



Gdańsk, 2023-07-13

Opinia
na temat kandydatury Pana mgr. farm. Łukasza Sobczaka
do stopnia doktora nauk farmaceutycznych

Postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych prowadzi Rada Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu według posiadanych uprawnień oraz wymaganych procedur i przepisów.

Zgromadzony przez Pana mgr. Łukasza Sobczaka dorobek publikacyjny będący podstawą cyklu pracy doktorskiej włącza pięć prac pełnotekstowych (wszystkie publikacje są pracami oryginalnymi). Rozprawa doktorska obejmuje dorobek publikacyjny przedstawiony jako spójny tematycznie zbiór pięciu artykułów opublikowanych w punktowanych czasopismach naukowych z IF. Cykl obejmuje publikacje przygotowane przez zespoły badaczy liczące 2-3 współautorów i zamieszczone w czasopismach o uznaniu międzynarodowym z sumarycznym IF = 38,133. Według bazy *Web of Science* prace Doktoranta posiadają na dzień 13.07.2023 r. 28 niezależnych cytowań.

Cykl publikacji Pana mgr. Łukasza Sobczaka, składający się ze spójnego tematycznie zbioru artykułów, został zatytułowany: „Zastosowanie nowatorskich technologii preparatyki próbek do analiz antidopingowych oraz terapeutycznego monitorowania leków w złożonych matrycach biologicznych”. W przypadku trzech publikacji, Doktorant jest pierwszym autorem, w dwóch (opublikowanych w *Analytical Chemistry* i *Talanta*) jest drugim autorem. Spójny pod względem tematycznym charakter zbioru artykułów wraz z dołączonymi oświadczeniami współautorów, potwierdzają wiodącą rolę Pana mgr. Łukasza Sobczaka w

realizacji, założonej przez Promotora pracy doktorskiej Pana dr. hab. n. farm. inż. Marcina Koby, prof. UMK oraz Promotora pomocniczego Pana dr. Krzysztofa Goryńskiego, koncepcji badawczej, wykonaniu prac analitycznych i interpretacyjnych, oraz podczas przygotowania publikacji.

Zadania badawcze przedstawione w cyklu publikacji są właściwie sformułowane oraz systematycznie realizowane. Badania posiadają także wyraźną wartość poznawczą wnosząc wkład w rozwój nowoczesnej chemii analitycznej i analityki farmaceutycznej. Metodologia bazuje na sprawnie przeprowadzanej analizie z użyciem nowoczesnych technik analitycznych włączających wykorzystanie zaawansowanych strategii analizy chemicznej, jak i metod przetwarzania danych. Cykl publikacji można podzielić na dwie części dotyczące w pierwszym rzędzie szczegółowej charakterystyki metod pobierania śliny podczas wykrywania substancji niedozwolonych wraz z zaproponowaniem nowych rodzajów pokryć w mikroekstrakcji TFME. W drugim rzędzie zaprezentowano wyniki prac dotyczące nowych rozwiązań w mikroekstrakcji opartych na technologii druku 3D, ze szczególnym uwzględnieniem roli materiałów polimerowych jako sorbenty ekstrakcyjne.

Doktorant w pierwszym etapie prac badawczych skoncentrował się na określeniu optymalnej metody pobierania próbek śliny. W celu lepszego poznania przyczyn strat na poziomie testowanych analitów podczas pobierania próbek, dokonano analizy dostępnych komercyjnie urządzeń zawierających waciki chłonne. Uzyskane wyniki (wysokie straty niektórych spośród badanych substancji) doprowadziły Doktoranta do wyciągnięcia wniosków skłaniających do rozważań nad opracowaniem bardziej udoskonalonych urządzeń do pobierania i ekstrakcji próbek śliny, a wyniki badań opublikowano w *Analyst* (IF = 5,227) w 2020 r. Kluczowymi dla dalszych rozważań w tej części badawczej były próby udoskonalenia kolejnego etapu procesu analitycznego, jakim według Doktoranta było oczyszczanie próbki biologicznej. W badaniach wykorzystano zatem technikę mikroekstrakcji do cienkiej powłoki (ang. *thin-film microextraction*, TFME). Za szczególnie wartościowe na tym etapie badań uważam przedstawioną, złożoną koncepcję badawczą popartą wynikami eksperymentalnymi i stosowną dyskusję wskazującą na korzyści ze stosowania faz ekstrakcyjnych złożonych z połączenia grup oktylowych (C8) oraz 3-cyjanopropyłowych (CN). Uzyskane przez Pana mgr. Łukasza Sobczaka wyniki w tej części badań skłaniają do oceny zwiększonej skuteczności faz ekstrakcyjnych składających się z grup C8 i CN poprzez nie tylko oddziaływania

