



Gdańsk, 2014-05-09

Opinia
na temat kandydatury mgr. Tomasza Siódmiaka
do stopnia doktora nauk farmaceutycznych

Postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych prowadzi Rada Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu według posiadanych pełnych uprawnień oraz wymaganych procedur i przepisów *Ustawy o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki* obowiązujących od 01.10.2011 r.

Zgromadzony przez mgr. Tomasza Siódmiaka całkowity dorobek publikacyjny obejmuje siedem prac pełnotekstowych. Rozprawa doktorska obejmuje z kolei dorobek publikacyjny przedstawiony jako spójny tematycznie zbiór czterech artykułów opublikowanych w punktowanych czasopismach naukowych. Cykl obejmuje publikacje przygotowane przez zespoły badaczy liczące 3-5 współautorów i zamieszczone w czasopismach o uznaniu międzynarodowym z sumarycznym IF = 10,889. Według bazy *Web of Science* prace włączone do zbioru pracy doktorskiej uzyskały 11 niezależnych cytowań. Globalne parametry naukometryczne są w pełni zadowalające w przypadku kandydata do stopnia doktora.

Cykl publikacji mgr. Tomasza Siódmiaka, składający się ze spójnego tematycznie zbioru artykułów, został zatytułowany „Kinetyczny rozdział (*R,S*)-ibuprofenu z zastosowaniem lipaz z *Candida rugosa* w formie wolnej oraz immobilizowanej”. W dwóch z tych publikacji Doktorant jest pierwszym autorem. W dwóch pozostałych publikacjach Doktorant jest drugim autorem. Spójny pod względem tematycznym charakter zbioru artykułów wraz z dołączonymi oświadczeniami współautorów, potwierdzają wiodącą rolę mgr. Tomasza Siódmiaka w

realizacji, założonej przez Promotora pracy doktorskiej dr. hab. Michała Marszałła, koncepcji badawczej, wykonaniu prac analitycznych i syntetycznych, oraz podczas przygotowania publikacji.

Zadania badawcze przedstawione w cyklu publikacji są właściwie sformułowane oraz systematycznie realizowane. Badania te posiadają także wartość innowacyjną wnosząc zauważalny wkład w rozwój nowoczesnej chemii organicznej i farmaceutycznej. Metodologia bazuje przy tym na sprawnie przeprowadzanej analizie z użyciem nowatorskich technik rozdzielczych włączających wykorzystanie biotransformacji oraz magnetycznej nanotechnologii podczas otrzymywania enancjomerycznie czystych związków chemicznych. Doktorant w swoich badaniach skoncentrował się na kinetycznym rozdziale (*R,S*)-ibuprofenu używając lipaz z *Candida rugosa* w postaci wolnej oraz immobilizowanej. W pierwszym etapie badań wyznaczono parametry opisujące aktywność lipaz *Candida rugosa*. Kluczowym przedmiotem zainteresowania była enancjoselektywna estryfikacja (*R,S*)-ibuprofenu. Za szczególnie wartościowe w tym etapie badań uważam przedstawiony wybór enzymów o najlepszych parametrach katalitycznych. Równocześnie przeprowadzono ocenę wpływu czasu prowadzonej reakcji estryfikacji, wpływu temperatury na proces konwersji reakcji, wpływu rodzaju wybranej do reakcji grupy alkoholowej oraz wpływu dodatku *N,N'*-dicykloheksylokarbodiimidu (DCC) na stopień konwersji. Wyniki badań opublikowano w *Current Organic Chemistry* (IF = 3,039). Praca ta pozwoliła na właściwe zaplanowanie kolejnych etapów badań.

W drugim etapie badań, wybrane lipazy *Candida rugosa* poddano immobilizacji na nośnikach magnetycznych. Uzyskane przez mgr. Tomasza Siódmiaka wyniki oparte były na eksperymentach prowadzonych z użyciem dwóch metod. Strategie immobilizacji różniły się zaangażowaniem grup karboksylowych lub aminowych enzymu. Optymalizacja procedur immobilizacji oraz następnie optymalizacja procedur kinetycznego rozdzielania pozwoliły nie tylko na racjonalną dyskusję molekularnych mechanizmów rozdzielania chiralnego, ale także na ocenę jakości enancjoselektywnej estryfikacji (*R,S*)-ibuprofenu. Wyniki badań opublikowano w *Catalysis Communications* (IF = 2,915). Ze względu na charakter zaproponowanej metody podczas pozyskiwania czystych enancjomerów, jest to cenne i oryginalne osiągnięcie naukowe, a Doktorant mógłby (wspólnie z Promotorem pracy doktorskiej) rozważać sugerowane wykorzystanie aplikacji w kontekście potencjalnie przemysłowym.

