

Prof. dr hab. inż. Wiesław Gaweł
emerytowany profesor UM
Katedra i Zakład Chemii Analitycznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytetu Medycznego
ul. Borowska 211A
50-556 Wrocław

Recenzja

**dorobku naukowego, działalności organizacyjnej i dydaktycznej oraz rozprawy habilitacyjnej
pt. „Rozpuszczalność i właściwości fizykochemiczne substancji leczniczych”**

dr inż. Anety Pobudkowskiej-Mireckiej

**w związku z postępowaniem habilitacyjnym na Wydziale Chemicznym
Politechniki Warszawskiej**

1. Dane osobowe Kandydatki i Jej rozwój naukowy

Dr inż. Aneta Pobudkowska-Mirecka ukończyła studia na Politechnice Warszawskiej, Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej w 2001r.

Na podstawie pracy magisterskiej pt. „Badanie dyspersji promieniowej i wzdłużej w homogenicznym złożu fluidalnym” uzyskała stopień magistra inżyniera. Po ukończeniu studiów podjęła pracę w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej, kolejno na stanowiskach: starszy referent techniczny (2004-2005), specjalista naukowo - techniczny (2005-2010) i adiunkt (od 2010 r.).

W wyniku obrony pracy doktorskiej pt. „Właściwości termodynamiczne układów dwuskładnikowych (imidazole lub ciecze jonowe + rozpuszczalniki organiczne)”, Rada Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej nadała Jej w 2006r. stopień doktora nauk chemicznych. Promotorem tej pracy była Prof. dr hab. inż. Urszula Domańska-Żelazna.

Rozwój naukowy Habilitantki został wzmocniony kilkoma krótko- i długoterminowymi stażami naukowymi w ośrodkach uniwersyteckich w Danii, Hiszpanii, Płd. Afryce i we Francji, w tym na stypendium naukowym Socrates Erasmus.

Należy zauważyć, że tematyka pracy magisterskiej, a następnie doktorskiej, i wreszcie

habilitacyjnej to zupełnie różne obszary badawcze. Świadczy to o rozległych zainteresowaniach naukowo-badawczych dr inż. Pobudkowskiej-Mireckiej, a równocześnie dowodzi, że zarówno przedmiot badań, jak i ich wyniki wchodzące w skład pracy habilitacyjnej, nie były przedmiotem rozprawy doktorskiej. Zdobyte doświadczenie i wiedza przydały się w realizacji 4 grantów krajowych.

Na szczególne podkreślenie w tym miejscu, zasługuje znaczne przyspieszenie rozwoju naukowego Kandydatki po uzyskaniu stopnia doktora, wyrażające się 5-krotnym wzrostem liczby publikacji z listy Journal Citation Reports, w porównaniu z okresem sprzed doktoratu, oraz prawie 8-krotnym wzrostem wartości sumarycznego IF (z ok. 8,8 przed do ok. 77,7 po doktoracie). Ten wspaniały wynik świadczy o ogromnej pracowitości dr inż. Anety Pobudkowskiej-Mireckiej, doskonałym opanowaniu warsztatu badawczego i zdolności kierowania zespołem.

2. Ocena rozprawy habilitacyjnej

Wyniki badań stanowiące podstawę rozprawy habilitacyjnej pt. „Rozpuszczalność i właściwości fizykochemiczne substancji leczniczych” zostały przedstawione w dwunastu tematycznie spójnych publikacjach wymienionych poniżej. Ponieważ większość tych prac stanowi również dorobek współautorów, do dokumentacji dołączone zostały odpowiednie ich oświadczenia.

Po ich lekturze, stwierdzam, że dr inż. Aneta Pobudkowska-Mirecka spełniała wiodącą rolę w formułowaniu ich tematyki i celów, doborze metod badawczych, zaangażowaniu w wykonanie eksperymentów, opracowaniu i interpretacji wyników, i redagowaniu prac do druku. Sumaryczna wartość IF prac wchodzących w skład rozprawy habilitacyjnej wynosi – 35,327.