hydrofobowe, ale także, dzięki obecności grup CN, oddziaływania typu π - π oraz dipol-dipol. Wyniki badań opublikowano w *Journal of Pharmaceutical Analysis* (IF = 14,026) w 2022 r. Optymalizacja procedur analitycznych oraz następnie krytyczna ocena statystyczna pozwoliły w pierwszym etapie prac badawczych także na udowodnienie przewagi ekstrakcji prowadzonej z próbek wodnych (np. śliny) przy zastosowaniu polarnych (etanolowych) grup pomocniczych (ang. *end-capping groups*) w technice mikroekstrakcji do cienkiej powłoki TFME. Wiarygodna wydaje się być konkluzja, że tak przygotowane „szczotki” do mikroekstrakcji nie tylko zabezpieczają powierzchnię fazy ekstrakcyjnej przed występowaniem niespecyficznych oddziaływań pomiędzy fazą ekstrakcyjną a analitami, ale także utrzymują cząsteczki wody w pobliżu odpowiadających za ekstrakcję ugrupowań hydrofobowych oraz ostatecznie, że przy przygotowywaniu urządzeń TFME korzystniejsze jest stosowanie cząsteczek o mniejszej wielkości wewnętrznych porów. Wyniki badań opublikowano w *Molecules* (IF = 4,927) w 2021 r. Ze względu na charakter zaproponowanej metodologii badawczej oraz analizy kilkudziesięciu analitów, badania w pierwszym etapie prac badawczych zwieńczone trzema oryginalnymi publikacjami stanowią według mnie cenne osiągnięcie naukowe, a Doktorant mógłby najprawdopodobniej (wspólnie z Promotorami pracy doktorskiej) rozważyć sugerowane wykorzystanie wypracowanej procedury badawczej w kontekście dalszych, jeszcze bardziej pogłębionych studiów.

Bardzo dobre kwalifikacje analityczne Pana mgr. Łukasza Sobczaka znalazły wyraz w drugim etapie prac badawczych. Podjęto się próby zaproponowania alternatywnej metody przygotowywania „szczotek” do mikroekstrakcji TFME z wykorzystaniem techniki drukowania 3D, zachowując jednocześnie kompatybilność z wysokoprzepustowym formatem 96-dołkowych płytek. Podkreślenia wymaga fakt samodzielnego przygotowania odpowiednio zaprojektowanych, odpornych termicznie oraz chemicznie „szczotek” do mikroekstrakcji TFME. Wyniki wskazują na efektywną możliwość wykorzystania nowego rodzaju polimeru termoplastycznego, poliamidu wzmocnionego włóknem węglowym. Wyniki badań opublikowano w *Analytical Chemistry* (IF = 8,008) w 2022 r. Zwieńczeniem rozważań cyklu publikacyjnego i jednocześnie drugą publikację dotyczącą badań dotyczących nowej techniki ekstrakcyjnej wspartej drukiem 3D jest praca potwierdzająca skuteczność analityczną powyższego rozwiązania. W wyniku przeprowadzonej analizy, uzyskano dużą powtarzalność procesu ekstrakcji, wysoki stopień oczyszczenia próbki (mało nasilony efekt matrycy), a także kompatybilność z wysokoprzepustowym standardem 96-dołkowych płytek. Wyrażam uznanie

dla krytycznej interpretacji wyników sugerujących możliwość zastosowania „szczotek” do mikroekstrakcji TFME w celu przygotowania próbek biologicznych ze śliny. Ocena wyników poparta analizą licznych analitów doprowadziła do wartościowych, ale prawdopodobnie wciąż wymagających ostrożnej interpretacji wyników, uwzględniając rozważania dotyczące np. powtarzalności i odzysku. Wyniki badań opublikowano w *Talanta* (IF = 6,556) w 2023 r.

