

Prof. dr. hab. n. farm. Krzysztof Walczyński
Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych
Katedra Chemii Medycznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Łódź ul. Muszyńskiego 1
Tel.: 42 6779196 lub 42 6779193
e-mail: krzysztof.walczynski@umed.lodz.pl

Łódź 2016 04 18

OCENA

całokształtu dorobku naukowego dr inż. Ewy Olędzkiej oraz jej rozprawy habilitacyjnej pt. „Synteza, badania strukturalne, fizykochemiczne i biologiczne oraz możliwości aplikacyjne liniowych i rozgałęzionych poliestrów zawierających substancje naturalne i ich syntetyczne analogi w makrocząsteczce”.

Ocenę opracowano na podstawie materiałów dostarczonych z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wraz pismem przewodnim L.dz. APF/5920/129-3/H/16 z dnia 21 03 2016.

Do wniosku z dnia 22 stycznia 2016 r. o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk farmaceutycznych, skierowanego przez Panią dr inż. Ewę Olędzką do Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów dołączono siedem załączników, przygotowanych zgodnie z §12.1 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z 30 października 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności o przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz. U. z 2015 r., poz. 1842).

Ocena dorobku naukowego

Z przedstawionych materiałów wynika, iż łączny dorobek publikacyjny dr inż. Ewy Olędzkiej obejmuje 39 pozycji, w tym 35 prac opublikowano po uzyskaniu stopnia naukowego doktora:

- 27 oryginalnych artykułów, z których 24 ukazało się w czasopismach zagranicznych z listy filadelfijskiej;
- 10 prac poglądowych (w tym 5 w czasopismach posiadających Impact Factor);
- 2 patenty oraz
- 1 rozdział w podręczniku
- 25 referatów i komunikatów wygłoszonych lub przedstawionych w trakcie krajowych i międzynarodowych sympozjów i konferencji naukowych;

W ujęciu parametrycznym, całkowity *Impact Factor* prac opublikowanych wynosi **64,809** w tym **59,015** po doktoracie, zaś liczba punktów MNiSW/KBN/ **878**, w tym **840** po doktoracie. Wartości liczbowe ww. parametrów po doktoracie są bardzo wysokie co wskazuje na rosnący poziom naukowy prowadzonych badań i w ślad za tym znaczny wzrost aktywności publikacyjnej dr inż. Ewy Olędzkiej.

1) Ocena działalności naukowo-badawczej przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

Doktor inż. nauk chemicznych Ewa Olędzka działalność naukową rozpoczęła już jako studentka chemii na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej, gdzie pod opieką prof. dr hab. inż. Stanisława Pasynkiewicza wykonała pracę magisterską p.t.: „*Badania reakcji niklocenu ze związkami litoorganicznymi w obecności bis(trimetylosililo)acetyleny*”, którą obroniła we wrześniu 2000 r.

Bezpośrednio po ukończeniu studiów magisterskich mgr inż. Olędzka podjęła studia doktoranckie na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej na kierunku chemia i technologia chemiczna. Prowadzone badania naukowe dotyczyły reakcji niklocenu ze związkami litoorganicznymi w obecności alkinów, a ich głównym celem było zaproponowanie mechanizmu przeprowadzonych reakcji na podstawie charakterystyki wyodrębnionych produktów. Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora Pani mgr inż. Ewa Olędzka była współautorem 4 prac oryginalnych, które ukazały się drukiem w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej (łączny IF=5,794). Wyniki badań przedstawione w tych artykułach pozwoliły na przygotowanie rozprawy doktorskiej pt. „*Katalizatory niklocenowe w reakcjach oligomeryzacji i polimeryzacji acetylenów*”, (promotor prof. dr hab. inż. Stanisław Pasynkiewicz), którą obroniła w październiku 2004 r. uzyskując tym samym stopień doktora nauk chemicznych na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej.

W latach 2004-2005, po obronie pracy doktorskiej podjęła pracę w Instytucie Materiałów Polimerowych i Barwników, Oddział Elastomerów i Technologii Gumy w Piastowie, gdzie została zatrudniona na stanowisku adiunkta. W tym okresie zajmowała się m.in. badaniem możliwości prowadzenia procesu pirolizy zużytych wyrobów polimerowych w celu wytwarzania z nich półproduktów dla przemysłu paliwowego, co zaowocowało trzema publikacjami (A5-A7).

2) Ocena działalności naukowo-badawczej po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Od października 2005 r. do chwili obecnej Habilitantka pracuje w Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na etacie adiunkta.

