



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej

60-780 Poznań, ul. Grunwaldzka 6

tel. (0-61) 8546651

tel./fax. (0-61) 8546652

e-mail: ajelinsk@ump.edu.pl

Poznań, dnia 12 sierpnia 2015 r.

**Ocena osiągnięć w postępowaniu habilitacyjnym
dr n. farm. Małgorzaty Starek – starszego wykładowcy
w Katedrze Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum w Krakowie**

Sylwetka Habilitantki

Pani dr Małgorzata Starek uzyskała dyplom magistra chemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w 1993 roku. Po ukończeniu studiów podjęła pracę w Katedrze Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie, gdzie pracuje nadal. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała w 2003 roku, na podstawie rozprawy doktorskiej pt. *Densytometryczna ocena jakości wybranych leków przeciwbólowych*. W latach 2003 – 2013 była zatrudniona na etacie adiunkta, a od roku 2013 – na etacie starszego wykładowcy. W 2012 roku ukończyła studia podyplomowe w zakresie biologii molekularnej

Ocena osiągnięcia naukowego, w zakresie spełnienia kryteriów określonych w art. 16 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2003 r., nr 65, poz. 595, Dz.U. z 2005 r., nr 164, poz. 1365, Dz.U. z 2011 r., nr 84, poz. 455), pt.: *Opracowanie metod separacyjnych i spektroskopowych do analizy wybranych leków o działaniu przeciwzapalnym*

Ocena merytoryczna osiągnięcia

Trafność podjętej tematyki badawczej i jej oryginalność

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) to grupa leków szeroko stosowana w reumatologii, w leczeniu stanów zapalnych, bólów o różnej etiologii oraz zmian urazowych. Leczenie choroby reumatycznej jest bardzo trudne z uwagi na brak pełnego wyjaśnienia patomechanizmu schorzenia, co utrudnia poszukiwanie leków działających przyczynowo. Na przewlekłe choroby układu kostno-stawowego cierpi ok. 6 mln Polaków, a wyniku postępu choroby, co trzeci chory jest zagrożony inwalidztwem. W leczeniu stosuje się najczęściej NLPZ oraz, w zależności od stopnia zaawansowania choroby i ciężkości jej przebiegu, tzw. leki modyfikujące przebieg choroby lub leki biologiczne. Wśród NLPZ, pochodne kwasów enolowych - oksykamy i koksyby, są grupami leków często przepisywanymi chorym ale także są lekami zażywanyymi przez chorych bez konsultacji z lekarzem. Warunkiem skutecznej i bezpiecznej farmakoterapii każdego schorzenia jest zapewnienie pacjentowi leku o odpowiedniej jakości, w tym także trwałości. Dlatego celowym było podjęcie przez Habilitantkę tematyki badawczej dotyczącej:

- opracowania procedur analitycznych służących do analizy jakościowej i ilościowej wybranych substancji czynnych z grupy NLPZ w preparatach farmaceutycznych oraz materiale biologicznym oraz
- zaproponowania dróg degradacji.

W powyższych badaniach Habilitantka stosowała metodą chromatografii cienkowarstwowej z detekcją densytometryczną. Uzyskane metodą TLC wyniki posłużyły dr Małgorzacie Starek do wyznaczenia właściwości lipofilno-hydrofilnych badanych związków.

Uzyskane wyniki, ich znaczenie dla nauki i oryginalność

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl 11 opublikowanych prac, powiązanych tematycznie, o sumarycznym współczynniku wpływu (impact factor) = 17,233, liczba punktów MNiSW = 229. Dwie prace, o IF = 7,084, punktach MNiSW = 64 są pracami przeglądowymi (H1 i H3). Prace przeglądowe zostały opublikowane w czasopiśmie *Talanta* (2), natomiast prace eksperymentalne w:

- *Chromatographia* - 1
- *Journal of Analytical Chemistry* -2
- *JPC-Journal of Planar Chromatography-Modern TLC* - 3
- *Acta Poloniae Pharmaceutica* - 1

– *Acta Chimica Slovenica* – 1

– *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* - 1

We wszystkich pracach Habilitantka jest pierwszym autorem. Do pracy Habilitantka dołączyła oświadczenia swoje oraz współautorów o ich udziale w pracach oraz zgodę na wykorzystanie wyników w postępowaniu habilitacyjnym. Na podstawie załączonych oświadczeń można jednoznacznie stwierdzić, że udział dr Małgorzaty Starek polegał na przygotowaniu lub współuczestnictwie w przygotowaniu koncepcji badań, kierowaniu i wykonywaniu części doświadczalnej, analizie otrzymanych wyników oraz w przygotowaniu publikacji. Procentowy udział Habilitantki w w/w publikacjach wynosił od 80 do 100%.