W badaniach objętych zbiorem prac wchodzących w cykl pracy doktorskiej Pan mgr Łukasz Sobczak udowodnił bardzo dobre przygotowanie analityczne oraz w zakresie przetwarzania i interpretacji danych. Wykazał się umiejętnością racjonalnej, systematycznej realizacji założonych prac eksperymentalnych oraz sprawnością podczas przygotowania wyników badań do ich bezpośredniego opublikowania w piśmiennictwie specjalistycznym.

Wywiązując się z powierzonego obowiązku recenzenta, mam również kilka pytań, które poddane dyskusji być może zaowocują perspektywnie pozytywnym, dalszym rozwinięciem opisywanej tematyki badawczej.

- 1) Wartości odzysku wyrażone jako % odnotowane w Tabeli 2 publikacji nr 1 (wydanej w *Analyst*) są w wielu przypadkach podobne porównując przeprowadzone badania z wynikami badań zaczerpniętych z literatury. W niektórych przypadkach były one jednak znacząco różne, np. dla kokainy (Malvern), THC (Quantisal), alprazolam (Sarstedt), buprenorfiny (Sarstedt), MDMA (Sarstedt). W jaki sposób można ewentualnie wytłumaczyć te rozbieżności?
- 2) Które analizy statystyczne były wykonane z użyciem SPSS, a które w Statistica w przypadku badań dotyczących porównania różnych rodzajów i kombinacji faz ekstrakcyjnych opisanych w *Journal of Pharmaceutical Analysis*? Dlaczego wymagane było użycie dwóch programów rozpatrując korelacje pokazane w Tabelach 3-5?
- 3) Czy oprócz grup etanolowych w badaniach dotyczących nowych pokryć sorpcyjnych testowano także inne reszty polarne? Skąd pomysł i wybór ostateczny akurat grup etanolowych?
- 4) Efektywność ekstrakcji z użyciem nowych „szczotek” do TFME (procedura PANDA) wydaje się być dość niska, zwykle na poziomie kilku, kilkunastu procent. Biorąc pod uwagę wysoką powtarzalność ekstrakcji, jakie jednak mimo wszystko ewentualne

przeciwności i problemy można przewidywać podczas praktycznego wykorzystywania tej techniki?

- 5) Poliamid 6 wzbogacony 15% włókna węglowego to najbardziej pożądanym materiałem sorpcyjnym wskazywanym w ostatniej publikacji cyklu. Na rycinie 2 tej publikacji można dostrzec najwyższą efektywność ekstrakcji dla 40 analitów (spośród 43). Jakich analitów nie udało się wyekstrahować? Czy inne testowane materiały sorpcyjne (mimo że charakteryzujące się słabszą efektywnością) umożliwiły ekstrakcję tych brakujących 3 analitów?

Podsumowując, zbiór publikacji przedstawiony przez Pana mgr. Łukasza Sobczaka ma rozpoznawalną pozycję naukową. Cykl prac Doktoranta posiada wyraźne elementy nowości naukowej w zakresie nowoczesnej analityki farmaceutycznej, chemii analitycznej i nauk separacyjnych. 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 wymagania formalne, aby Rada Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu mogła podjąć uchwałę o dopuszczeniu Pana mgr. Łukasza Sobczaka do ostatniego etapu postępowania kwalifikacyjnego, czyli publicznej obrony. Ocenianą rozprawę proponuję równocześnie wyróżnić (uzasadnienie w załączeniu). Jestem przekonany, że, jak obecnie przedstawione, także i kolejne uzyskiwane wyniki badań będą publikowane w renomowanych, specjalistycznych czasopismach rangi międzynarodowej.

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
prof. dr hab. Tomasz Bączek

Kierownik