



Prof. dr hab. n. farm. Janusz Kasperczyk

Sosnowiec, 13.05.2016

Katedra i Zakład Biofarmacji

Śląski Uniwersytet Medyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Ocena

merytoryczna i metodologiczna osiągnięć naukowych monotematycznego cyklu 14 publikacji pod wspólnym tytułem „*Synteza, badania strukturalne, fizykochemiczne i biologiczne oraz możliwości aplikacyjne liniowych i rozgałęzionych poliesterów zawierających substancje naturalne i ich analogi w makrocząsteczce*” oraz całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. chem. Ewy Olędzkiej w związku z ubieganiem się o uzyskanie stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

Charakterystyka ogólna

Dr n. chem. Ewa Olędzka ukończyła studia dzienne na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej w roku 2000 i uzyskała tytuł zawodowy magistra inżyniera technologii chemicznej na podstawie pracy magisterskiej „Badanie reakcji niklocenu ze związkami litoorganicznymi w obecności bis(trimetylosililo)acetyleny” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Stanisława Pasynkiewicza. Również pod kierunkiem Pana Profesora Pasynkiewicza na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej realizowała swoją pracę doktorską „Katalizatory niklocenowe w reakcjach oligomeryzacji i polimeryzacji acetylenów”. W roku 2004 uzyskała stopień doktora nauk chemicznych w zakresie chemii i zatrudniona została w Instytucie Inżynierii Materiałów Polimerowych i Barwników w Piastowie na stanowisku adiunkta. Od 2005 roku jest zatrudniona na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej i Analitycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej. W latach 2007-2009 odbyła półtoraroczny naukowy staż podoktorski w Kanadzie w Edmonton na Uniwersytecie Alberta w Department of Agriculture Food and Nutritional Science. W 2012 roku była słuchaczką studiów podyplomowych „Biomateriały – materiały dla medycyny na Wydziale Inżynierii Materiałowej i Ceramiki Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie.

Ocena osiągnięć naukowych monotematycznego cyklu publikacji pod wspólnym tytułem „Synteza, badania strukturalne, fizykochemiczne i biologiczne oraz możliwości aplikacyjne liniowych i rozgałęzionych poliestrów zawierających substancje naturalne i ich analogi w makrocząsteczce”

Osiągnięcie dotyczy badań nad syntezą i strukturą polimerowych nośników substancji leczniczych, biodegradowalnych poliestrów zawierających w makrocząsteczce substancje pochodzenia naturalnego lub analogi syntetyczne wybranych leków adrenolitycznego, przeciwzapalnego, przeciwnowotworowego i antybiotyku. Bardzo pomocne w realizacji tych badań były zdobyte doświadczenia na początku swojej kariery naukowej oraz odbyty staż podoktorski w renomowanym zagranicznym ośrodku naukowym.

W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny rozwój systemów kontrolowanego uwalniania substancji leczniczych (CDDS) wykorzystujących biokompatybilne materiały polimerowe jako nośniki substancji leczniczej w celu poprawy właściwości farmakokinetycznych i biodystrybucji. Popularnymi materiałami polimerowymi do formulacji leków są obecnie poliestry alifatyczne na bazie glikolidu, laktydu i ϵ -kaprolaktonu oraz ich kopolimery również z cyklicznymi węglanami. Produkty lecznicze obecne na rynku to głównie systemy o przedłużonym uwalnianiu, w których substancja lecznicza jest w postaci wolnej, nie związanej z łańcuchem polimerowym nośnika. Inne możliwości sterowania farmakokinetyką i dystrybucją substancji leczniczej stwarza utworzenie konjugatów cząsteczki substancji leczniczej z łańcuchem polimerowym. I tym zagadnieniom poświęcony jest zbiór publikacji habilitantki.