1. U. Domańska, A. Pobudkowska, A. Pelczarska, P. Gierycz, *pK_a and solubility of Drugs in Water, Ethanol and l-Octanol*, Journal of Physical Chemistry B, 2009, 113, 8941-8947.
2. U. Domańska, A. Pobudkowska, A. Pelczarska, M. Winiarska-Tusznio, P. Gierycz, *Solubility and pK_a of Selected Pharmaceuticals in Water, Ethanol and l-Octanol*, Journal of Chemical Thermodynamics, 2010, 42, 1465-1472.
3. U. Domańska, A. Pobudkowska, A. Pelczarska, Ł. Żukowski, *Modeling, Solubility and pK_a of Five Sparingly Soluble Drugs*, International Journal of Pharmaceutics, 2011, 403, 115-122.
4. U. Domańska, A. Pobudkowska, A. Pelczarska, *Solubility of Sparingly Soluble Drug Derivatives of Anthranilic Acid*, Journal of Physical Chemistry B, 2011, 115, 2547-2554.

5. U. Domańska, A. Pelczarska, A. Pobudkowska, *Solubility and pK_a Determination of Six Structurally Related Phenothiazines*, International Journal of Pharmaceutics, 2011, 421, 135- 144.
6. A. Pobudkowska, U. Domańska, J.A. Kryska, *The Physicochemical Properties and Solubility of Pharmaceuticals - Methyl Xanthenes*, Journal of Chemical Thermodynamics, 2014, 79, 41-48.
7. A. Pobudkowska, U. Domańska, B.A. Jurkowska, K. Dymczuk, *Solubility of Pharmaceuticals in Water and Alcohols*, Fluid Phase Equilibria, 2015, 392, 56-64.
8. A. Pobudkowska, B.A. Jurkowska, M.A. Wiatrowski, *Study of Phase Equilibria and the Physicochemical Properties of Selected Pharmaceuticals*, Fluid Phase Equilibria, 2015, 406, 209-216.
9. A. Pobudkowska, A. Szablowska, K. Nosol, *Physicochemical Properties and Solubilities of Drug's Hydrochlorides in Water and Alcohols*, International Journal of Pharma Research & Review, 2016, 5, 19-32.
10. A. Pobudkowska, U. Domańska, *Study of pH-Dependent Drugs Solubility in Water*, Chemical Industry & Chemical Engineering Quaterly, 2014, 20, 115-126.
11. A. Pobudkowska, C. Rafols, X. Subirats, E. Bosch, A. Avdeef, *Phenothiazines Solution Complexity – Determination of pK_a and Solubility pH Profiles Exhibiting Submicellar Aggregation at 25 and 37 °C*, European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016, 93, 163-176.
12. U. Domańska, A. Pobudkowska, A. Pelczarska, *Effect of 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin on Solubility of Sparingly Soluble Drug Derivatives of Anthranilic Acid*, International Journal of Molecular Sciences, 2011, 12, 2383-2394.

Od zarania dziejów, nawet jeszcze przed początkiem cywilizacji, nasi przodkowie poszukiwali w swoim otoczeniu środków łagodzących cierpienie i leczących choroby. Były to instynktowne poszukiwania ratunku w postaci przykładania i spożywania owoców i innych części roślin, fragmentów ciał zwierząt a także minerałów. Przez wieki metodą prób i błędów gromadziło się doświadczenie, a wiedzę o leczeniu przekazywano z pokolenia na pokolenie. Dopiero w czasach nowożytnych okazało się, że czynnikiem leczącym nie są same rośliny czy tkanki zwierzęce lub skały, lecz pewne specyficzne substancje w nich zawarte. Ich wyizolowanie prowadziło do otrzymania lekarstwa w dzisiejszym znaczeniu, tj. „produktu leczniczego” jak to określa Habilitantka w swej pracy. Poznanie struktury chemicznej takiego leku stanowi podstawę do opracowania syntetycznej produkcji wielu nowych substancji aktywnych biologicznie

niewystępujących w przyrodzie. Każda substancja czynna posiada swe indywidualne cechy fizykochemiczne, które mają znaczący wpływ na opracowanie sposobu podawania leku oraz na dobór substancji pomocniczych wchodzących w skład gotowego farmaceutyku, skierowanego do dystrybucji. Dlatego po zbadaniu mechanizmu działania terapeutycznego nowej substancji, najważniejszą czynnością jest zbadanie jej właściwości fizykochemicznych.

