

NARODOWY INSTYTUT LEKÓW

NARODOWE LABORATORIUM KONTROLI PRODUKTÓW LECZNICZYCH,
WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW BIOBÓJCZYCH

ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa



<http://www.il.waw.pl>

Dyrekcja: (+48-22) 851-43-69

(+48-22) 851-44-96

Fax: (+48-22) 841-06-52

Gł. Księgowy: (+48-22) 851-43-76
w.130

Biuro Organizacji
Badań Kontrolnych
i Naukowych: (+48-22) 841-36-51
w.338

Recenzja

osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę rozprawy habilitacyjnej
oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego

dr n. chem. Mieczysława Sajewicza,

starszego wykładowcy w Zakładzie Chemii Ogólnej i Chromatografii Instytutu Chemii
Uniwersytetu Śląskiego

Ocena rozprawy habilitacyjnej

Wydrukowana rozprawa habilitacyjna dr Mieczysława Sajewicza
*„Chromatograficzne i polarymetryczne badanie samorzutnej oscylacyjnej inwersji
chiralnej wybranych α -podstawionych pochodnych kwasu propionowego w
abiotycznych roztworach wodnych”* składa się z 14 wieloautorskich prac oraz 30-
stronicowego omówienia wyników. Przedstawiana rozprawa habilitacyjna jest częścią
pracy zbiorowej.

Tezą przewodnią rozprawy jest propozycja oscylacyjnej transenancjomeryzacji
środków przeciwbólowych z grupy profenów (2-podstawionych chiralnych
pochodnych kwasu propionowego) oraz niektórych α -hydroksy- i α -aminokwasów. W
pierwszej pracy (*Acta Chromatographica* **15**, 131-149, 2005) autor postuluje
samorzutne, cykliczne zachodzenie w roztworach wodno-etanolowych procesów
przekształcania (S)-ibuprofenu w (R)-ibuprofen, który z kolei ulega z powrotem
przekształceniu w (S)-ibuprofen, itd. Jako pierwszy dowód na poparcie swojej tezy
przedstawia autor schematyczne chromatogramy TLC obrazujące zmiany w czasie
współczynnika retardacji (R_F) dla (S)-ibuprofenu. Wadą tych chromatogramów jest
zupełny brak niezależnych wzorców odniesienia dla (R)- (S)-ibuprofenu, co zupełnie
uniemożliwia stwierdzenie, jakie są powody obserwowanych zmian wartości R_F .

Następnie przedstawiono 3 rysunki obrazujące zmiany współczynników retardacji w zależności od czasu dla (S)-ibuprofenu, (S)-naproksenu oraz kwasu (R,S)-2-fenylpropionowego przechowywanych w dwóch temperaturach - $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ oraz $6\pm 2^{\circ}\text{C}$. Zmiany te rzeczywiście sprawiają wrażenie oscylacji wokół pewnych wartości, które można by uznać za stałe. Znamionym jest to, że w dwóch przypadkach - dla (S)-ibuprofenu oraz kwasu (R,S)-2-fenylpropionowego - zmiany dla roztworów przechowywanych w niższej temperaturze są większe niż zmiany dla roztworów przechowywanych w wyższej temperaturze. Następne trzy rysunki przedstawiają zmiany skręcalności dla tych samych związków. Skręcalność właściwa dla (S)-ibuprofenu i (S)-naproksenu przechowywanych w temperaturze $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ jest w zasadzie stała, podczas gdy dla roztworów przechowywanych w temperaturze $6\pm 2^{\circ}\text{C}$ ulega istotnym wahaniom. Rzeczą znamioną jest uzyskiwanie różnych od zera wartości skręcalności właściwej dla roztworów kwasu (R,S)-2-fenylpropionowego przechowywanych w achiralnym środowisku - nawet jeśli obserwowane wartości niewiele różnią się od zera. Niestety, zupełnie brak jest walidacji stosowanej metody pomiarowej - ocena elementów pomiarowych polarymetru (elementy elektroniki, układ optyczny, kuwety, itp.), kalibracja metody przy pomocy wiarygodnych wzorców - co przy tak rewolucyjnych stwierdzeniach wydaje się absolutnie niezbędne. Poza tym, autorzy nie zbadali stabilności badanych związków w warunkach eksperymentu - rzecz zgoła podstawową w badaniach farmaceutycznych - nie wykluczyli możliwości powstawania produktów reakcji związanych z obecnością stosunkowo trwałych jonów benzytowych (np. degradacji lub utlenienia, szczególnie pod wpływem ultradźwięków). Niekontrolowane powstawanie jakichkolwiek tego typu produktów mogłoby mieć istotny wpływ na zmiany skręcalności właściwej. Podobne uwagi nasuwają się również w stosunku do niektórych innych prac. Ponadto w pracy numer 6 (*Acta Chromatogr.* **20**, 209-225, 2008), dotyczącej oscylacyjnej chiralnej inwersji kwasu mlekowego, wyraźnie widać, że współczynniki retardacji różnią się nawet dla tych samych próbek kwasu L-mlekowego (naniesionych na tę samą płytkę chromatograficzną). Ponadto, w pracy tej autorzy podają zmiany współczynnika retardacji kwasu L-mlekowego jako dowód na zachodzenie cyklicznych reakcji transesteryfikacji, podczas gdy jest to jedynie dowód na zmiany tego