W latach 2007-2009, dr Olędzka zdobywała doświadczenia poza granicami kraju, poszerzając swoje kwalifikacje w Department of Agriculture Food and Nutritional Science, University of Alberta, pod kierunkiem prof. Suresha S. Narine. W trakcie tego stypendium dr inż. Olędzka prowadziła badania nad wykorzystaniem oleju rzepakowego do syntezy polimerów funkcjonalnych, które potencjalnie mogły znaleźć zastosowanie jako systemy dostarczające substancje lecznicze lub związki bioaktywne. Prace badawcze prowadzone w Zespole Prof. Narine pozwoliły Pani doktor zapoznać się z nowymi technikami pomiarowymi typu: analizy termogravimetrycznej, dyfraktometrii rentgenowskiej, mikroskopii polaryzacyjnej i skaningowej kolorymetrii, które okazały się bardzo przydatnym narzędziami w późniejszej działalności naukowej. Wymiernym efektem prowadzonych w Kanadzie badań były dwie publikacje (H-2 i H-3, które wchodzi w skład postępowania habilitacyjnego) opisujące właściwości katalityczne kwasów pochodzenia naturalnego jako katalizatorów

polimeryzacji z otwarciem pierścienia ϵ -kaprolaktamu w obecności pochodnej kwasu oleinowego.

Przechodząc do oceny merytorycznej dorobku naukowego po doktoracie należy zwrócić uwagę, iż po powrocie ze stypendium w Kanadzie w latach 2009-2015 dr inż. Ewa Olędzka zintensyfikowała swoją aktywność naukowo-badawczą. Znalazło to odzwierciedlenie w szeregu oryginalnych prac w renomowanych czasopismach takich, jak: *European Journal of Medicinal Chemistry* (1), *Molecules* (5), *Journal of Applied Polymer Science* (2), *International Journal of Molecular Sciences* (2), *Journal of Polymer Science. Part A. Polymer Chemistry* (1), *Journal of Biomaterials Science. Polymer Edition* (1), *Macromolecular Research* (1), *Polymer Bulletin* (1), *Journal of Molecular Science, Part A Pure and Applied Chemistry* (4), *Reactive & Functional Polymers* (1), *Macromolecular Chemistry and Physics* (1), *Materials Science and Engineering C – Materials for Biological Applications* (1), *Polymers* (1), *Polymer International* (1).

W ramach jednotematycznego cyklu prac pt: „*Synteza, badania strukturalne, fizykochemiczne i biologiczne oraz możliwości aplikacyjne liniowych i rozgałęzionych poliestrów zawierających substancje naturalne i ich syntetyczne analogi w makrocząsteczce*” stanowiących osiągnięcie naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego zawarto: 14 publikacji z lat 2007-2016 o łącznym współczynniku IF=25,084 oraz 362 punktach KBN/MNiSW, z których dwie prace H-1 i H-6 są pracami przeglądowymi. We wszystkich publikacjach Habilitantka jest pierwszym autorem.

Ponadto do dorobku naukowego należy zaliczyć 17 prezentacji w formie posterów na konferencjach naukowych w tym 6 międzynarodowych

Poszukiwanie nowych leków wiąże się nie tylko ze żmudnymi badaniami poszukiwania substancji biologicznie aktywnych o ściśle ukształtowanych profilach działania, które nie wykazują niepożądanych działań ubocznych i toksycznych, ale również z „magiczną podróżą” jaką muszą przejść z miejsca podania do miejsca działania. Problemy transportu związku biologicznie aktywnego próbuje się rozwiązać dwutorowo: poszukując związków o odpowiednio zmodyfikowanej strukturze (przy zachowaniu wysokiego poziomu aktywności i selektywności) czyli o bardziej wybiórczym działaniu albo stosując nośniki, które umożliwiają poprawę właściwości farmakokinetycznych i biodystrybucji „klasycznych” i nowych leków. Interesującą grupą nośników są niewątpliwie polimery naturalne i syntetyczne, które oprócz ww. zastosowania jako nośniki, znajdują zastosowanie w chirurgii rekonstrukcyjnej i naczyniowej. Dynamiczny rozwój badań nad poszukiwaniem biodegradowalnych związków wielkocząsteczkowych, może przyczynić się do postępu w leczeniu i w diagnostyce wielu chorób jak również w transplantologii.

Dlatego wybór tematyki badań dr E. Olędzkiej prowadzony w złożonym obszarze chemiczno-biologicznym uważam za aktualny, trafny i jak najbardziej uzasadniony.