Habilitantka udokumentowała osiągnięcie naukowe cyklem 14 publikacji, lecz w zasadzie na osiągnięcie składa się 12 prac oryginalnych, gdyż w zestawie są jedna praca przeglądowa i jeden rozdział w książce, które przedstawiają zagadnienia ogólne i nie wnoszą nowych treści do osiągnięcia naukowego. Pani dr Olędzka jest pierwszym autorem wszystkich 12 oryginalnych publikacji i autorem korespondencyjnym dziewięciu. 1 publikacja jest monoautorska. Analiza oświadczeń współautorów prac dowodzi, że we wszystkich pracach do habilitantki należy koncepcja pracy, sformułowanie celu i hipotez badawczych, zaplanowanie prac doświadczalnych, przygotowanie manuskryptu, a w większości publikacji wykonanie prac doświadczalnych i analiza wyników badań i ich interpretacja.

W zasadzie osiągnięcie naukowe dr Ewy Olędzkiej dotyczy badań nad otrzymywaniem liniowych i rozgałęzionych poliestrów i kopoliestrów alifatycznych w reakcji ROP w obecności

substancji pochodzenia naturalnego: L-argininy, L-cytruliny, kreatyny, genisteiny, beta escyny, pochodnej kwasu oleinowego i oligomeru syntetycznego 6-argininy oraz nad otrzymaniem konjugatów leków adrenolitycznych, ibuprofenu i ampicyliny z łańcuchami liniowymi i rozgałęzionymi poli i kopoliestrów alifatycznych w tym funkcjonalizowanego polikaprolaktonu, gdzie użyto kwasu tłuszczowego jako inicjatora polimeryzacji. W sumie tej tematyki dotyczy 10 prac. Od tego nurtu odbiegają dwa zagadnienia. Pierwsze dotyczące wpływu mikrostruktury polilaktydu na proces uwalnianie leku przeciwnowotworowego kamptotecyny z formy skonjugowanej z nośnikiem polimerowym oraz drugie dotyczące syntezy i charakterystyki matrycy polimerowej zawierającej rdzeń dendrymeryczny peptydowy funkcjonalizowany oligomerem argininy i kopolimerem amfifilowym na bazie polihydroksymaślanu. Wszystkie przeprowadzone syntezy i otrzymane produkty są dobrze udokumentowane poprzez zastosowanie w analizie nowoczesnych metod instrumentalnych.

Niewątpliwym osiągnięciem w/w badań jest stwierdzenie efektywności inicjowania polimeryzacji ROP cyklicznych estrów przez szereg związków pochodzenia naturalnego (L-arginina, L-cytrulina, genisteina, kreatyna, beta-escyna) prowadzącej do otrzymywania łańcuchów polimerowych o masach molowych rzędu kilku tysięcy z przyłączoną cząsteczką związku naturalnego na końcu łańcucha. Otrzymany w ten sposób materiał polimerowy może być użyty jako nośnik substancji leczniczych, a sam materiał nie będzie posiadał śladów metali ciężkich od inicjatorów, które są powszechnie używane w syntezie poli i kopoliestrów alifatycznych w reakcjach ROP. Ponadto obecność w materiale cząsteczki naturalnej oprócz zwiększenia biokompatybilności układu może odpowiednio zmienić jego własności termiczne jak i morfologię. Istotne jest również otrzymanie liniowych i rozgałęzionych matryc poliesterowych w reakcjach inicjowanych kreatyną i syntetycznym oligomerem 6-argininy, gdyż otwiera to drogę do otrzymywania konjugatów makrocząsteczek. Interesujące są rezultaty badań polimeryzacji butyrolaktonu inicjowanej PEG prowadzące do otrzymania biopolimeru amfifilowego, który to może być użyty w terapii celowanej. Prace dotyczących konjugatów leku przeciwzapalnego i antybiotyku z degradowalnym, poliesterowym łańcuchem polimerowym doprowadziły do uzyskania kontrolowanego uwalniania substancji aktywnych z poprawą ich rozpuszczalności w wodzie. Zostały również zsyntezowane i scharakteryzowane konjugaty leków adrenolitycznych, a analiza kinetyki uwalniania substancji aktywnych z tych konjugatów wykazała ścisłą zależność między szybkością uwalniania a własnościami fizykochemicznymi matryc polimerowych przy wyeliminowaniu wyrzutu leku (burst effect).