Habilitantka wybrała do swych badań 38 substancji aktywnych biologicznie charakteryzujących się tym, że ich cząsteczki zawierają w swej strukturze chemicznej przynajmniej jeden pierścień aromatyczny i dobranych tak, aby obejmowały szerokie spektrum działań farmakologicznych (wg systematyki Zejca):

1. Substancje działające na ośrodkowy układ nerwowy
 - a) psychotropowe (chlorowoderek promazyny, chlorowoderek chlorpromazyny, chlorowoderek tryflupromazyny, chlorowoderek tryfluperazyny, tiorydazyna, flufenazyna, perfenazyna, pentoksyfilina).
 - b) o działaniu analeptycznym (teofilina, hydroksyteofilina, teobromina, lobelina, aminofilina).
 - c) stosowane w leczeniu choroby Parkinsona (atropina).
 - d) przeciwgorączkowe, przeciwbólowe, przeciwzapalne (ibuprofen, flurbiprofen, kwas meklofenamowy, kwas mefenamowy, kwas flufenamowy, kwas niflumowy, diklofenak, fenbufen, nimesulid, indometacyna, fenylobutazon, pargilina).
2. Działające na obwodowy układ nerwowy (nadolol, atenolol, izoprenalina, metaraminol, synefryna, metoksyfenamina, oktopamina).
3. Przeciwhistaminowe (cimetidina).
4. Moczopędne (triamteren).
5. Hormony (estron).
6. Działające na drobnoustroje chorobotwórcze (bifonazol, nitrofurantoina).

Prace przeprowadzone przez Habilitantkę miały złożony cel:

1. Pomiar podstawowych wielkości fizykochemicznych charakteryzujących badaną substancję aktywną (temperatura i entalpia topnienia, temperatura i ciepło przemiany polimorficznej w stanie stałym, w tym pojawienia się szkła).
2. Wyznaczenie rozpuszczalności substancji leczniczych na podstawie skonstruowanych eksperymentalnie wykresów równowag fazowych układów dwuskładnikowych ciało stałe – rozpuszczalnik.

3. Wyznaczenie stałych kwasowości wybranych substancji leczniczych.
4. Zbadanie zależności rozpuszczalności formy niezjonizowanej substancji od pH.
5. Zbadanie możliwości poprawy rozpuszczalności w wodzie, substancji trudno rozpuszczalnych, z zastosowaniem czynników kompleksujących.

Pomiary wielkości fizykochemicznych wymienionych w p. 1. przeprowadzono metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC), gdyż jest to metoda dokładna, oszczędna i całkowicie zautomatyzowana. Okazało się, że wszystkie badane związki chemiczne posiadają bardzo wysokie temperatury topnienia (od 348 K do 602 K), a wartości ich entalpii topnienia znacznie się różnią między sobą (od 18 do 100 kJ·mol⁻¹). Przemianę polimorficzną wykryto tylko u dwóch substancji, a zjawisko pojawienia się szkła zaobserwowano u 19 z nich.

Badania rozpuszczalności 38 substancji wybranych przez Habilitantkę, stanowią największą, a równocześnie najtrudniejszą i najbardziej pracochłonną część programu badawczego pracy habilitacyjnej. Obejmowały one rozpuszczalność tych substancji w wodzie, etanolu i 1-oktanolu. Wodę wybrano ze względu na jej wysoką zawartość w komórkach organizmu, etanol jest istotnym medium w transporcie substancji leczniczych do płynów ustrojowych, a 1-oktanol stanowi modelowy lipid (lipidy są podstawowym budulcem błony komórkowej).

