienione czasopisma (z wyjątkiem jednego) posiadają współczynnik oddziaływania (impact factor), który sumarycznie dla prac rozprawy wynosi 14,322.

Wszystkie prace są pracami zbiorowymi (minimum czterech autorów), ale Habilitant jest we wszystkich pierwszym autorem, a oceniany przez Niego wkład własny w realizację tych prac wynosi od 50 do 75% (średnia 61,8%). We wszystkich tych pracach deklarowane są zarówno teoretyczne (planowanie eksperymentu, interpretacja wyników) jak i praktyczne (wykonanie analiz) aspekty przedstawionych prac, natomiast stosunkowo rzadziej deklarowany jest udział w redagowaniu artykułu. Udział w badaniach pozostałych współautorów został oszacowany w większości jakościowo, ale w każdym razie według powyższego, nie ulega żadnej wątpliwości, że udział Habilitanta w przedstawionych pracach jest bardzo istotny. Dziwić więc może fakt, że na czternaście publikacji w trzynastu nie jest On autorem korespondującym, a w jednej pracy takiego autorstwa nie ma zaznaczonego. Może to być skutkiem bądź zawyżonej nieco samooceny, bądź innymi od powszechnie przyjętych zasad kryteriami takiego statusu.

Już w pierwszej pracy opisana jest samorzutna oscylacyjna inwersja chiralna prawoskrętnych odmian enancjomerycznych dwóch leków z grupy profenów, a mianowicie S-ibuprofenu i S-naproksenu oraz racemicznej odmiany kwasu fenylopropionowego w 70% wodnym roztworze etanolu. Metodami badawczymi była chromatografia cienkowarstwowa,

w której chiralnym selektorem była L-arginina pokrywająca fazę stacjonarną – żel krzemionkowy, uzupełniona polarymetrycznymi badaniami skręcalności właściwej roztworów w zależności od czasu i temperatury. Zaobserwowano oscylacyjne zmiany wartości  $R_f$  w czasach ponad 250 godzin dla S-ibuprofenu oraz 100 godzin dla dwóch pozostałych analitów. Pokazane densytometryczne profile stężeniowe dla racemicznego kwasu fenylopropionowego (Fig. 6) również wykazują oscylacyjny charakter. Badania polarymetryczne prowadzone były dla znacznie krótszych przebiegów czasowych i ich oscylacyjny przebieg jest mniej wyraźny. Wyjątkiem tutaj jest S-naproksen przechowywany w temperaturze  $6 \pm 2^\circ\text{C}$ , dla którego skręcalność właściwa po około 50 minutach dramatycznie przewyższa podane w Tabeli 1 wartości literaturowe ( $+64,9^\circ$  i  $+66,3^\circ$ ) (Fig. 8b), chociaż zakładając nawet całkowitą przemianę jednego enancjomeru w drugi skręcalność właściwa powinna oscylować pomiędzy wartościami dla odmian R ( $-67,2$ ) i S. Jest to wskazówka, że jeszcze jakiś inny proces stereochemiczny jest za to odpowiedzialny, co zostało potwierdzone w dalszych publikacjach.

Proponowany model mechanizmu cząsteczkowego przemian enancjomerycznej odmiany ibuprofenu obejmuje 11 równań cząstkowych z zastrzeżeniem, że może nie wszystkie elementarne przemiany zostały uwzględnione, co może dawać pewne pojęcie o złożoności zaobserwowanego zjawiska.

Nie do końca bezdyskusyjna wydaje się końcowa konkluzja o możliwości występowania tego zjawiska i jego roli w terapeutycznych zastosowaniach w organizmie enancjomerycznych odmian profenów jako niesterydowych leków przeciwzapalnych. Można tu zwrócić uwagę, że wykryte oscylacyjne przemiany enancjomerów są wyraźniejsze w niższej temperaturze ( $6^\circ\text{C}$ ) niż w temperaturze pokojowej ( $22^\circ$ ), może więc w temperaturze ludzkiego ciała ( $36,6^\circ$ ) są nie tylko zbyt szybkie dla uchwycenia ale mogą tracić na znaczeniu, a oprócz tego, na sumaryczny efekt terapeutyczny składają się także procesy katalizy enzymatycznej i metabolizmu, które w opisywanych badaniach nie miały miejsca, a których skala czasowa może też być inna niż dla stwierdzonych przemian transenancjomerycznych profenów w abiotycznych roztworach wodnych.