W autoreferacie, opatrzonym krótkim wstępem, w celu ułatwienia oceny zebranych prac przedstawiono sześć obszarów badań składających się na jednotematyczny cykl publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe.

W pięciu pracach (H-2, H-4, H-7, H-8, H-13) dotyczących syntezy biomedycznych liniowych i rozgałęzionych homo- i kopolimerów alifatycznych w reakcji polimeryzacji z otwarciem pierścienia różnych cyklicznych estrów (ϵ -kaprolaktonu, glikolidu, L-laktydu, oraz *rac*-laktudu) w obecności substancji pochodzenia naturalnego, takich jak: L-arginina, L-cytrulina, kreatyna, genisteina, β -escyna, pochodnej kwasu oleinowego oraz syntetycznego oligomeru-6-argininy. Wykazano, że badane ww. związki pochodzenia naturalnego stanowią efektywne inicjatory polimeryzacji z otwarciem pierścienia cyklicznych estrów i pozwalają na

otrzymanie liniowych matryc homo- i kopolimerowych charakteryzujących się odpowiednimi parametrami do zastosowań biomedycznych. Stwierdzono również, że zastosowany typ inicjatorów polimeryzacji z otwarciem pierścienia może okazać się bardzo korzystnym rozwiązaniem ze względu na uniknięcie zanieczyszczeń końcowych produktów polimerycznych, katalitycznymi pozostałościami metali.

W kolejnej pracy (H-11) opisano syntezę i charakterystyki matrycy polimerowej z rdzeniem dendrymeru peptydowego sfunkcjonalizowanego oligomerem-6-argininy i kopolimerem amfifilowym. Przedstawiono wyniki badań nad syntezą – opisując parametry przebiegu procesu, które pozwoliły uzyskać najwyższą wydajność - oraz charakterystyką fizykochemiczną trójblokowych, amfifilowych polimerów, które zostały otrzymane w wyniku polimeryzacji z otwarciem pierścienia inicjowanej glikolem polioksyetylenowym, katalizowanej $\text{Sn}(\text{Okt})_2$.

W artykule (H-3) opisano badania właściwości katalitycznych kwasów pochodzenia naturalnego jako katalizatorów polimeryzacji z otwarciem pierścienia ϵ -kaprolaktamu w obecności pochodnej kwasu oleinowego. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że za katalityczną aktywność stosowanych kwasów (szczawiowego, bursztynowego i fumarowego) w procesie polimeryzacji z otwarciem pierścienia jest ich wartość pK_a . Najwyższą wydajność procesu polimeryzacji z otwarciem pierścienia (95 %) uzyskano przy zastosowaniu kwasu fumarowego (którego $\text{pK}_a = \text{ok. } 3$, co jest zgodne z uprzednio opublikowanymi danymi literaturowymi).

W kolejnych dwóch pracach (H-5, H-9) opisano otrzymywanie rozgałęzionych homopoliestrowych koligatów ibuprofenu i ampicyliny jako powierzchniowych warstw polimerowych do pokrywania implantów. Oprócz ustalenia warunków otrzymywania matrycy poliestrowej przedstawiono także sposób przyłączania ibuprofenu, wykorzystujący reakcję estryfikacji pomiędzy grupą karboksylową leku a grupami hydroksylowymi poliestru. Wykazano, że proces uwalniania substancji czynnej zależy od pH środowiska: przy $\text{pH}=1,2$ ponad 61 % substancji leczniczej zostało uwolnione z matrycy w ciągu 47 dni, zaś przy $\text{pH}=7,4$ tylko 22 % ibuprofenu zostało uwolnione z matrycy w ciągu 55 dni.

Ponadto, przedstawiono wstępne badania kinetyczne *in vitro* uwalniania ampicyliny (w roztworze buforowym o $\text{pH}=7,00\pm 0,05$) z rozgałęzionych matryc poliestrowych (PKL i PLLA) z rdzeniem, który stanowił syntetyczny oligomer-6-argininy. Wykazano, że wybór tego antybiotyku - ze względu na słabą rozpuszczalność w wodzie, eterze dietylowym i etanolu, znacznie ograniczającą jego biodostępność – był uzasadniony. Z otrzymanych koniugatów - w zależności od ich właściwości hydrofobowo/hydrofilowych - ampicylina uwalniała się w 14 % po 21 dniach z nośnika PKL (zawierającego łańcuchy hydrofobowe), podczas gdy z połączenia z PLLA, w tym samym czasie, procent jej uwalniania wynosił 60. Na podstawie tych badań wykazano, że połączenie matrycy polimerowej poprzez wiązanie estrowe prowadzi do układu zdolnego do kontrolowanego uwalniania substancji czynnej i wpływa na poprawę farmakokinetyki ampicyliny.

