



dr hab. Magdalena Małecka, prof. UŁ
Uniwersytet Łódzki
Katedra Chemii Fizycznej
Zakład Chemii Biofizycznej
ul. Pomorska 163/165, 90-236 Łódź
e-mail: magdalena.malecka@chemia.uni.lodz.pl
tel.: +48 (42) 635 57 31

Łódź, 30 sierpnia 2023

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr **Mateusza Rafała Gołdyna** zatytułowanej „Kokryształy alkaloidów purynowych- teobrominy, teofiliny oraz kofeiny”.

Praca doktorska została przygotowana na Wydziale Chemii Uniwersytetu Adama Mickiewicza pod kierunkiem dr. hab. Elżbiety Bartoszak-Adamskiej, prof. UAM jako promotora.

Tematyka jest aktualna i podejmuje wiele wyzwań współczesnej syntezy kokryształów jako wieloskładnikowych form stałych leków, co leży w centrum zainteresowania przemysłu farmaceutycznego. W ten sposób możliwe jest zwiększenie biodostępności leku poprzez poprawę jego właściwości fizyko-chemicznych w szczególności rozpuszczalności.

Rozprawa doktorska przedstawiona do recenzji jest w formie spójnego tematycznie cyklu 4 artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach naukowych, przygotowanych w dyscyplinie nauki chemiczne, opatrzonego komentarzem Doktoranta. Wszystkie publikacje ulokowane zostały w liczących się czasopismach specjalistycznych o wysokich współczynnikach wpływu (IF 1.184 – 4.010) – Acta Crystallographica Section C, CrystEngComm (2 prace) i Crystal Growth & Design. Pan mgr Mateusz Gołdyn jest pierwszym autorem i autorem do korespondencji, co świadczy o Jego wiodącej roli w realizacji opisywanych badań; poza tym jest to potwierdzone oświadczeniami współautorów.

Pod względem formalnym rozprawa została przygotowana w języku polskim i przedstawiona na 57 stronach, nie licząc takich dodatków jak CV i dorobek naukowy autora oraz kopie publikacji wraz z suplementami. Warto nadmienić, że materiały dodatkowe są najczęściej ogólnodostępne, więc w dobie powszechnych oszczędności i działań proekologicznych drukowanie ich uważam za zbędne. Przy tej okazji drobna uwaga edytorska, publikacje są w taki sposób zamieszczone w pracy, że czcionka jest bardzo mała i mało czytelna.

Główne części pracy stanowią: dobrze sprecyzowany cel podzielony na kilka zadań badawczych (1 strona), rozdział zawierający tło literaturowe (8 stron) oraz 32-stronicowy rozdział poświęcony omówieniu wyników zakończony podsumowaniem (5 stron). Całość dopełniają streszczenia w języku polski i angielskim, wykaz skrótów i literatura (171 pozycji).

Przegląd literaturowy jest zwięzłym i wyczerpującym wprowadzeniem odnośnie do stanu wiedzy o kokryształach, ich otrzymywaniu i projektowaniu takich układów oraz o oddziaływaniach niekowalencyjnych obserwowanych w chemii supramolekularnej. Doktorant wybrał, w moim odczuciu, najważniejsze prace (w dużej części z ostatnich 25 lat), wnoszące duży wkład w rozwój tej dziedziny, szczególnie w kontekście planowanych badań syntezy kryształów i opisu technik kokrystalizacji oraz w kontekście interpretacji wyników z uwzględnieniem syntonów supramolekularnych i ich klasyfikacji. W pracy pojawia się też charakterystyka alkaloidów purynowych i koformerów. **Wybór omawianych prac jest zasadny i wystawia Autorowi świadectwo osoby kompetentnej i dobrze zorientowanej w tematyce prowadzonych badań.**

Działania badawcze Pana mgr Mateusza Gołdyna można podzielić na dwie części: otrzymywanie oraz analiza syntonowa kompleksów teobrominy z kwasami mono- i dihydroksybenzoesowymi oraz otrzymywanie i analiza supramolekularna kompleksów teobrominy, teofiliny i kofeiny z kwasem hemimelitowym i trimezynowym (kwasy benzenotrikarboksylowe).