Interesujące jest również potwierdzenie wpływu mikrostruktury łańcuchów polimerowych na kinetykę uwalniania substancji przeciwnowotworowej z konjugatów polikwasu mlekowego z kamptotecyną.

Wszystkie przeprowadzone syntezy i otrzymane produkty są dobrze udokumentowane poprzez zastosowanie w analizie nowoczesnych metod instrumentalnych. Struktura otrzymanych materiałów polimerowych została potwierdzona. Potwierdzenie struktury otrzymanych konjugatów nie jest tak proste, gdyż widma rezonansu magnetycznego dla mieszanin leku z matrycą polimerową i konjugatów są niemal identyczne i mogą się różnić jedynie obecnością linii rezonansowych od ugrupowania łącznikowego w widmach konjugatów, a intensywność tych linii jest porównywalna z intensywnością grup końcowych, które przy wyższych masach molowych nośnika polimerowego są nie widoczne. Ale pośrednio zmiana kinetyki uwalniania substancji leczniczej może potwierdzać powstanie konjugatów.

Wszystkie wyżej przytoczone osiągnięcia naukowe zawarła habilitantka w 12 oryginalnych pracach doświadczalnych opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej w *Journal of Applied Polymer Science; Polymer International; Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition; Macromolecular Research; Polymer Bulletin; Molecules; Macromolecular Chemistry and Physics; Polymers; Journal of Macromolecular Science* z IF w zakresie 0.8- 3,6. Sumaryczny IF prac wchodzących w skład osiągnięcia zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego wynosi 25,6.

Wszystkie badania przeprowadzone przez dr Ewę Oledzką są dobrze udokumentowane wnikliwą analizą wyników doświadczalnych, które uzyskała wykorzystując nowoczesne metody instrumentalne i poparte wysoką wiedzą habilitantki. Jedynie tytuł osiągnięcia moim zdaniem jest zbyt ogólny. Można było lepiej sprecyzować czego dotyczy osiągnięcie naukowe definiując dokładniej objekty badań, którym są poliestry alifatyczne biodegradowalne w odróżnieniu od aromatycznych, stabilnych i gdzie są możliwości aplikacyjne czyli w medycynie i farmacji. Oczywiście wątpliwości rozwiewają studia cyklu publikacji składających się na osiągnięcie naukowe.

Ocena działalności naukowej i dorobku naukowego

Całkowity dorobek naukowy dr n. chem. Ewy Oledzkiej to 4 prace przed uzyskaniem stopnia doktora nauk chemicznych z sumarycznym IF 5,79 i 24 publikacje w czasopismach z listy filadelfijskiej po uzyskaniu stopnia doktora o sumarycznym IF 52,40. Ponadto

opublikowała 5 prac poglądowych w czasopismach z IF (IF= 6,61) i 5 prac w czasopismach spoza listy. Wszystkie prace w dobrych czasopismach polimerowych oraz materiałowych, w których publikowane są prace dotyczące zagadnień medycznych i farmaceutycznych. Liczba cytowań wg bazy Web of Science bez autocytowań 127, Indeks Hirscha 7. Liczba cytowań i indeks Hirscha niezbyt duże, lecz należy zauważyć, że 22 oryginalne prace to publikacje po 2011 roku dlatego należy spodziewać się w najbliższych latach wzrostu cytowań tych prac i tym samym wzrostu współczynnika Hirscha. Wyniki badań były prezentowane na 11 konferencjach międzynarodowych i 13 krajowych w formie komunikatów i posterów i opublikowane w postaci 24 streszczeń w materiałach konferencyjnych.