Niewątpliwym sukcesem Habilitantki jest opracowanie (w kolejnych trzech pracach (H-12, H-13, H-14)) warunków otrzymywania oraz scharakteryzowanie parametrów fizykochemicznych i biologicznych homo- i kopoliestrowych liniowych i rozgałęzionych koniugatów leków adrenolitycznych (*prazosyny*, *oksprenololu* i *alprenololu*) jako materiałów implantacyjnych lub komponentów systemów terapeutycznych, które do tej pory nie zostały opisane w literaturze naukowej i patentowej. Na podstawie analizy wyników kinetyki uwalniania substancji aktywnych z otrzymanych koniugatów wykazano ścisłą zależność między szybkością uwalniania substancji leczniczych a właściwościami fizykochemicznymi i średnim ciężarem cząsteczkowym matryc polimerowych. Wartym odnotowania jest fakt, że w trakcie procesu uwalniania leków z badanych koniugatów nie obserwowano tzw. efektu „błyskawicznego uwalniania”, co w efekcie mogło by prowadzić do wysokiego pierwotnego

stężenia podawanego leku, a także zmniejszenia żywotności koniugatu. Wyniki tych badań mogą okazać się użyteczne przy planowaniu koniugatów wielkocząsteczkowych, przy zastosowaniu których eliminowana jest początkowo dyfuzja substancji aktywnej z nośnika polimerowego. Wyniki te potwierdzają również tezę, że opisane w pracy koniugaty leków poprawiają biodostępność i farmakokinetykę przyłączanych substancji czynnych wykazując dodatkowe działanie synergistyczne substancji aktywnej z obecnym w makrocząsteczce, naturalnym inicjatorem o działaniu farmakologicznym.

W ostatniej pracy (H-10) wykazano wpływ mikrostruktury bioresorbowalnej matrycy polimerowej na ilość uwolnionej *kamptotecyny* – alkaloidu stosowanego w terapii przeciwnowotworowej, charakteryzującego się słabą rozpuszczalnością w wodzie, wysoką toksycznością i drastycznym obniżeniem aktywności spowodowanym hydrolizą pierścienia laktonowego w fizjologicznym pH - w warunkach *in vitro* przy pH=1 i pH=7,4. Zgodnie z założeniami wykazano, że mikrostruktura matrycy polimerowej ma istotny wpływ na ilość uwalnianej leczniczej substancji przeciwnowotworowej. Na podstawie profilów uwalniania *kamptotecyny* z nośników bioresorbowalnych o różnej mikrostrukturze (ataktyczny poli(*rac*-laktyd)₁₀₀) i (ataktyczny poli(*rac*-laktyd)₅₀-b(izotaktyczny poli(*rac*-laktyd-P_m=0,79) wykazano, że ilość *kamptotecyny* z matrycy (ataktyczny poli(*rac*-laktyd)₁₀₀ poddanej degradacji przez 11 dni była na poziomie 5 % i osiągnęła wartość 20 % w 35 dniu badania. W przypadku matrycy (ataktyczny poli(*rac*-laktyd)₅₀-b(izotaktyczny poli(*rac*-laktyd-P_m=0,79) w ciągu pierwszych dwóch dni uwolnionych zostało ok. 4 % substancji czynnej, a w ciągu kolejnych 33 dni była stała i wynosiła ok. 6 %. Załączone wyniki badań są nowatorskim rozwiązaniem w technologii poliestrowych materiałów implantacyjnych dotyczących wielkocząsteczkowych leków przeciwnowotworowych.

Przedstawiona powyżej charakterystyka i ocena jednotematycznego cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe zgłoszone przez Panią dr inż. Ewę Olędzką w postępowaniu habilitacyjnym, wskazuje na zwarty, przemyślany, poparty dużym doświadczeniem naukowym kierunek badań o szerokim spektrum, prowadzonych metodami biologicznymi, chemicznymi i analitycznymi. Zmierzają one do poznania nie tylko strukturalnych i fizykochemicznych parametrów liniowych i rozgałęzionych poliestrów, ale również do wykorzystania ich jako komponentów do transportu substancji leczniczych i materiałów implantacyjnych.