W pierwszej części badań Doktorant rozpoczyna omówienie wyników od charakterystyki kwasów mono- i dihydroksybenzoesowych w szczególności pod kątem ich przynależności do grupy GRAS i/ lub EAFUS, czyli ogólnie uznanych za bezpieczne oraz z grupy „wszystkich dodatków” do żywności stosowanych na terenie Stanów Zjednoczonych. Omawia również przykłady zastosowań tych kwasów jako koformerów. Przed rozpoczęciem pracy eksperymentalnej Doktorant przejrzał również Krystalograficzną Bazę Danych (CSD), a ponieważ liczba zdeponowanych wieloskładnikowych struktur krystalicznych zawierających teobrominę była niewielka uzasadniało to podjęcie badań. Następnie omawia sposoby przeprowadzania kokrystalizacji i identyfikacji otrzymanego produktu w oparciu o metodę dyfrakcji proszkowej. Kolejnym etapem była rentgenowska analiza strukturalna i potwierdzenie czy zostały otrzymane, jak pisze Autor, obojętne kompleksy czy też addukty, z przeniesieniem protonu (poproszę o wyjaśnienie i doprecyzowanie nazewnictwa; nazwa addukt nie pojawia się bowiem we wprowadzeniu do tematyki dysertacji - zostanie to pytanie ujęte w punktach do dyskusji).

Druga część badań dotycząca układów teobrominy, teofiliny i kofeiny z kwasami hemimelitowym i trimezynowym jest podobna. Autor rozpoczyna od przeglądu bazy danych CSD, analizuje wartości ΔpK_a by stwierdzić czy zasadne jest oczekiwanie tworzenia kokryształów i kolejno postępuje z wcześniej obraną metodyką, czyli robi syntezę kryształów, analizę dyfraktogramów proszkowych oraz przechodzi do analizy strukturalnej. W oparciu o struktury krystaliczne i przegląd bazy danych CSD określa typowe syntony spotykane w układach alkaloid—alkaloid lub alkaloid- kwas karboksylowy.

W obydwu częściach znalazły się badania rozpuszczalności powstałych układów wieloskładnikowych. Doktorant w oparciu o technikę UV-Vis wykazał pozytywny wpływ kokrystalizacji teobrominy z zastosowaniem mono- i dihydroksylowych pochodnych kwasu benzoesowego na rozpuszczalność teobrominy w wodzie. Dodatkowo dołączył do swoich rozważań strukturalnych również analizę powierzchni Hirshfelda (praca A3) i obliczenia

teoretyczne z wykorzystaniem teorii Atomów w Cząsteczkach (*ang. Atoms in Molecules*) w pracy A4.

Pozytywnie oceniam osiągnięcia Doktoranta w zakresie popularyzacji własnych wyników badań. Pan mgr Gołdyn wygłosił komunikat ustny na konferencji krajowej oraz wykład na seminarium Katedry Chemii Fizycznej UŁ oraz przedstawił 12 posterów z tematyki swojego doktoratu.

Moją uwagę zwróciło zaangażowanie w pozyskiwanie środków na badania. Pan mgr Mateusz Gołdyn jest beneficjentem grantu PRELUDIUM-20 i wewnętrznego grantu uczelnianego IDUB.

Najbardziej jako recenzent, wśród tzw. innych osiągnięć, doceniam staże naukowe Pana Mateusza Gołdyna na Uniwersytecie w Lizbonie (Portugalia) oraz na Uniwersytecie w Nancy (Francja), wyjazdy w ramach środków pozyskanych dla projektu ChemInter i drugi wyjazd finansowany w ramach programu Polonium (NAWA). Mam nadzieję, że pobyty badawcze w zagranicznych jednostkach pomogły Doktorantowi zdobyć nowe umiejętności w zakresie technik eksperymentalnych.

