



UNIwersytet Medyczny w Lublinie
KATEDRA CHEMII, ZAKŁAD CHEMII ANALITYCZNEJ
ul. Chodźki 4a, 20-093 LUBLIN
tel./fax (081) 448-71-80

Prof. dr hab. Ryszard Kocjan

Lublin, 12. 11. 2014 r.

Recenzja

rozprawy habilitacyjnej dr Urszuli Hubickiej pt.: „Badania fotodegradacji wybranych fluorochinolonów w roztworach i/lub fazie stałej oraz ustalenie mechanizmu zachodzących przemian i struktury produktów rozkładu”, wykonanej w Katedrze Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie oraz ocena Jej dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjno-społecznego.

Dr n. farm. Urszula Hubicka jest absolwentką Oddziału Analityki Medycznej Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, który ukończyła w 1996 roku. Swoją pracę naukową rozpoczęła w 1998 jako młodszy asystent w Zakładzie Mikrobiologii Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce.

1 października 1999 r. rozpoczęła pracę na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Analitycznej Katedry Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. W 2006 roku obroniła tam wyróżnioną przez Radę Wydziału pracę doktorską pt.: „Ocena stabilności wybranych leków z grupy chinolonów, z uwzględnieniem ich interakcji z metalami”, której promotorem był prof. dr hab. Jan Krzek. W 2007 r. awansowała na stanowisko adiunkta na którym dotychczas pracuje.

Ogólna ocena dorobku naukowego

W pierwszych latach pracy naukowej w Katedrze Chemii Nieorganicznej i Analitycznej CM UJ, tematem badań Habilitantki było wykorzystanie chromatografii cienkowarstwowej (TLC) do analizy leków. Od 2002 roku zajęła się analizą ilościową i jakościową związków pochodzenia roślinnego przy pomocy metody TLC z detekcją densytometryczną.

Jednak głównym tematem Jej badań stały się chemioterapeutyki z grupy fluorochinolonów, a szczególnie określenie wpływu wybranych jonów metali na stabilność tych leków w roztworach w środowisku kwasowym i zasadowym oraz w fazie stałej pod wpływem promieniowania UV. Do badań wybrała trzy fluorochinolony: ciprofloksacyne, norfloksacyne i flumechinę. Efektem tych badań była praca doktorska w 2006 roku oraz kilka publikacji w renomowanych czasopismach naukowych.

Po doktoracie Habilitantka kontynuowała i poszerzała badania dotyczące fluorochinolonów, zapoznając się z kolejnymi nowoczesnymi metodami analitycznymi. Znacznie zwiększyła w tym czasie swój dorobek publikacyjny - przed doktoratem była współautorką 6 prac opublikowanych w czasopismach z IF, natomiast w latach 2006-2014 opublikowała 28 prac doświadczalnych i 3 inne prace. Rekordowym był rok 2013, w którym opublikowała aż 8 prac doświadczalnych.

W skład całego dorobku naukowego dr Urszuli Hubickiej, osiągniętego w czasie 15 lat pracy wchodzi:

- 33 oryginalne prace doświadczalne, wszystkie opublikowane w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC); łączna wartość punktów Impact Factor (IF) tych prac wynosi 36,487 (544 pkt. KBN/MNiSW);
- 1 praca pogładowa - (3 pkt. MNiSW);
- 3 prace popularno-naukowe;
- 3 rozdziały w podręcznikach;
- 4 referaty na krajowych konferencjach naukowych;
- 22 udziały w konferencjach naukowych: 21 komunikatów na zjazdach krajowych (17 po doktoracie) oraz 1 na zjeździe zagranicznym (po doktoracie);
- 6 recenzji publikacji w 5 międzynarodowych czasopismach;
- udział w realizacji 2 projektów, finansowanych z programów międzynarodowych;
- realizacja 4 projektów w ramach badań własnych;
- realizacja 9 projektów zamawianych przez różne polskie przedsiębiorstwa.