Dołączone do osiągnięcia dwie prace przeglądowe są bardzo dobrym wprowadzeniem do złożonego problemu analizy substancji i produktów leczniczych z użyciem wiarygodnych i zwalidowanych procedur analitycznych.

Badania dotyczyły oksykamów - piroksykamu, meloksykamu, tenoksykamu, izoksykamu i tzw. koksybu - celekoksytu, etorykoksytu, rofekoksytu i waldekoksytu. Z uwagi na występowanie działań niepożądanych, izoksykam, rofekoksyt i waldekoksyt zostały wycofane z rynku.

Pierwszy etap badań Habilitantki polegał na zoptymalizowaniu warunków prowadzenia rozdzielania badanych substancji czynnych oraz produktów rozkładu z zastosowaniem techniki TLC. Dr Starek dokonała wyboru fazy nieruchomej, odpowiedniej dla danej substancji oraz fazy ruchomej, stosując detekcję densytometryczną. Prowadzone badania dotyczyły także produktów leczniczych zawierających jako substancje czynne oksykamy i koksyby.

Ciekawym i trudnym zagadnieniem jest opracowanie metody równoczesnego oznaczania kilku substancji czynnych o podobnej budowie. Habilitantka podjęła się trudnego zadania rozdzielania celekoksytu obok etorykoksytu i waldekoksytu oraz piroksykamu, meloksykamu, tenoksykamu i izoksykamu, a następnie zastosowała opracowane parametry rozdzielania do oznaczania w/w substancji w produktach leczniczych (kapsułki, tabletki, iniekcje).

Kolejny etap badań stanowiło oznaczanie piroksykamu, tenoksykamu, celekoksytu i rofekoksytu w próbkach krwi i moczu.

Wszystkie przedstawione w osiągnięciu naukowym procedury rozdzielania zostały zwalidowane, zgodnie z zasadami ICH, a uzyskane wyniki zostały ocenione statystycznie.

Trudnym i czasochłonnym zagadnieniem podjętym przez Habilitantkę była próba oceny trwałości badanych substancji *in substantia* oraz w produktach leczniczych.

Autorka określiła wpływ stężenia jonów wodorowych i temperatury na trwałość piroksyjamu, tenoksyjamu, meloksyjamu, izoksyjamu i rofekoksybu. Habilitantka w swoich badaniach obserwowała tworzące się produkty rozkładu, które nie interferowały z substratem oraz wyznaczyła parametry kinetyczne reakcji rozkładu. W dalszych badaniach podjęła próbę identyfikacji produktów rozkładu metoda $^1\text{H-NMR}$ i HPLC-MS/MS i na podstawie tych badań zaproponowała ścieżki rozkładu badanych substancji w zależności od pH środowiska.

Ostatnia praca wchodząca w skład osiągnięcia naukowego dotyczy analizy właściwości lipofilno-hydrofilowych badanych związków. Autorka wykazała, że technika TLC w odwróconym układzie faz może być z powodzeniem wykorzystana do wyznaczenia lipofilowości związków. Bardzo dojrziałym stwierdzeniem jest podsumowanie tej części osiągnięcia, w którym Autorka stwierdza, że „pomimo, że dane otrzymane w trakcie rozdziału chromatograficznego nie wyjaśniają wszystkich międzycząsteczkowych oddziaływań mających znaczenie w badaniu aktywności biologicznej substancji, to na pewno mogą stanowić dobre narzędzie do analizy, zwłaszcza w przypadku związków będących we wstępnej fazie badania jako potencjalnych leków.”

Podsumowując wyniki uzyskane w przedstawionym do recenzji osiągnięciu naukowym mogę z pełnym przekonaniem potwierdzić, iż zaprezentowane prace stanowią zwarty, monotematyczny cykl, zgodny z tytułem oraz w pełni spełniają kryteria wymagane dla przewodów habilitacyjnych, a przedstawione wyniki można zaliczyć do znaczących osiągnięć w zakresie prezentowanej dziedziny naukowej.