Kontynuując badania zaobserwowanego zjawiska transenancjomeryzacji profenów, w pracy drugiej potwierdzono jego występowanie dla prawoskrętnych odmian ibuprofenu i naproksenu w roztworach soli fizjologicznej, a w kolejnej podano doświadczalne dowody przemawiające za katalizowaną w środowisku zasadowym przemianą tautomeryczną jako siłą napędową na przykładzie przemiany S-naproksenu w zróżnicowanych warunkach środowiska reakcji.

Kolejnym badanym profenem były enancjomeryczne odmiany flurbiprofenu, dla których stwierdzono samorzutną oscylacyjną inwersję chiralną oraz szybką racemizację tych odmian w warunkach procesu chromatograficznego. Być może ten ostatni proces jest odpowiedzialny za opisany rozdział enancjomerów flurbiprofenu przy użyciu dwukierunkowej chromatografii cienkowarstwowej z zastosowaniem densytometrii. Warto zauważyć, że o ile zmiana skręcalności właściwej S-(+)-flurbiprofenu zmniejszała się oscylacyjnie w ciągu ośmiu dni o ca. 7°, to dla R(-) enancjomeru, w niewiele dłuższym czasie (9 dni), wzrastała o 35°, co może dowodzić różnych szybkości racemizacji poszczególnych enancjomerów.

Badaniom nad oscylacyjną inwersją chiralną L-alaniny poświęcona jest kolejna praca (piąta), a doświadczalnie stwierdzony oscylacyjny charakter wartości  $R_f$  oraz skręcalności właściwej potwierdza to zjawisko. I w tym przypadku stwierdzono większe od oczekiwanych zmiany tej ostatniej wielkości, hipotetycznie tłumaczone ciekłokrystalicznym uporządkowaniem cząsteczek aminokwasu w roztworze. Stwierdzono także różnice wielkości zmian oscylacyjnych w roztworach niemieszanych i mieszanych ultradźwiękowo.

Przedmiotem badań szóstej publikacji był prawoskrętny kwas L-mlekowy. Wykazano przy pomocy poprzednio wymienionych technik badawczych samorzutną oscylacyjną inwersję oraz racemizację tej odmiany. Dodatkowym zaobserwowanym zjawiskiem jest zróżnicowanie szybkości tych procesów w roztworze i w czasie zachodzenia procesu chromatograficznego.

Kolejne prace przynoszą rozszerzenie badań o nowe związki (L-feniloalanina, S-ketoprofen, obie odmiany enancjomeryczne kwasu  $\alpha$ -hydroksymasłowego, migdałowego i fenylglicyny oraz racematu tego ostatniego związku), nowe procesy dla nich zachodzące (dimeryzację i oligomeryzację z wykorzystaniem wiązań wodorowych, demiksję roztworów przy długim przechowywaniu, peptyzację – w przypadku fenylglicyny oraz tworzenie agregatów).

Powiększa się też zasób stosowanych technik badawczych o dokumentację fotograficzną, mikroskopię, chromatografię gazową, wysokosprawną chromatografię cieczową oraz spektroskopie: Ramana, w świetle nadfioletowym,  $^{13}\text{C}$  NMR i masową. Podejmowane są także próby symulacji i teoretycznego opisu modelowego przebiegu zachodzących przemian.

Środowiska w których zachodziły przemiany, oprócz wspomnianych wyżej roztworu wodnego etanolu i soli fizjologicznej, zawierały dodatki lodowatego kwasu octowego i zasadowego buforu (w różnych stosunkach) oraz roztworu wodorotlenku sodu, a także

oligomeryzację kwasu L-mlekowego badano w acetonitrylu. Zmieniano także stężenie badanych związków.

Nie ulega wątpliwości, że w rozprawie habilitacyjnej zebrano bardzo duży materiał doświadczalny wskazujący na występowanie oscylacyjnych przemian przestrzennej budowy badanych związków w czasie starzenia ich abiotycznych roztworów wodnych. Przemianom tym towarzyszą inne jeszcze procesy wspomniane powyżej, a ich wzajemne relacje skutkowo-przyczynowe, zależności od warunków doświadczeń (czas, temperatura, środowisko, metoda analityczna) oraz postulowane produkty pośrednie dają skomplikowany obraz badanych zjawisk. O ile wyniki doświadczalne nie budzą zastrzeżeń, a stosowane metody badawcze można uznać za właściwe, to interpretacja otrzymanych wyników ma według mnie charakter przede wszystkim jakościowy, jeżeli chodzi o mechanizmy zachodzących reakcji, a ich proponowanym modelom brak dokładnych ilościowych zgodności wynikających z trudności wyznaczenia danych cząstkowych (np. stałych szybkości reakcji) dotyczących poszczególnych wieloetapowych przemian, co można przypisać i usprawiedliwić właśnie złożonością badanych układów. Wynika z tego, że zaobserwowane zjawiska nie posiadają charakteru ostatecznie wyjaśnionych i zamkniętych, co według mnie jest raczej ich zasługą, stanowiąc zachętę do dalszych studiów. Oceniana rozprawa habilitacyjna może pobudzać do dyskusji dotyczącej niektórych jej fragmentów, ale jej naukowe treści Autor może z powodzeniem rozwijać i pogłębiać w trakcie przyszłej działalności badawczej.