Liczba punktów MNiSW, jaką uzyskały prace doświadczalne z udziałem Habilitantki, opublikowane przed doktoratem (6 prac) wyniosła 61, a $IF = 4,856$, natomiast liczba punktów MNiSW za prace doświadczalne z Jej udziałem, opublikowane po doktoracie (27 prac) wyniosła 483, a $IF = 31,631$.

Uważam, że liczba prac opublikowanych przez Habilitantkę (szczególnie po doktoracie) oraz liczba punktów IF i MNiSW za te prace są duże.

W 18 pracach zespołowych jest pierwszym autorem, a w 11 takich pracach drugim. Świadczy to z jednej strony o Jej dominującej roli w powstaniu tych prac (czego potwierdzeniem są oświadczenia współautorów), a z drugiej o dużej umiejętności do pracy zespołowej. Godnym podkreślenia jest również fakt, że prace te wg bazy Web of Science były cytowane 105 razy, a ich indeks Hirscha wynosi 6.

Ocena pracy habilitacyjnej

Osiągnięcia wynikające z art. 16 ust. 2 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 z późn. zm.)

Walka z bakteriami, powodującymi wiele poważnych chorób, wymusza opracowywanie i stosowanie nowych skutecznych leków antybakteryjnych. Chemioterapeutykami o szerokim spektrum działania są m.in. fluorochinolony, które są powszechnie uważane za związki stabilne termicznie, jednak stosunkowo łatwo ulegające rozkładowi pod wpływem światła.

Jest to zjawisko niekorzystne, ponieważ interakcja promieniowania z substancjami leczniczymi, może prowadzić do niekorzystnych zmian ich właściwości farmakologicznych. Dlatego badania fotostabilności są ważną częścią badań substancji leczniczych i preparatów farmaceutycznych, co regulują odpowiednie wytyczne światowe.

W ostatnich latach różne leki, także fluorochinolony, które są stosowane w leczeniu ludzi i zwierząt, pojawiły się jako zanieczyszczenia w wodach powierzchniowych oraz glebie, stanowiąc poważne zagrożenie dla środowiska naturalnego. Z tego powodu wiedza na temat procesu fotodegradacji fluorochinolonów jest bardzo ważna, ale w literaturze światowej niewiele było dotychczas danych na ten temat.

Uważam, że dzięki badaniom i wynikom uzyskanym przez dr Urszulę Hubicką, udało się w dużym stopniu powyższe braki uzupełnić.

Celem badań Habilitantki były:

1. Opracowanie metod rozdzielczych (TLC, HPLC, UPLC) pozwalających na analizę ilościową wybranych fluorochinolonów obok produktów fotodegradacji oraz ich walidacja.
2. Badanie procesu fotodegradacji wybranych fluorochinolonów w roztworach i/lub fazie stałej z uwzględnieniem wpływu jonów wybranych metali oraz substancji pomocniczych.
3. Ocena kinetyczna fotodegradacji wybranych fluorochinolonów.
4. Identyfikacja produktów fotodegradacji z wykorzystaniem metod ^1H NMR i/lub LC MS/MS.

Wyniki przeprowadzonych badań zostały przedstawione w cyklu 6 monotematycznych oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych, opublikowanych w czasopiśmie JCR w latach 2012-2014 o sumarycznym IF wynoszącym 9,738 (pkt. MNiSW = 125). We wszystkich tych pracach dr Urszula Hubicka jest pierwszym autorem.

Publikacje te stanowią również Jej rozprawę habilitacyjną pt.: „Badania fotodegradacji wybranych fluorochinolonów w roztworach i/lub fazie stałej oraz ustalenie mechanizmu zachodzących przemian i struktury produktów rozkładu”.

W oświadczeniach współautorów publikacji, wchodzących w skład tej rozprawy, są dokładne informacje na temat Jej zaangażowania merytorycznego, z których jednoznacznie wynika, że Habilitantki była autorką koncepcji i odegrała wiodącą rolę w czasie wykonywania i redagowania tych prac (średnio ok. 70% udziału w całości prac).