Podane w literaturze wartości rozpuszczalności leków ograniczają się prawie wyłącznie do środowiska wodnego w jednej tylko temperaturze (25 °C lub 37 °C). Pani dr inż. Pobudkowska-Mirecka podjęła się wyznaczenia zależności rozpuszczalności w wymienionych rozpuszczalnikach od temperatury, w szerokim przedziale temperatur. Zbadanie takiej zależności dla jednej substancji w jednym rozpuszczalniku to w istocie jest wyznaczenie wykresu równowag fazowych ciało stałe – ciecz, czyli wyznaczenie krzywej likwidusa w zakresie przynajmniej niskich stężeń. Autorka recenzowanej pracy zbadła łącznie 107 takich układów.

W przypadku substancji o rozpuszczalności powyżej 0,01 % mol zastosowano metodę wizualno-politermiczną (z grupy dynamicznych) polegającą na pomiarze temperatury, w której zanika ostatni kryształek substancji rozpuszczanej. Metoda ta zawodzi jednak w przypadku substancji trudno rozpuszczalnej i wtedy zastosowano metodę statyczną, polegającą na wyznaczeniu stężenia substancji w jej roztworze nasyconym, metodą spektrofotometryczną UV-VIS.

Niska rozpuszczalność większości substancji badanych była również przyczyną trudności w wyznaczaniu ich stałych kwasowości (pK_a). Z tego powodu Habilitantka zastosowała metodę spektrofotometryczną (Batesa – Schwarzenbacha), zamiast powszechnie stosowanej metody potencjometrycznej dającej w tym przypadku wyniki mało dokładne. Tak wyznaczono wartości

pK_a dla 26 substancji. Dla pozostałych trzeba było zastosować specjalnie zaprojektowany analizator oparty na kombinacji metody potencjometrycznej i spektrofotometrycznej, ze względu na wysoką aktywność powierzchniową oraz wytrącanie się osadów z roztworów o wyższych pH.

Ważną częścią pracy habilitacyjnej Pani dr inż. Anety Pobudkowskiej-Mireckiej było zbadanie rozpuszczalności substancji leczniczych w roztworach wodnych w zależności od pH. Chodziło bowiem o określenie w którym odcinku przewodu pokarmowego następuje rozpuszczenie substancji i tym samym – jej wchłanianie. W oznaczeniach substancji w roztworach posłużono się metodą wysokosprawnej chromatografii ciekowej (HPLC). Znając wartości pK_a , zależność rozpuszczalności od pH skorelowano przy pomocy równania Hendersona – Hasselbacha.

Recenzowana praca nie byłaby kompletna, gdyby jej Autorka nie podjęła prób podwyższenia rozpuszczalności w wodzie, a tym samym – zwiększenia przyswajalności badanych substancji leczniczych, które w większości są trudno rozpuszczalne. W tym celu zastosowała znany i powszechnie stosowany sposób zamykania cząsteczek leku we wnętrzu cząsteczek cyklodekstryn jako substancji stabilizujących i zwiększających rozpuszczalność. Wpływ cyklodekstryn na rozpuszczalność zbadła na przykładzie kwasu flufenamowego, kwasu mefenamowego i kwasu niflumowego w zależności od temperatury i pH roztworu. Wyznaczyła standardowe wartości molowych funkcji termodynamicznych tworzenia kompleksów lek-cyklodekstryna: entalpii (ΔH°), entalpii swobodnej (ΔG°) i entropii (ΔS°), które racjonalnie zinterpretowała.

Z obowiązku recenzenta pragnę podkreślić duże bogactwo wyników uzyskanych przez Habilitantkę w wyniku wręcz benedyktyńskiej cierpliwej pracy, tj. pomiarów prowadzonych różnymi metodami w różnych temperaturach i w różnym czasie ich trwania. Dzięki temu wypełniła liczne luki w literaturze na temat podstawowych właściwości wybranych substancji leczniczych.

