



Kraków, 10.08.2017

RECENZJA

rozprawy habilitacyjnej zatytułowanej:

„Rozpuszczalność i właściwości fizykochemiczne substancji leczniczych”
oraz ocena dorobku naukowego Pani dr inż. Anety Pobudkowskiej-Mireckiej

1. Uwagi wstępne

Rozprawa habilitacyjna Pani dr inż. Anety Pobudkowskiej-Mireckiej, adiunkta w Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej obejmuje cykl dwunastu publikacji dotyczących wyznaczania wybranych parametrów termodynamicznych, rozpuszczalności, stałych dysocjacji i przemian fazowych 38 substancji o znaczeniu farmaceutycznym. Podjęcie takiej tematyki ma duże znaczenie praktyczne, ponieważ rozpuszczalność leków w środowisku wodnym jest jednym z głównych czynników wpływających na ich właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, czyli na skuteczność terapeutyczną, a badania właściwości fizykochemicznych stanowią wstępną, ale konieczną, fazę opracowania formułacji farmaceutycznych. Celem przedstawionych w rozprawie habilitacyjnej badań było: i. określenie wybranych właściwości fizykochemicznych substancji aktywnych (temperatura i entalpia topnienia, temperatura i ciepło przemiany szklistej); ii. wyznaczenie stałych kwasowych oraz rozpuszczalności niezjonizowanych i zjonizowanych form substancji w zależności od pH; iii. wyznaczenie wartości parametrów fizykochemicznych na podstawie modelowego opisu rozpuszczalności; iv. selekcja najtrudniej rozpuszczalnych leków i próba poprawy rozpuszczalności poprzez zastosowanie nośnika – czynnika kompleksującego. Ze względu na właściwości badanych substancji konieczne było opracowanie nowych procedur analitycznych polegających na zastosowaniu szeregu technik jak spektroskopia UV-Vis, potencjometria, DSC, HPLC.

Publikacje habilitantki podejmujące te zagadnienia stanowią spójny cykl prac dotyczących szerokiego spektrum wyselekcjonowanych substancji aktywnych o różnorodnym działaniu, posiadających w swojej strukturze co najmniej jeden pierścień aromatyczny.

Analizując wyniki uzyskane przez habilitantkę w przedstawionym do oceny osiągnięciu naukowym, mogę stwierdzić, że założone przez nią cele badawcze zostały zrealizowane.

2. Ocena rozprawy habilitacyjnej – osiągnięcia naukowego

Praca habilitacyjna dr inż. Anety Pobudkowskiej-Mireckiej to cykl dwunastu prac, które zostały opublikowane w latach 2009 – 2016 w anglojęzycznych czasopismach o światowym zasięgu i wysokim wskaźniku oddziaływania. Dwie publikacje w czasopismach: J. Phys. Chem. B (IF=3.302), Int. J. Pharmaceutics (IF=4.248), J. Chemical Thermodynamics (IF=2.531), Fluid Phase Equilibria (IF=1.987), oraz po jednej publikacji w Int. J. Pharma Research&Review (IF=3.65), Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly (IF=0.659), European J. Pharmaceutical Sci. (IF=3.752), Int. J. Molecular Sci. (IF=2.983). Średni pięcioletni IF dla publikacji wytypowanych jako podstawa rozprawy habilitacyjnej wynosi 2.88, co świadczy o dość wysokim poziomie ich oddziaływania naukowego. Zgodnie z danymi przedstawionymi przez habilitantkę na podstawie bazy Web of Science (WoS), prace te były łącznie cytowane ponad 101 razy, przy czym najczęściej cytowaną była publikacja H1 w J. Phys Chem. B 2009, 113,8941-8947 (41 razy – 08.2017, autorka podaje 46). Zgodnie z ostatnimi danymi (08.2017, WoS) łączna liczba cytowań jej prac to 135. Wartość merytoryczna publikacji została więc wysoko oceniona przez międzynarodowe grono recenzentów oraz doceniona w świecie naukowym.

Wszystkie prace będące podstawą rozprawy habilitacyjnej to prace wieloautorskie co należy przyjąć obecnie jako norma w badaniach eksperymentalnych o wysokiej złożoności, w których najistotniejsze zagadnienia są realizowane w wieloosobowych zespołach. W sześciu z nich habilitantka jest pierwszym i zarazem korespondencyjnym autorem. Do dokumentacji dołączone są, zgodnie z wymogiem formalnym, listy współautorów określające ich udział w poszczególnych pracach i podkreślające wiodący udział dr inż. Anety Pobudkowskiej-Mireckiej w ich powstaniu. Pewne zdziwienie recenzenta może budzić fakt, że pomimo decydującego udziału w pozostałych pracach (nigdy poniżej 65%) nie była ona korespondencyjnym autorem również w części z nich.