W rozprawie wykazana została w sposób przekonywujący przydatność eksperymentalna chromatografii planarnej, szczególnie w jej wersji dwukierunkowej oraz z densytometryczną detekcją.

Zakres i stopniowe rozszerzanie badań dowodzi, że Habilitant osiągnął zaawansowany poziom badacza naukowego, a Jego wniosek o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego jest uzasadniony.

#### **Dorobek naukowy**

Po ukończeniu studiów chemii na Wydziale Mat.-Fiz.-Chem. w Uniwersytecie Śląskim (1972-1977) i uzyskaniu tytułu magistra chemii (1978) Habilitant rozpoczął pracę naukową w Zakładzie Chemii Ogólnej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego (1979) i do uzyskania stopnia naukowego doktora nauk chemicznych (1989) na tymże Wydziale był autorem (1) i współautorem (6) siedmiu publikacji z których cztery ukazały się w naukowym wydawnictwie uczelnianym (Prace Naukowe UŚI), a trzy w międzynarodowych

czasopismach poświęconych tematyce chromatografii (Chromatographia, J. Chromatogr.). Po doktoracie dorobek naukowy Habilitanta zwiększa się bardzo znamiennie. Oprócz jednej publikacji z roku 1990 od roku 1993 do 2012 był On w jednym przypadku samodzielnym autorem w pozostałych współautorem 86 publikacji. Publikacja 87 ukazała się już drukiem w bieżącym roku (poz. 95 spisu – J. Chrom. Sci. 51 (4), 349–354). Trzy publikacje są przyjęte do druku.

Oprócz trzech artykułów typu monograficznego wchodzących w skład wydawnictw książkowych pozostałe publikacje ukazały się w renomowanych czasopismach międzynarodowych, głównie dotyczących chromatografii, takich jak, oprócz wymienionych wyżej, w Journal of Chromatographic Science, a także okazjonalnie w innych (m. in. Pakistan Journal of Analytical Chemistry, Polish Polar Research, Journal of Agricultural and Food Chemistry, Journal of Molecular Liquids, Food Chemistry, Journal of AOAC Int., Chromatography Research International). Trochę szkoda, że w liście publikacji nie zamieszczono stosownych wskaźników naukowych (impact factor, indeks Hirscha), ale znakomita większość tych publikacji musi takie dane posiadać.

We wszystkich eksperymentalnych pracach Habilitant wykonywał analizy chromatograficzne i interpretował ich wyniki, często planując eksperyment oraz biorąc udział w redagowaniu publikacji. Przy współautorstwie prac deklarowany udział własny Habilitanta jest oceniany na minimum 35% (dwie publikacje), często przekraczający 50% (43 publikacje) i osiągający maksimum 75% (dwie publikacje), bez uwzględniania prac z rozprawy habilitacyjnej i zatwierdzonych do druku. Tematyka tych publikacji, oprócz blisko spokrewnionych z badaniami występującymi w rozprawie, dotyczyła także analizy fitochemicznej, środowiskowej, farmaceutycznej a także niektórych aspektów realizacji badań przy zastosowaniu różnych technik chromatograficznych (przede wszystkim TLC).

Dorobek naukowy Habilitanta obejmuje także trzynaście publikacji z podoktorskiego okresu w materiałach konferencyjnych (w tym trzy samodzielne, w pozostałych udział  $\geq$  50%) oraz bardzo dużą ilość komunikatów naukowych (lista obejmuje 249 pozycji) w tym po uzyskaniu doktoratu (od roku 1990) było ich 228. Zaliczyć tu należy zarówno prezentacje zagraniczne (na 37 naukowych zjazdach, konferencjach i sympozjach, przede wszystkim chromatograficznych i farmaceutycznych) jak i krajowe, w tym 8 komunikatów typu referatowego.

Tak obfity dorobek dowodnie świadczy nie tylko o wyraźnym naukowym rozwoju Habilitanta po uzyskaniu stopnia doktora, ale także o jego znacznym zaangażowaniu w działalność naukowo-badawczą.