współczynnika w zależności od warunków wykonania chromatogramu. Dowodem byłoby wykazanie cyklicznych zmian względnych ilości kwasu D- i L-mlekowego podczas ich przechowywania.

Dyskutowane przez Habilitanta selektywne zmiany konfiguracji absolutnej tylko jednego enancjomeru w reakcjach enzymatycznych są rzeczywiście dobrze udokumentowane. Jednakże takie zmiany zachodzące w warunkach achiralnych nie są znane. To, co autorzy faktycznie obserwują w pracy nr 4 (*Acta Chromatographica* **18**, 226-237, 2007), to samorzutna racemizacja enancjomerów flurbiprofenu (co jest znanym zjawiskiem dla związków posiadających kwaśny atom wodoru oraz możliwość enolizacji) a nie, jak podają, transenancjomeryzacja.

Autor klasyfikuje swoje reakcje jako tzw. reakcje oscylacyjne. Oscylacje stężeń reagentów to przykłady tzw. czasowych struktur dyssypatywnych, czyli dynamicznych uporządkowań rozwijających się w funkcji czasu, w obecności procesu dyssypatywnego. Ze względu na to, że każde tworzenie uporządkowanej struktury związane jest ze spadkiem entropii, niezbędny jest równocześnie przebiegający proces entropotwórczy (dyssypatywny), aby entropia całości nie obniżyła się, czyli aby nie została złamana II zasada termodynamiki. W znanej reakcji Biełousowa-Żabotyńskiego (na którą powołuje się Habilitant) dochodzi do cyklicznych zmian barwy roztworu. Ta zmiana barwy, powodowana cykliczną, naprzemienną dominacją względnie niewielkich ilości formy utlenionej i zredukowanej katalizatora - np. Ce(IV)/Ce(III) - możliwa jest, ponieważ w trakcie oscylacji względnie niewielkich ilości katalizatora ma miejsce nieodwracalne utlenianie np. kwasu cytrynowego lub malonowego bromianem(V) (proces dyssypatywny).

Sama dyssypacja energii oczywiście nie wystarczy do wystąpienia oscylacji, bo byłyby one wtedy powszechne. Ogólne warunki takiego zachowania to:

1. nieodwracalny przebieg procesu związanego z istotną dyssypacją energii;
2. nieliniowa kinetyka procesów;
3. istnienie w tej kinetyce pętli sprzężeń zwrotnych (autokataliza, autoinhibicja, które destabilizują stany stacjonarne, prowadząc np. do oscylacji).

Habilitant nie wskazuje, jaki proces dyssypatywny zachodzi w jego reakcjach. Nie odnosi się również do pozostałych warunków wystąpienia procesów oscylacyjnych.

Przedstawione propozycje oscylacyjnej transenacjomeryzacji należy zatem traktować jako nieudowodnione, wykazujące podstawowe braki zarówno natury metodycznej jak i teoretycznej.

Ocena ogólnego dorobku naukowego

Dr Mieczysław Sajewicz uzyskał dyplom magistra chemii w 1977 r. a stopień doktora nauk chemicznych w roku 1978 na Wydziale Matematyki, Fizyki i Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach (pod kierunkiem prof. dr hab. Józefa Śliwioka.