Sądzę, że nie ma potrzeby szczegółowego opisywania i oceniania poszczególnych publikacji, stanowiących pracę habilitacyjną, ponieważ wcześniej uczynili to odpowiedni specjaliści, recenzując je przed opublikowaniem. Natomiast po dokładnym zapoznaniu się z treścią tych prac, mogę stwierdzić, że badania zostały zaplanowane i wykonane bardzo dobrze w oparciu o dużą wiedzę teoretyczną. Do największych osiągnięć naukowych przeprowadzonych badań zaliczyć można:

- 1). Opracowanie i zwalidowanie nowych metod chromatograficznych TLC, HPLC i UPLC do analizy ilościowej i jakościowej wybranych fluorochinolonów w obecności produktów fotodegradacji.

- 2). Wykazanie, że fotodegradacja fluorochinolonów zachodzi w roztworach i w fazie stałej, a zależy od rodzaju badanego fluorochinolonu. Jony metali oraz składniki pomocnicze występujące w preparatach farmaceutycznych mają wpływ na przebieg procesu fotodegradacji i mogą go przyspieszać lub hamować. Ustalono, że proces fotodegradacji fluorochinolonów przebiega zgodnie z kinetyką dla reakcji pierwszego rzędu oraz obliczono odpowiednie parametry kinetyczne.

- 3). Zbadanie struktury produktów fotodegradacji metodą spektrometrii mas i ^1H NMR oraz ustalenie kierunku zachodzących przemian.

Otrzymane wyniki badań mogą mieć zastosowanie praktyczne biorąc pod uwagę niepożądane zmiany w produktach leczniczych wywołane promieniowaniem UV, które mogą się pojawiać nie tylko na etapie wytwarzania aktywnej substancji farmaceutycznej, ale także w trakcie otrzymywania danej postaci leku lub w czasie jego przechowywania.

Przedstawiony cykl publikacji stanowi kompleksowe opracowanie analityczne procesu fotodegradacji wybranych fluorochinolonów w roztworach i/lub fazie stałej wraz z ustaleniem mechanizmu zachodzących przemian i struktury produktów rozkładu.

Uważam, że praca habilitacyjna p. dr Urszuli Hubickiej jest bardzo interesująca, nowatorska i zawiera istotne elementy nowości naukowych z zakresu chemii, toksykologii, farmakologii i ekologii. W efekcie stanowi znaczny wkład Habilitantki w rozwój nauk farmaceutycznych.

Inne osiągnięcia naukowe nie zaliczone do dorobku habilitacyjnego

W dorobku naukowym Habilitantki oprócz prac na których oparta była Jej praca doktorska oraz prac wchodzących w skład pracy habilitacyjnej, jest jeszcze ponad 20 publikacji, wykonanych głównie w ramach prac własnych i statutowych. Głównymi osiągnięciami naukowymi, zawartymi w tych pracach są:

1). Określenie wpływu warunków stresowych, takich jak środowisko kwasowe, podwyższona temperatura, czynniki utleniające, promieniowanie UV oraz obecność jonów Cu(II), Zn(II), Al(III) oraz Fe(III) na stabilność wybranych fluorochinolonów.

2). Oznaczanie różnych substancji czynnych w lekach i ich zanieczyszczeń lub produktów degradacji oraz substancji konserwujących.

3). Analiza ilościowa substancji czynnych w lekach oraz pozostałości lotnych rozpuszczalników metodą chromatografii gazowej oraz wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).

4). Spektrofotometryczne oznaczanie gentamycyny po modyfikacji cząsteczki w reakcji z aldehydem orto-ftalowym.

5). Opracowanie metody chromatograficzno-densytometrycznej z wykorzystaniem barwienia chromatogramów do oznaczania antybiotyków aminoglikozydowych oraz antybiotyków peptydowych.

6). Oznaczanie monogalaktozydylacyloglicerolu i digalaktozydylacyloglicerolu w *Erigeron Canadensis* oraz saponozydów w poszczególnych częściach morfotycznych gatunków rodzaju *Lysimachia*.