Do zestawienia prac zgłoszonych jako podstawa rozprawy habilitacyjnej został dołączony autoreferat (w językach polskim i angielskim), który pozwala na zapoznanie się z

motywacją autorki do podjęcia tematyki fizykochemicznej charakterystyki leków, oraz postawionym przez nią celem naukowym prowadzonych badań. Główną część autoreferatu stanowi przedstawienie wyników, opisanych w publikacjach stanowiących rozprawę habilitacyjną oraz wyciągniętych na ich podstawie wniosków.

Gros publikacji przedstawionych jako rozprawa habilitacyjna (H1-H11) dr inż. Anety Pobudkowskiej-Mireckiej dotyczy wyznaczania parametrów fizykochemicznych związków aromatycznych o znanym działaniu terapeutycznym, takich jak: działające na ośrodkowy układ nerwowy, działające na obwodowy układ nerwowy, antyhistaminowe, o działaniu diuretycznym, antybakteryjnym czy stosowane w leczeniu hormonalnym. Kluczowe parametry wyznaczone to rozpuszczalność w wodzie, etanolu i n-oktanolu oraz stała kwasowa (pK_a), a także niektóre parametry termodynamiczne jak temperatura i entalpia topnienia, temperatura przejścia fazowego (zeszklenia) i pojemność cieplna. Niewątpliwą nowością w stosunku do danych dostępnych w literaturze było wyznaczenie krzywych równowag fazowych rozpuszczalności w szerokim zakresie temperatur (290 – 360 K), a także ich opis za pomocą modeli termodynamicznych. Nowością również było połączenie techniki spektrofotometrii UV-Vis i pomiarów potencjometrycznych dla wyznaczenia pK_a badanych związków o niskiej rozpuszczalności w wodzie. Dodatkowo w pracach H10-H11 uzyskano zależności rozpuszczalności niektórych rozważanych substancji od pH roztworu, które następnie zostały w sposób adekwatny opisane zaproponowanym modelem układu reakcji, opartym na prawie działania $mass$. Uważam publikację H11, w której został zaproponowany tego typu opis, za jedną z najciekawszych prac cyklu. Praca H12 dotycząca kompleksowania pochodnych kwasu antranilowego przez cyklodekstrynę stanowi interesująca propozycję dostarczanie do organizmu tego typu związków trudno rozpuszczalnych w wodzi. Tematyka ta jest szeroko dyskutowana w literaturze. W mojej opinii może stanowić załączek do przyszłej tematyki habilitantki, co zresztą sygnalizuje w swoim autoreferacie opisując prowadzone obecnie w jej grupie badania nad wpływem substancji aktywnych z nanocząstek poli(D,L-kwasu mlekowego) czy poli(D,L-laktydo-ko-glikolidu).

Według mnie cykl publikacji zaproponowanych przez dr inż. Anetę Pobudkowską-Mirecką jako rozprawa habilitacyjna stanowi spójny, monotematyczny zestaw prac dotyczących wyznaczania parametrów termodynamicznych, równowag fazowych i rozpuszczalności wyselekcjonowanej klasy substancji leczniczych. Prace te wnoszą znaczący wkład do poszerzenia naszej wiedzy na temat podstawowych właściwości fizykochemicznych

związków o zastosowaniu terapeutycznym. Należy podkreślić, że rodzaj badań prowadzonych przez habilitantkę stanowi wstępny, aczkolwiek konieczny etap prac prowadzący do optymalizacji metod podawania substancji farmaceutycznych celem maksymalizacji efektu terapeutycznego przy minimalizacji działań ubocznych. Publikacje zaprezentowane przez habilitantkę ukazały się w renomowanych czasopismach o światowym zasięgu i stanowią znaczący wkład do literatury przedmiotu, a znaczna liczba cytowań świadczy o aktualności podjętej tematyki badawczej.

Moje krytyczne uwagi odnoszą się natomiast do sposobu opisu osiągnięcia naukowego w autoreferacie. Jest on dość chaotyczny, zawiera powtórzenia i pewne nieścisłości. Wiele do życzenia pozostawia również strona językowa angielskiej wersji autoreferatu.

3. Ocena istotnej aktywności naukowej, działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dorobek naukowy dr inż. Anety Pobudkowskiej-Mireckiej obejmuje (wg dostarczonej dokumentacji) 28 prac naukowych opublikowanych w latach 2003 – 2016, z czego 26 w czasopismach notowanych w bazie WoS w większości o wysokim wskaźniku IF >2 (sumaryczny IF opublikowanych prac 77.66 – przeciętnie 2.98 na publikacje). Cztery z tych prac zostały opublikowane przed uzyskaniem stopnia doktora, czyli 22 po doktoracie co wskazuje na zdecydowany rozwój naukowy habilitantki. Na uwagę zasługuje, podany przez nią wysoki udział procentowy w pracach niebędących elementem cyklu habilitacyjnego. Według najnowszych danych z bazy WoS prace z udziałem dr inż. Anety Pobudkowskiej-Mireckiej były cytowane 878 razy (846 bez autocytowań), co daje imponującą liczbę prawie 34 cytowań na publikacje. Dwie publikacje ze współudziałem habilitantki przekroczyły 100 cytowań, a średnia liczba cytowań na rok, około 80 (w okresie 2009-2016) dowodzi, że tematyka badawcza przez nią podejmowana należy do głównego nurtu badań naukowych. Należy nadmienić, że większość z tak często cytowanych prac dotyczy modnej w ostatnich latach tematyki cieczy jonowych, w badaniach nad którymi habilitantka uczestniczyła prawie od początku swojej kariery naukowej. Pierwsza praca z cyklu składającego się na osiągnięcie habilitacyjne pojawia się dopiero na dziewiątym miejscu pod względem liczby cytowań, co świadczy o tym, że dr inż. Aneta Pobudkowska-Mirecka miała odwagę zająć się nową tematyką, nie będącą prostą kontynuacją podjętej w ramach pracy doktorskiej i odniosła