Reasumując, badania przedstawione w rozprawie habilitacyjnej oceniam bardzo wysoko. Podjęta tematyka rozprawy jest wynikiem twórczej inwencji Habilitantki oraz podkreśla wysokie kompetencje naukowe. Wnosi ona szereg oryginalnych i wyróżniających się danych oraz inspirowanie potrzebę rozszerzenia badań na nowe substancje czynne biologicznie. Większość uzyskanych wyników spełnia kryterium użyteczności praktycznej i stanowi pierwsze doniesienie literaturowe na ten temat. Na szczególne podkreślenie zasługuje bezsporny fakt wysokich umiejętności Habilitantki w rozwiązywaniu problemów badawczych, zwłaszcza wymagających stosowania szerokiego spektrum metod i technik pomiarowych.

3. Ocena dorobku naukowego

Dr inż. Aneta Pobudkowska-Mirecka jest autorem lub współautorem 60 publikacji, w tym 28 oryginalnych prac twórczych (po uzyskaniu stopnia doktora - 24) opublikowanych w czasopiśmie międzynarodowych oraz 32 komunikatów naukowych prezentowanych na zjazdach i konferencjach międzynarodowych (20) oraz krajowych (12). W 6 opublikowanych pracach twórczych jest pierwszym autorem, co informuje o wiodącej roli w przygotowaniu tych publikacji do druku. Zwraca również uwagę fakt, że spośród 32 komunikatów, po doktoracie zostało opublikowanych - 25. Z porównania liczby publikacji przed i po doktoracie, widać bardzo duży, skokowy wzrost aktywności Habilitantki w okresie po uzyskaniu stopnia naukowego doktora nauk chemicznych. Według bazy Web of Science, stanowiącej aktualnie istotny element w ocenie dorobku naukowego, cytawalność prac dr Pobudkowskiej-Mireckiej wynosi 851 (bez autocytowań - 669), zaś indeks Hirscha - 14. Sumaryczny IF osiągnął imponującą wartość 77,658. Przedstawiony dorobek jest więc obszerny i bardzo bogaty.

Odrębną część aktywności naukowej Habilitantki stanowi udział w czterech grantach, w tym: 1 - NCN, 2 - MNiSW, 1 - rektorski Chem. Koła Naukowego, z których, w trzech była wykonawcą, a w czwartym - kierownikiem.

Pani dr inż. Aneta Pobudkowska-Mirecka swoją działalność naukową, poczynając od chwili zatrudnienia w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej w 2001r., ukierunkowała na badania, mające na celu opracowanie nowoczesnych metod syntezy cieczy jonowych i prekursorów cieczy jonowych, a także wyznaczenie podstawowych parametrów fizykochemicznych otrzymanych substancji oraz wykresów równowag fazowych niektórych dwuskładnikowych układów skondensowanych, gdzie jednym ze składników jest otrzymana ciecz jonowa. Uważała bowiem, że wyniki takich badań mogą być przydatne w rozwoju ochrony środowiska naturalnego. Burzliwy rozwój cywilizacji na Ziemi pociąga za sobą degradację środowiska poprzez niekontrolowane zakłócanie równowagi w jej ekosferze, w czym chemia ma swój znaczący udział. Dlatego rehabilitację naszej cywilizacji w tym zakresie, należało zacząć od chemii. Istnieje już nowy dział chemii zwany „zieloną chemią”, której podstawowym zadaniem jest minimalizacja zagrożeń już istniejących i zapobieganie przyszłym. Ma to być realizowane, w pierwszej kolejności na drodze rozwoju metod tzw. czystej albo idealnej syntezy z udziałem cieczy jonowych jako przyjaznych dla środowiska rozpuszczalników, katalizatorów i mediów reakcji.