Wniosek końcowy

W mojej ocenie **nie ma słabych stron recenzowanej rozprawy doktorskiej Pana mgr. Mateusza Gołdyna**. Korzystając jednak z przywileju bycia recenzentem chciałabym wywołać dyskusję publiczną z Doktorantem w oparciu o kilka zagadnień poruszanych w publikacjach.

1. Pierwsze zagadnienie dotyczy badania wzrostu rozpuszczalności alkaloidów purynowych. Badania były wykonywane z zastosowaniem analizy UV-Vis. Chciałabym poznać dokładną strategię (krok po kroku) wykonanych badań i obliczeń. Również interesuje mnie fakt czy Doktorant wykonał badania przy zmieniających się stężeniach, czy tylko przy jednym określonym stężeniu.

2. Drugi temat dotyczy kolejnego parametru fizykochemicznego - temperatury topnienia określanego dla nowo otrzymanych wieloskładnikowych układów. Doktorant zauważył, że temperatura topnienia dla prawie wszystkich kokryształów spełnia poniższą zależność:

$T_{top}(KWAS) < T_{top}(TBR-KWAS) < T_{top}(TBR)$ i w związku z tym zgodnie z podziałem wprowadzonym przez Perlovicha można je zaliczyć do grupy III. Powstaje pytanie co chemicznie determinuje przynależność do grupy III i czy taką zależność temp. topnienia daje się przewidzieć w oparciu o strukturę krystaliczną?

3. Co zdaniem Doktoranta określa słowo addukt? Na stronie 33 Doktorant przytacza 4 nazwy: solwat kokryształu, kokryształ soli solwat solwat kokryształu soli, co zatem jest adduktem?

4. Czy były podejmowane próby kokrysztalizacji z kwasem benzeno-1,2,4-trikarboksylowym (kwas trimelitowy)?

Do **mocnych stron rozprawy** zaliczam:

1. prawidłowo skonstruowane cele i założenia pracy,

2. zwarte i logiczne wprowadzenie oraz zwięzły opis prowadzonych badań i wyników
3. dobrze zaplanowany eksperyment oraz opanowanie warsztatu laboratoryjnego i obliczeniowego (włączając redukcję danych zbliżniaczonych kryształów); na uwagę zasługuje fakt, że Doktorant wykonał ogrom pracy eksperymentalnej: 19 udanych krystalizacji, 19 satysfakcjonujących pomiarów dyfrakcyjnych, redukcja danych, i obliczenia krystalograficzne, to setki godzin pracy w laboratorium i przy komputerze.

Uwzględniając zatem merytoryczną i poznawczą wartość rozprawy doktorskiej Pana Mateusza Gołdyna zatytułowaną „**Kokryształy alkaloidów purynowych- teobrominy, teofiliny oraz kofeiny**” uważam, że prezentuje ona nowe i oryginalne wyniki badań naukowych. W mojej ocenie praca spełnia wymagania określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. nr 65 poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami). Zatem wnoszę do Rady ds. Stopni Naukowych w dyscyplinach nauki chemiczne Uniwersytetu Adama Mickiewicza w Poznaniu o dopuszczenie **Pana mgr Mateusza Rafała Gołdyna** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Opisane w rozprawie wyniki cechuje wysoka ranga naukowa, a sposób w jaki Doktorant przedstawił tło literaturowe sugeruje wysokie kompetencje i biegłość Doktoranta w przedstawianej tematyce. Ponadto łączny dorobek publikacyjny Doktoranta składający się z 11 prac oraz Jego udział w projekcie badawczym Preludium świadczy nie tylko o pracowitości, ale i wysokich kompetencjach naukowych mgr. Mateusza Gołdyna. Biorąc to pod uwagę wnoszę o **wyróżnienie recenzowanej** rozprawy.



Magdalena Małecka