Przed uzyskaniem stopnia doktora habilitantka w Zakładzie Katalizy Homogennej i Chemii Metaloorganicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej badała reakcje niklocenu ze związkami litoorganicznymi i otrzymane produkty metaloorganiczne zastosowała do katalizy reakcji polimeryzacji alkinów. Wyniki prac umożliwiły zaproponowanie mechanizmu polimeryzacji i oligomeryzacji alkinów i zostały opublikowane w 4 artykułach w czasopismach z IF.

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk chemicznych pracując na stanowisku adiunkta w Instytucie Materiałów Polimerowych i Barwników dr Olędzka zajęła się badaniem procesu pirolizy zużytych wyrobów polimerowych i możliwością wytwarzania z nich półproduktów dla przemysłu paliwowego. Efektem tych prac były 3 publikacje w tym jedna z IF.

W 2005 roku przeniosła się do Katedry i Zakładu Chemii Nieorganicznej i Analitycznej WFzOML WUM, gdzie została wprowadzona w badania nad biodegradowalnymi poliestrami alifatycznymi i zastosowaniem naturalnych aminokwasów w polimeryzacji laktonów. Ta tematyka oraz staż podoktorski na Uniwersytecie Alberta w Edmonton w Kanadzie, umożliwiły zapoznanie się z nowymi technikami badawczymi, wpłynęły na rozwinięcie badań, które złożyły się na osiągnięcie naukowe w postępowaniu habilitacyjnym. Poza badaniami składającymi na osiągnięcie naukowe, Pani dr Olędzka zajmowała się przeciwbakteryjnymi poliuretanami, alifatycznymi poliamidouretanami jako nośniki 5-fluorouracylu, elastomerami poliuretanowymi do zastosowań biomedycznych oraz konjugatami peptydów przeciwbakteryjnych. Efektem tych prac było współautorstwo w 5 publikacjach z IF. Od roku 2012 brała również udział w pracach dotyczących kompozytów polimerowo-apatytowych zawierających selen i bifosfoniany w projekcie badawczym finansowanym przez NCN. Rezultaty tych badań opublikowano w 4 artykułach w czasopismach z IF. Jak widać działalność naukowa Pani dr Olędzkiej po doktoracie była

bardzo intensywna i nie była zawężona jedynie do badań ujętych w osiągnięciu naukowym. Należy również podkreślić, że ma wizję dalszych badań po uzyskaniu stopnia doktora habilitowanego, którą zwięźle przedstawiła w swoim autoreferacie.

Sumując dorobek naukowy dr Ewy Olędzkiej spoza cyklu habilitacyjnego można jednoznacznie stwierdzić, że jest imponujący i składa się z 21 artykułów w tym 16 w czasopiśmie znajdujących się w bazie Journal Citation Reports. Sumaryczny IF wszystkich prac po doktoracie to 59,4.

Ponadto Pani dr Ewa Olęcka może się pochwalić współpracą z kilkoma ośrodkami naukowymi w kraju m.in. Uniwersytetem Medycznym w Gdańsku, Centrum Nowych Technologii Uniwersytetu Warszawskiego, Politechniką Warszawską.

Była wykonawcą w 2 projektach naukowych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki i MNiSW oraz w ramach badań statutowych WUM kierownikiem 2 projektów oraz głównym wykonawcą jednego. Była opiekunem naukowym 4 tzw. mini grantów studenckich w ramach grantów dziekańskich. Była recenzentem 13 prac naukowych dla czasopism z listy filadelfijskiej m.in. dla Journal of Applied Polymer Science, International Journal of Pharmaceutics, International Journal of Nanomedicine.