Przeprowadzenie szeregu wieloprofilowych badań było możliwe dzięki szerokiej współpracy Pani dr inż. E. Olędzkiej z badaczami z ośrodków krajowych i zagranicznych.

Dorobek naukowy Pani dr inż. Ewy Olędzkiej po doktoracie, niezamieszczony w cyklu prac habilitacyjnych jest również bogaty i obejmuje 21 publikacji w tym 17 z Listy Filadelfickiej

Prowadzone były badania nad syntezą i charakterystyką:

- biodegradowalnych przeciwbakteryjnych poliuretanów;
- alifatycznych poli(amido)uretanów jako nośników 5-fluorouracylu;
- poliuretanowych elastomerów do zastosowań biomedycznych.

Ponadto Habilitantka zajmowała się także wielkocząsteczkowymi koniugatami leków przeciwnowotworowych i peptydów przeciwbakteryjnych.

W roku 2009 podjęła współpracę z Profesorem Wojciechem Kamyszem z Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w zakresie syntezy peptydów i dendrymerów, w celu wykorzystania ich w syntezie nośników wielkocząsteczkowych substancji aktywnych (dwie publikacje H-7, H-11) oraz z Profesorem Grzegorzem Nałęcz-Jaweckim z Zakładu Badania Środowiska, Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM w

zakresie oceny toksykologicznej zsyntezowanych materiałów polimerowych i koniugatów wielkocząsteczkowych. Trzy lata później dr inż. Olędzka nawiązała również współpracę z dr Joanną Kolmas z Katedry i Zakładu Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydziału Farmaceutycznego WUM, która dotyczy opracowania oraz badań nad właściwościami kompozytów polimerowo-apatytowych jako materiałów kośćcozastępczych. Do chwili obecnej współpraca ta zaowocowała 4 publikacjami.

Habilitantka deklaruje, że w swojej przyszłej pracy naukowej chciałaby skoncentrować się na następujących kierunkach badawczych:

- wykorzystaniu związków magnezoorganicznych jako katalizatorów polimeryzacji z otwarciem pierścienia różnych cyklicznych estrów i eterów;
- syntezie i charakterystyce strukturalnej, fizykochemicznej i biologicznej wielkocząsteczkowych koniugatów leków przeciwcisnieniowych;
- opracowaniu nowych kompozytów hydroksyapatyt/polimer zawierających jony potasu i leki przeciwcisnieniowe.

Działalność organizacyjna i dydaktyczna

Dr inż. E. Olędzka zajmuje się również działalnością dydaktyczną i jako nauczyciel akademicki prowadzi zajęcia na Wydziale Farmaceutycznym m. in. z ćwiczeń laboratoryjnych, seminaryjnych i obliczeń chemicznych dla studentów I roku oraz zajęć laboratoryjnych i seminaryjnych dla studentów II roku z chemii analitycznej i instrumentalnej. Jest opiekunem koła naukowego „Spektrum”. Była opiekunem 12 prac magisterskich, z których dwie zostały wyróżnione. Pełni opiekę naukową nad dwiema doktorantkami w charakterze promotora pomocniczego.

Podsumowanie

Reasumując, oceniany dorobek Pani dr inż. Ewy Olędzkiej jest znaczący i spójny – zwłaszcza w obszarze jednotematycznego cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego oraz cechuje się wysokim poziomem merytorycznym. Przedstawiony zakres i procentowy wkład Habilitantki w poszczególnych publikacjach oraz załączone oświadczenia współautorów prac jednoznacznie określają udział Pani dr inż. Ewy Olędzkiej w badaniach.

Zakres prowadzonych badań doskonale wpisuje się we współczesne kierunki prac badawczych związanych z chemią leków, a przedstawiony dorobek - oprócz charakteru poznawczego - stwarza możliwości praktycznego zastosowania oraz wskazuje na istotny wkład Habilitantki w rozwój nauk farmaceutycznych i predysponuje ją do samodzielnej pracy naukowej.

Uważam, że przedstawiony dorobek naukowy, dydaktyczny i działalność organizacyjna oraz popularyzująca naukę Pani dr inż. Ewy Olędzkiej w pełni odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Habilitantka wypełnia wszelkie kryteria oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, określone w §12.1 ust. 2 pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z 30 października 2015 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności o przewodach doktorskich, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora (Dz. U. z 2015 r., poz. 1842), i w pełni zasługuje na uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauki farmaceutycznej.

Dlatego przedstawiam Wysokiej Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów wniosek o dopuszczenie Pani dr inż. Ewy Olędzkiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.