sukces w postaci prezentowanego osiągnięcia naukowego. Indeks H habilitantki wynosi 15 (WoS 08.2017) i znacznie przewyższa oczekiwany średni wskaźnik przy ocenie dorobku w procesie habilitacji. Jej dorobek został nagrodzony Indywidualną Nagrodą Rektora Politechniki Warszawskiej za osiągnięcia naukowe w latach 2010-2011 oraz stypendium MNiSW dla Wybitnych Młodych naukowców w 2011 r.

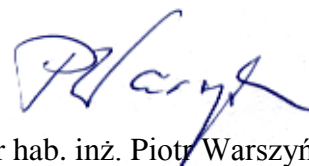
Dr inż. Aneta Pobudkowska-Mirecka jest autorką i współautorką 32 prezentacji konferencyjnych na konferencjach krajowych i międzynarodowych o wysokiej randze (7 przed a 25 po doktoracie). Uczestniczyła w realizacji 3 projektów badawczych MNiSW i NCN oraz kierowała projektem badawczym Rektora Politechniki Warszawskiej. Należy mieć nadzieję, że uzyskanie samodzielności naukowej spowoduje, że zintensyfikuje starania o fundusze badawcze ze źródeł zewnętrznych. Pewnym negatywnym aspektem jej kariery naukowej jest brak znaczącej współpracy międzynarodowej. Nie uczestniczyła w międzynarodowych projektach badawczych, tylko jedna z prac zgłoszonych jako osiągnięcie habilitacyjne powstała w wyniku współpracy zagranicznej a jej uczestnictwo w międzynarodowych stażach zakończyło się w 2007 roku.

Habilitantka prowadzi intensywną działalność dydaktyczną na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej, w zakresie zajęć laboratoryjnych i seminariów chemii fizycznej, nieorganicznej oraz wykładów „Fizykochemia leków”. Jest wybitnym dydaktykiem o czym mogą świadczyć praktycznie coroczne nagrody Rektora PW za prowadzenie zajęć dydaktycznych oraz wyróżnienie Medalem Pamiątkowym za zasługi na rzecz rozwoju dydaktyki, kształtowanie wizerunku i promocję Wydziału Chemicznego PW. Była promotorem 8 prac magisterskich oraz 9 prac inżynierskich przygotowanych w Zakładzie Chemii Fizycznej na Wydziale Chemicznym PW. Niestety nie pełniła roli promotora pomocniczego w przewodach doktorskich.

Do osiągnięć w pracy organizacyjnej można zaliczyć udział w komitetach organizacyjnych trzech międzynarodowych konferencji naukowych, członkostwo w Komisjach Dydaktycznej, Rekrutacyjnej, ds. Programów Międzynarodowych, oraz ds. jakości kształcenia Wydziału Chemicznego PW, jak również reprezentowanie pracowników niebędących nauczycielami akademickimi w Radzie Naukowej tego Wydziału.

4. Wnioski końcowe.

Podsumowując ocenę rozprawy habilitacyjnej oraz dorobku naukowego dr inż Anety Pobudkowskiej-Mireckiej stwierdzam, że recenzowana rozprawa stanowi istotny wkład w rozwój wiedzy w zakresie fizykochemii substancji leczniczych, a uzyskane wyniki mogą być wykorzystane w planowaniu działań mających na celu efektywne projektowanie nowych substancji dla zastosowań farmakologicznych. Dorobek naukowy zaprezentowany przez habilitantkę oraz pozytywna ocena jej prac przez międzynarodowe gremia naukowe mierzona publikacjami w periodykach o światowej renomie i liczbą cytowań, a także znaczący dorobek dydaktyczny wskazują, że dr inż. Aneta Pobudkowska-Mirecka osiągnęła etap dojrzałości naukowej. W konkluzji stwierdzam, że jej rozprawa habilitacyjna i dorobek naukowy spełnia w wystarczającym stopniu warunki określone przez Ustawę 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 ze zm. Dz.U. z 2005r., nr 164, poz.1365) wraz z późniejszymi zmianami oraz w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 11 września 2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. W związku z tym wnioskuję o dopuszczenie dr inż. Anety Pobudkowskiej-Mireckiej do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.



Prof. dr hab. inż. Piotr Warszzyński