Za działalność naukową dr Ewa Olędzka została uhonorowana nagrodą Ministra Zdrowia. RP oraz 4- krotnie zespołową nagrodą J.M. Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Działalność dydaktyczna Pani dr Olędzkiej na WFzOML WUM to prowadzenie zajęć laboratoryjnych i seminaryjnych z chemii analitycznej jakościowej i instrumentalnej. Ponadto opiekuje się studentami w kole naukowym. Była opiekunem 12 prac magisterskich, które zdobyły nagrody w konkursach prac magisterskich. Poza Warszawskim Uniwersytetem Medycznym Pani dr Olędzka prowadziła również dydaktykę w ramach Studium Doktoranckiego na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej, zajęcia laboratoryjne i seminaryjne z chemii analitycznej jakościowej oraz zajęcia laboratoryjne z chemii metaloorganicznej. Była również opiekunem prac magisterskich w Zakładzie Katalizy Homogennej i Chemii Metaloorganicznej. W latach 2004-2014 pracowała w Centrum Kształcenia ustawicznego „Pitagoras” prowadząc zajęcia z bloku matematyczno-przyrodniczego. Była dwukrotnie promotorem pomocniczym w przewodach doktorskich prowadzonych na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM.

Jest członkiem towarzystw naukowych: Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego oraz Polskiego Stowarzyszenia Biomateriałów.

Podsumowanie

Przedstawiona powyżej ocena całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego oraz ocena osiągnięć naukowych monotematycznego cyklu publikacji pod wspólnym tytułem „*Synteza, badania strukturalne, fizykochemiczne i biologiczne oraz możliwości aplikacyjne liniowych i rozgałęzionych poliestrów zawierających substancje naturalne i ich analogi w makrocząsteczce*” dowodzi, że Pani dr Ewa Olędzka dokonała szeregu istotnych odkryć w zakresie badań nad syntezą i strukturą polimerowych biodegradowalnych nośników substancji leczniczych, zawierających w formie skonjugowanej z makrocząsteczką substancje pochodzenia naturalnego lub analogi syntetyczne wybranych substancji leczniczych. Dobrze udokumentowane rezultaty nowatorskich badań podstawowych zaprezentowane w publikacjach jak i duże możliwości otrzymanych biodegradowalnych nośników substancji leczniczej do zastosowań w terapii celowanej oraz w systemach długoterminowego kontrolowanego uwalniania substancji leczniczych wpłyną niewątpliwie na wzrost cytawalności publikacji habilitantki w najbliższych latach. Dr Ewa Olędzka jest już teraz rozpoznawalna w środowisku specjalistów zajmujących się polimerowymi nośnikami leków o czym świadczy recenzowanie oryginalnych prac badawczych dla uznanych czasopism z listy filadelfijskiej. Całokształt dokonań habilitantki dowodzi, że jest w pełni samodzielnym pracownikiem naukowym z dużą wiedzą i doświadczeniem potrafiącym sprecyzować problem badawczy i zaplanować eksperyment umożliwiający jego rozwiązanie. Godny podkreślenia jest nowatorski charakter jej badań.

Jednoznacznie mogę stwierdzić, że przedłożony do oceny dorobek naukowy jest samodzielny, oryginalny i stanowi znaczny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych. Dorobek naukowy Pani dr Ewy Olędzkiej został opublikowany w dobrych, recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, jest samodzielny, analiza cyklu publikacji przedłożonych do oceny wykazała oryginalność zaproponowanych rozwiązań. Biorąc pod uwagę całkowity dorobek naukowy habilitantki, na który składa się bardzo dobrze udokumentowane osiągnięcie naukowe będące przedmiotem rozprawy habilitacyjnej oraz szereg dobrych prac spoza cyklu publikacji osiągnięcia naukowego, stwierdzam, że dr Ewa Olędzka spełniła wszystkie wymogi merytoryczne i formalne stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk farmaceutycznych. Dlatego z całym

przekonaniem przedstawiam Komisji oraz Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o nadanie Pani dr Ewie Olędzkiej stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'H. King' or similar, written in a cursive style.