Całość prac dr Mieczysława Sajewicza zawartych jest w 105 oryginalnych pracach o łącznym oraz w 249 komunikatach na konferencjach naukowych. Jest to zatem dorobek bardzo okazały, publikowany w czasopismach o międzynarodowej cyrkulacji (łączna ilość cytowań Web of Science 2013, bez autocytowań wynosi 192, $H = 11$, niestety, brak sumarycznej punktacji *impact factor* czasopism). Warto podkreślić, że swoje prace badawcze dr Mieczysław Sajewicz realizuje nie tylko w ramach macierzystej uczelni, ale też we współpracy z innymi zespołami. Habilitant nie przedstawił informacji dotyczących kierowania krajowymi lub międzynarodowymi projektami badawczymi (lub udziału w takich projektach).

Za swoje prace badawcze Habilitant został wyróżniony indywidualną nagrodą Rektora Uniwersytetu Śląskiego oraz srebrnym krzyżem zasługi.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr Mieczysław Sajewicz od 1987 r. bierze czynny udział w opracowywaniu programu zajęć oraz prowadzeniu zajęć dla studentów chemii Uniwersytetu Śląskiego, jest współautorem dwóch rozdziałów w książkach, jest współredaktorem naczelnym czasopisma *Acta Chromatographica*, członkiem Komitetu Redakcyjnego sekcji *Chemia Analityczna* czasopisma *the Scientific World Journal* oraz współorganizatorem ogólnopolskiego seminarium naukowego "Chromatograficzne

metody badania związków organicznych". Habilitant był kierownikiem ok. 70 prac magisterskich oraz promotorem pomocniczym trzech prac doktorskich.

Wniosek końcowy

Odnosząc się do prośby Dziekana Wydziału Farmaceutycznego w skierowanym do mnie piśmie stwierdzam:

- Dr Mieczysław Sajewicz przedstawił swoje osiągnięcie naukowe w formie rozprawy habilitacyjnej. Główna teza stanowiąca podstawę tej rozprawy - samorzutna oscylacyjna transenancjomeryzacja α -hydroksy- i α -aminokwasów w achiralnych warunkach - wydaje się być zupełnie nieuzasadniona. Tym bardziej, że na tej podstawie wyciąga Habilitant nieuzasadnione sugestie dotyczące stosowania w lecznictwie substancji czystych enancjomerycznie. Dlatego nie mogę pozytywnie ocenić tej części dorobku Habilitanta, ponieważ nie spełnia ona wymogu ustawowego, nie stanowiąc wkładu autora w rozwój nauk farmaceutycznych. Zgodnie z ustawą „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki” z dnia 14 marca 2003 (Dz. U. Z dnia 16 kwietnia 2003) art. 16.1. "Do postępowania habilitacyjnego może zostać dopuszczona osoba, która posiada stopień doktora oraz osiągnięcia naukowe lub artystyczne, uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora, stanowiące znaczny wkład autora w rozwój określonej dyscypliny naukowej".
- Habilitant posiada ogromny dorobek naukowy w zakresie metod chemii analitycznej. Świadczy o tym ilość prac (105) opublikowanych głównie w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Na uwagę zasługuje również jego znaczący dorobek dydaktyczny i organizacyjny. Dlatego też spełnia on część kryteriów wymienionych w w/w ustawie wykazując się istotną aktywnością naukową. Zatem w tej części moja ocena jest jednoznacznie pozytywna.

Habilitant formalnie spełnia wymagania zawarte w rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. W kontekście bardzo dużego, ogólnego dorobku naukowego Habilitanta dziwi jednakże jego bezkrytycyzm dotyczący hipotezy samorzutnej transenancjomeryzacji. Dlatego nie

popieram wniosku o nadanie dr Mieczysławowi Sajewiczowi stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

Jednakże wnoszę o kontynuowanie przewodu habilitacyjnego uważając, że do kompetencji Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego należy rozstrzygnięcie, czy wystarczającą podstawą do nadania stopnia doktora habilitowanego może być znaczący dorobek naukowy, czy też powinna to być również (wyodrębniona z tego dorobku) prawidłowo metodycznie przedstawiona rozprawa habilitacyjna.

Warszawa, 26.04.2013.

Kierownik
Zakładu Biologii Komórki
Prof. dr hab. Zdzisław Chilmonezyk