7). Oznaczanie wybranych kwasów fenolowych w propolisie metodą TLC i HPLC.

8). Badania związane z fotodegradacją leków z grupy fluorochinolonów i katalitycznym wpływem układu $\text{TiO}_2/\text{Me}^{n+}$ na ten proces.

Ważnym elementem w pracy badawczej Habilitantki nad analizą leków jest Jej współpraca z firmami farmaceutycznymi w ramach której brała udział w 6 projektach badawczych dotyczących opracowania metod do analizy ilościowej wybranych leków.

Od 2006 roku współpracuje z Wydziałem Farmakopei Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych przy opracowywaniu polskojęzycznych wersji monografii. Owocem tej współpracy jest tłumaczenie lub jego nowelizacja monografii ogólnej oraz 119 monografii szczegółowych zawartych w Farmakopei Europejskiej. W 2011 roku wykonała nowelizację 3 monografii narodowych FP VI 2002 zgodnie z wymaganiami ogólnymi i metodyką badań Ph. Eur./FP VIII.

Należy z uznaniem podkreślić, że p. dr Urszula Hubicka będąc z wykształcenia diagnostą laboratoryjnym, w ciągu kilku lat pod kierownictwem prof. dr hab. Jana Krzeka stała się wybitną specjalistką w zakresie nauk farmaceutycznych, a szczególnie w analizie leków. Duże znaczenie w Jej rozwoju naukowym miała współpraca z innymi jednostkami Wydziału Farmaceutycznego CMUJ – Katedrą Farmakognozji, Katedrą Chemii Farmaceutycznej i Katedrą Chemii Organicznej. Dotyczy to również współpracy z różnymi firmami farmaceutycznymi i redakcjami Farmakopei – polskiej i europejskiej.

Działalność dydaktyczna i organizacyjno-społeczna

W zakresie działalności dydaktycznej dr Urszula Hubicka prowadziła i prowadzi ćwiczenia z chemii ogólnej i nieorganicznej oraz z analizy ilościowej klasycznej i instrumentalnej ze studentami farmacji, analityki medycznej i kosmetologii. Prowadzi także seminaria i różne zajęcia fakultatywne. O Jej aktywności dydaktycznej świadczyć może fakt, że w ankietach studenckich otrzymała Laudację Studencką w kategorii Najlepiej oceniony dydaktyk Uniwersytetu Jagiellońskiego 2014 r.

Była promotorem 16 prac magisterskich i opiekunem 16 takich prac oraz opiekunem naukowym 2 prac doktorskich. Godnym podkreślenia jest fakt, że wiele wyników tych prac zostało opublikowanych, a magistranci są współautorami publikacji.

W latach 2001 – 2008 brała udział w pracach Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej oraz Festiwalu Nauki. W 2002 roku była członkiem Komitetu Organizacyjnego sympozjum „*Problemy analityczne w ocenie czystości i farmakokinetyki leku*” w Krakowie, a w 2004 roku uczestniczyła w Targach Edukacyjnych. Od 2006 roku jest członkiem Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych.

Za swoją pracę naukowo-dydaktyczną otrzymała kilka nagród Dziekana Wydziału i Rektora UJ oraz Brązowy medal za długoletnią służbę przyznany przez Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej.

Podsumowanie

Reasumując, stwierdzam, że publikacje wchodzące w skład pracy habilitacyjnej oraz pozostałe publikacje Habilitantki zawierają istotne nowości naukowe, a Kandydatka w pełni spełnia warunki wynikające z Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 1 września 2011 roku w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Dlatego z pełnym przekonaniem przedstawiam Wysokiej Komisji powołanej przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów, wniosek o dopuszczeniu dr n. farm. Urszuli Hubickiej do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego, zmierzających do nadania Jej stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

KIEROWNIK
Katedry Chemii i Zakładu
Chemii Analitycznej
prof. dr hab. n. chem. Ryszard Kocjan