W późniejszym okresie (od roku 2009), wykorzystując wiedzę i doświadczenie w stosowaniu różnych technik pomiarowych, Habilitantka rozszerzyła swoją działalność naukowo - badawczą na substancje aktywne o właściwościach leczniczych. Tym samym wzbogaciła swój dorobek o dane

zaspokajające potrzebę wiedzy w tej dziedzinie, ale przede wszystkim o informacje ważne dla instytucji projektujących leki i ich formulacje. Owocem osiągnięcia naukowego jest uporządkowanie stanu wiedzy w tej dziedzinie dla 38 substancji, a uzyskane wyniki weszły na trwałe do literatury przedmiotu.

Warto jeszcze zauważyć, że dr A. Pobudkowska-Mirecka była poproszona przez redakcje czasopism indeksowanych w Journal Citation Reports o dokonanie recenzji 26 manuskryptów złożonych do opublikowania w tych czasopismach. Świadczy to o Jej popularności jako znawcy zagadnień poruszanych w przedłożonych pracach.

4. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Działalność dr inż. Anety Pobudkowskiej-Mireckiej w omawianych obszarach pracy nauczyciela akademickiego zasługuje na uznanie ze względu na jej różnorodność.

W zakresie dydaktyki Habilitatntka jest dobrze przygotowanym nauczycielem ze względu na umiejętności przekazywania wiedzy na różnych jej poziomach. Złożony charakter pracy dydaktycznej przejawia się prowadzeniem zajęć ze studentami różnych lat i kierunków studiów. Prowadziła bowiem ćwiczenia laboratoryjne z: fizykochemicznych podstaw procesów biotechnologicznych, termodynamiki, chemii fizycznej i chemii nieorganicznej, a także wykłady z fizykochemii leków, dla studentów Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej na kierunkach Biotechnologia i Technologia Chemiczna. Pod Jej kierunkiem, w Zakładzie Chemii Fizycznej, wykonano 8 prac magisterskich i 9 prac inżynierskich.

W sferze działalności organizacyjnej posiada także niemały dorobek. Sprawność organizacyjna i solidność znalazły potwierdzenie w powołaniu dr Pobudkowskiej-Mireckiej na członka komitetów organizacyjnych trzech konferencji zagranicznych i krajowych o charakterze międzynarodowym: Thermodynamics Polish-French Days (2003), ESAT (2005) i International Conference on Chemical Thermodynamics (2008).

Na rzecz swej macierzystej Uczelni, Politechniki Warszawskiej pełniła liczne funkcje (na Wydziale Chemicznym) jako członek wielu komisji: Dydaktycznej, Rekrutacyjnej, Do spraw Programów Międzynarodowych, Jakości Kształcenia, Naukowej I Ogólnopolskiej Komisji Młodych Naukowców „Azymut 2015”. Była administratorem Katalogu Przedmiotów i Kart Przedmiotów Politechniki a także sekretarzem wyborczego kolegium elektorów w wyborach do Senatu PW.

5. Wniosek końcowy

Oceniając całokształt dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego, stwierdzam, że dr inż. Aneta Pobudkowska-Mirecka jest doświadczonym pracownikiem naukowym, dobrze przygotowanym do samodzielnego prowadzenia prac badawczych. Potwierdzeniem Jej umiejętności samodzielnego organizowania i prowadzenia badań jest interesująca rozprawa habilitacyjna pt. „Rozpuszczalność i właściwości fizykochemiczne substancji leczniczych”, której wnioski mają wartość poznawczą i praktyczną. W sposób twórczy przyczyniają się do rozwoju nauk chemicznych w dyscyplinie chemia, a ponadto – nauk farmaceutycznych.

Wyrażam głębokie przekonanie, że dr inż. Aneta Pobudkowska-Mirecka spełnia wymagania kwalifikacyjne stawiane kandydatom na stopień doktora habilitowanego zgodnie z warunkami określonymi w Ustawie z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Z 2003 roku, nr 65, poz. 595 ze zm.) w brzmieniu nadanym ustawą z dnia 18 marca 2011 roku (Dz. U. nr 84, poz. 455) oraz w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego (Dz. U. nr 196, poz. 1165)



Wrocław, 24 lipca 2017 r.