Podsumowując, przedstawione w osiągnięciu naukowym dr Małgorzaty Starek badania mają charakter nowatorski. Habilitantka po raz pierwszy zastosowała metodę TLC z densytometrią do oceny jakościowej i ilościowej wybranych leków z grupy NLPZ, bardzo często stosowanych w terapii schorzeń układu mięśniowo-szkieletowego. Opracowane przez dr Starek metody są wiarygodne, możliwe do odtworzenia i wykonania w praktycznie każdym laboratorium. Połączenie wyników z metody TLC i HPLC-MS/MS umożliwiło Habilitantce rozwiązanie struktur powstających produktów rozkładu, co jest zagadnieniem trudnym i zasługuje na szczególne podkreślenie. Uwzględniając zaangażowanie Autorki (od 80 do 100%), można z pełnym przekonaniem potwierdzić, iż jest Ona przygotowana do pracy w zespole i kierowania zespołem.

Poprawność formalno-językowa, stylistyczna i interpunkcyjna

Nie wnoszę zastrzeżeń.

Ocena metodologiczna osiągnięcia (dobór literatury, umiejętność korzystania ze źródeł, poprawność formułowania problemów i hipotez (założeń badawczych), trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania, prawidłowość układu pracy i struktury podziału treści)

Nie mam zastrzeżeń, metody i narzędzia badawcze zostały wybrane i zastosowane prawidłowo. Na podkreślenie zasługuje bardzo dobre przygotowanie i poprawna realizacja założonych celów pracy, stosowanie nowoczesnych metod analitycznych oraz umiejętność dyskusowania wyników własnych z wynikami opisanymi w literaturze. Świadczy to o dojrzałości naukowej Kandydatki oraz umiejętności rozwiązywania problemów. Jestem przekonana, że duży wpływ na rozwój naukowy Habilitantki wywarła współpraca z przedwcześnie zmarłym Prof. dr hab. Janem Krzekiem, uznanym specjalistą z zakresu analizy farmaceutycznej.

Ocena dorobku

Naukowego

Dorobek naukowy Habilitantki obejmuje:

- 9 prac opublikowanych przed uzyskaniem stopnia doktora nauk farmaceutycznych
- 21 prac opublikowanych po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych
- 11 prac wchodzących w skład osiągnięcia będącego podstawą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Fakt, że Habilitantka nie podzieliła opublikowanych prac na prace przeglądowe i doświadczalne, nieco utrudnia analizowanie Jej dorobku.

Łącznie Habilitantka opublikowała 34 prace doświadczalne o sumarycznym współczynniku IF = 33,753, punktacja MNiSW = 497 oraz 7 prac przeglądowych o wartości IF = 15,304, MNiSW = 169. Z tego dorobku wyodrębniła 2 prace przeglądowe oraz 9 doświadczalnych, zwartych tematycznie, które przedstawiła jako osiągnięcie naukowe. W dorobku Habilitantki znajdują się także 3 rozdziały w podręcznikach międzynarodowych, 1 rozdział w podręczniku krajowym, a także 11 streszczeń ze zjazdów międzynarodowych i 31 ze zjazdów krajowych. Liczba cytowani wg Web of Science Core Collection wynosiła na dzień 26.02.2015 r. 198, a współczynnik Hirscha 7.

Przed uzyskaniem stopnia doktora, zainteresowania Habilitantki były nakierowane na optymalizację warunków oznaczania metodami chromatograficznymi substancji czynnych w produktach farmaceutycznych. Badania w tym zakresie dotyczyły NLPZ oraz wybranych antybiotyków. Po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych Habilitantka kontynuowała swoje zainteresowania dotyczące optymalizacji metod chromatograficznych do oznaczania NLPZ i składników suplementów diety, np. L-karnityny, β -karotenu czy β -sitosterolu. Na podkreślenie zasługuje opublikowanie przez Habilitantkę kilku prac przeglądowych badanych grup leków, w których zawarła przegląd różnych technik analitycznych. W swoich pracach Habilitantka badała wpływ czynników fizycznych i chemicznych na trwałość wybranych substancji czynnych oraz potwierdziła możliwość wykorzystania techniki TLC z densytometrią jako uniwersalnego narzędzia w rozwiązywaniu problemów analitycznych. Od 2008 roku, Kandydatka rozszerzyła swoje zainteresowania naukowe także na zagadnienia związane z biologią molekularną oraz możliwością wykorzystania wybranych technik analitycznych w badaniach materiału pochodzenia biologicznego. Efektem tych zainteresowań jest uczestniczenie jako wykonawca w projekcie rozwojowym Nr N R12 0036 06/13/2009 DOP-D/141/09 pt. *Uzyskanie transgeniczných świń jako dawców tkanek i narządów do transplantacji u ludzi oraz ich biotechnologiczna, fizjologiczna i medyczna charakterystyka*, realizowanym w latach 2009-2013 (Narodowe Centrum Badań i Rozwoju).