Bardzo dobre kwalifikacje chromatograficzne oraz preparatywne mgr. Tomasza Siódmiaka znalazły wyraz w ostatnim etapie badań. Podjęto się próby immobilizacji lipazy *Candida rugosa* na superparamagnetycznych nanocząstkach stabilizowanych chitozanem i polimerem amfifilowym. Podkreślenia wymaga fakt samodzielnego przygotowania odpowiednio zaprojektowanych nanocząstek wraz z ich szczegółową charakterystyką fizykochemiczną. Nowo syntezowane, immobilizowane nanocząstki użyte zostały do kinetycznego rozdzielania (*R,S*)-ibuprofenu poprzez enancjoselektywną estryfikację. Wyrażam uznanie dla krytycznej interpretacji możliwości rozdzielania nośników ze środowiska reakcji oraz oceny wielokrotności ich zastosowania w kolejnych cyklach reakcyjnych. Wyniki badań opublikowano w *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* (IF = 2,823).

Uzupełnieniem tych badań była ocena porównawcza stabilności enzymatycznej uwzględniając różne stosunki wagowe chitozanu i polimeru amfifilowego. Ocena wyników doprowadziła do wartościowych, ale wymagających ostrożnej interpretacji wyników uwzględniając rozważania włączające oddziaływania na poziomie molekularnym. Wyniki badań opublikowano w *Applied Surface Science* (IF = 2,112).

W badaniach objętych zbiorem prac wchodzących w cykl pracy doktorskiej mgr Tomasz Siódmiak udowodnił dobre przygotowanie analityczne i syntetyczne. Wykazał się umiejętnością racjonalnej, systematycznej realizacji założonych prac eksperymentalnych oraz sprawnością w zakresie przygotowania wyników badań do ich bezpośredniego opublikowania w piśmiennictwie specjalistycznym.

Jak w każdej recenzowanej pracy doszukać się można zagadnień, które poddane dyskusji być może zaowocują perspektywnie pozytywnym, dalszym rozwinięciem tematyki badawczej. Wywiązując się z powierzonego obowiązku mam w związku z tym kilka uwag i pytań.

- 1) Jaka była geneza wyboru lipaz pochodzących z *Candida rugosa*? Gatunków grzybów z rodzaju *Candida* jest wszakże kilkadziesiąt, z których najbardziej znaczącym klinicznie gatunkiem jest *Candida albicans*.
- 2) Ile innych rodzajów lipaz można byłoby użyć do testowania zaproponowanego rozwiązania planując przyszłe, ewentualne rozszerzenie eksperymentów?
- 3) Jak dokonano wyboru polimeru amfifilowego w badaniach nad superparamagnetycznymi nanocząstkami stabilizowanymi chitozanem i właśnie tymże polimerem?

- 4) W trzeciej i czwartej pracy załączonego zbioru publikacji widoczne jest zmniejszenie aktywności enzymatycznej w kolejnych cyklach reakcyjnych; w drugiej publikacji zmiany aktywności są bardziej stabilne. Od czego zależy zróżnicowanie pod względem obserwowanej stabilności? Czy zmiany są statystycznie istotne w którymś z przypadków? Po ilu cyklach reakcyjnych można byłoby uznać reakcję za mało efektywną z praktycznego punktu widzenia?
- 5) Czy w ewentualnie rozważanych, kolejnych badaniach planowane jest użycie innych cząsteczek substancji leczniczej, czy też bardziej obiecujące pod względem nowatorskim byłoby dalsze doskonalenie zaproponowanej technologii (jeżeli tak, to w jakim kierunku)?
- 6) Jakie jest źródło komercyjnego inicjatora reakcji polimeryzacji – AIBN?
- 7) W opisie poprzedzającym zbiór publikacji dostrzec można nieprecyzyjne rozróżnienie stosowanej terminologii odnoszącej się do rozdzielania chromatograficznego, nazywając je zamiennie rozdziałem lub separacją.

Podsumowując, zbiór publikacji przedstawiony przez mgr. Tomasza Siódmiaka ma rozpoznawalną pozycję naukową. Cykl prac Doktoranta posiada wyraźne elementy nowości naukowej w zakresie nowoczesnej chemii organicznej i analitycznej. Praca doktorska swoją tematyką i zakresem materiału badawczego zasługuje na uwagę. Została ona dobrze zaprojektowana i wykonana, odzwierciedlając przy tym duży wkład pracy podczas opracowania danych pomiarowych. Biorąc powyższe pod uwagę nie mam wątpliwości, że spełnione są wymogi formalne, aby Rada Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu mogła podjąć uchwałę o dopuszczeniu Pana mgr. Tomasza Siódmiaka do ostatniego etapu postępowania kwalifikacyjnego, czyli publicznej obrony.


KIEROWNIK
Katedry i Zakładu
Chemii Farmaceutycznej
dr hab. n. farm. Tomasz Baczek
prof. dr hab. n. farm.