### **Dorobek dydaktyczny i organizacyjny**

Dorobek dydaktyczny P. Dr Sajewicza wiąże się z zajmowanymi przez Niego stanowiskami w Uniwersytecie Śląskim, a w szczególności, po doktoracie, adiunkta naukowo-dydaktycznego i starszego wykładowcy w macierzystej jednostce. Wśród różnych form dydaktycznych należy wymienić prowadzenie ćwiczeń laboratoryjnych z chemii ogólnej (I rok studiów), technik chromatograficznych (IV rok) i HPLC (II rok) oraz pracowni magisterskiej (V rok). Prowadził On także wykłady i konwersatoria obejmujące zastosowania HPLC (IV rok) i wybranych technik chromatograficznych (IV i V rok studiów). O ile zajęcia te można uznać za „normalne” obowiązki pracownika wyższej uczelni, o tyle na szczególne wyróżnienie zasługują funkcje opiekuna i promotora ok. 70 prac magisterskich oraz pięcioletnie pełnienie odpowiedzialnej funkcji opiekuna roku.

Do zaawansowanych funkcji dydaktycznych piastowanych przez Habilitanta należy sprawowanie obowiązków promotora pomocniczego w jednym ukończonym (tytuł rozprawy: „Zastosowanie chromatografii cienkowarstwowej z detekcją densytometryczną oraz innych instrumentalnych technik analitycznych do badania reakcji oscylacyjnych wybranych aminokwasów i hydroksykwasów pochodnych kwasu propionowego i kwasu masłowego”) i dwóch realizowanych (tematyka: „Badania związków fenolowych w wybranych gatunkach szalwii (*Salvia sp.*) metodami chromatograficznymi HPLC i TLC” i „Badanie wybranych efektów związanych z transportem chiralnych profenów”) przewodach doktorskich.

Na dorobek organizacyjny Habilitanta składają się: przede wszystkim ponad trzydziestoletnie zaangażowanie w organizację corocznego ogólnopolskiego seminarium naukowego na temat „Chromatograficzne metody badania związków organicznych”, najpierw jako członka komitetu organizacyjnego, potem komitetu naukowego wreszcie jako współorganizatora tych spotkań odbywających się w Katowicach i Szczyrku pod egidą Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego. Biorąc niejednokrotnie w nich udział miałem okazję stwierdzić, że funkcje te były realizowane z prawdziwym zaangażowaniem i pasją.

Podkreślić także należy długoletnie obowiązki Habilitanta związane z redakcją czasopisma „Acta Chromatographica” i pełnieniem funkcji zastępcy redaktora naczelnego (od roku 1992) oraz współredaktora naczelnego (od roku 2000/2002 – podano dwie daty) do chwili obecnej. Do podobnej działalności można zaliczyć członkostwo w Komitecie redakcyjnym sekcji chemii analitycznej czasopisma The Scientific World Journal. Habilitant wspomina także o funkcji recenzenta artykułów w czasopismach naukowych z dziedziny

chromatografii i chemii analitycznej jednak bez podania bliższych szczegółów tej działalności.

Za swą działalność P. Dr Sajewicz otrzymał nagrody rektorskie, srebrny Krzyż Zasługi oraz srebrną odznakę „Za zasługi dla Uniwersytetu Śląskiego”.

#### **Opinia końcowa**

Wobec stwierdzenia, że:

P. Dr Mieczysław Sajewicz posiada stopień doktora (potwierdzony uwierzytelnionym odpisem dyplomu);

uzyskał znaczny dorobek naukowy (omówiony powyżej);

przedstawił rozprawę habilitacyjną, która stanowi znaczny wkład Autora w rozwój badań nad samorzutną oscylacyjną inwersją chiralną wybranych  $\alpha$ -podstawionych pochodnych kwasu propionowego w abiotycznych roztworach wodnych;

wygłaszał referaty na międzynarodowych i krajowych konferencjach z dziedziny chromatografii i chemii analitycznej;

brał udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych i brał udział w komitecie organizacyjnym takich konferencji;

brał udział w komitetach redakcyjnych czasopism międzynarodowych;

pełnił opiekę naukową w charakterze promotora pomocniczego w trzech rozprawach doktorskich;

był recenzentem publikacji naukowych;

uważam, że jego wniosek o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk farmaceutycznych jest uzasadniony i zgodny z wymogami formalnymi (Ustawa 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, z późniejszymi zmianami oraz Rozporządzenie Ministra nauki i szkolnictwa wyższego z dnia 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego).

Wobec powyższego wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medium o nadanie Habilitantowi stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

Kraków, 8. 04. 2013 r.

  
**prof. dr hab. Jacek Bojarski**