Kandydatka była także kierownikiem 4 tematów realizowanych w ramach badań własnych i 5 w ramach działalności statutowej jednostki.

Za osiągnięcia naukowe Kandydatka otrzymała nagrody Dziekana Wydziału Farmaceutycznego UJ CM w roku 2009, 2011 i 2012. W 2013 roku uzyskała Medal Brązowy za Długoletnią Służbę, przyznany przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej.

Dydaktycznego, popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Kandydatka od początku swojej pracy w Katedrze Chemii Nieorganicznej i Analitycznej prowadzi zajęcia dydaktyczne, m.in. ćwiczenia z chemii ogólnej, nieorganicznej i analitycznej dla studentów farmacji, analityki medycznej i kosmetologii, seminaria z obliczeń z zakresu chemii ogólnej i analitycznej. Brała także udział w opracowywaniu ćwiczeń praktycznych

z analizy miareczkowej, spektrofotometrii i chromatografii oraz konspektów do seminariów. Była opiekunem I roku farmacji oraz opiekunem prac magisterskich wykonywanych w macierzystej jednostce. Kandydatka prowadziła wszystkie formy aktywności dydaktycznej poza wykładami, które z założenia powinni prowadzić samodzielni pracownicy nauki. Uważam, że jest dobrze przygotowana do samodzielnej realizacji zajęć dydaktycznych.

W zakresie aktywności popularyzatorskiej Pani doktor Małgorzata Starek brała udział w promocji Wydziału Farmaceutycznego w ramach Festiwalu Nauki oraz Targów Edukacyjnych w Krakowie. Kandydatka należy do Bazy Ekspertów Polsko-Norweskiego Funduszu Badań Naukowych i uczestniczy w procesie merytorycznej oceny projektów badawczych.

Organizacyjnego

W ramach działalności organizacyjnej Kandydatka była członkiem Komisji Egzaminacyjnej na WF UJ CM w latach 2004 i 2005, brała udział w organizowaniu krajowych i międzynarodowych konferencji naukowych oraz jest osobą odpowiedzialną za udzielanie pierwszej pomocy w macierzystej jednostce (ukończony kurs Europejskiej Rady Resuscytacji). Habilitantka podnosi swoje kwalifikacje poprzez uczestniczenie w spotkaniach dotyczących polepszania organizacji pracy, np. I Seminarium *Polskie Laboratoria w Europie XXI wieku* (Kraków, 2005 r.), *Programy oraz oferty stypendialne dla polskich naukowców z dziedziny nauk biologicznych i medycznych* (Kraków, 2006 r.), *Jak stworzyć nowoczesne laboratorium chemiczne? Od pomysłu do sukcesu* (Kraków 2011 r.).

Wniosek końcowy

Na podstawie przedłożonego osiągnięcia, stanowiącego podstawę o ubieganie się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego oraz całkowitego dorobku naukowego uzyskanego w okresie po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych, z pełnym przekonaniem stwierdzam, że wkład Habilitantki w rozwój nauk farmaceutycznych jest istotny, a Jej osiągnięcia spełniają wymogi dotyczące ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, określone ustawą z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2003 r. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) oraz Rozporządzeniem Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 r. (Dz.U. z 2011 r., nr 196, poz. 1165).

Pragnę także podkreślić, że wysoko oceniam działalność dydaktyczną, popularyzatorską i organizacyjną Kandydatki, a także Jej zdolność do nawiązywania i prowadzenia współpracy.

W pełni zatem popieram wniosek dr n. farm. Małgorzaty Starek o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych oraz gorąco rekomenduję Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie dopuszczenie Pani dr Małgorzaty Starek do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

A. Jelińska

Prof. dr hab. Anna Jelińska

Kierownik Katedry i Zakładu Chemii Farmaceutycznej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu