

OCENA

całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr nauk chemicznych Anny Weroniki Sobańskiej oraz jej publikacji stanowiących podstawę habilitacji na temat „*Chromatograficzne (RP-18) i fizykochemiczne podstawy prognozowania zdolności przekraczania bariery krew-mózg przez leki i inne związki chemiczne*”.

I. Przebieg kariery zawodowej.

Pani dr Anna Sobańska studiowała chemię na Wydziale Chemii Politechniki Łódzkiej (PŁ). Pracę magisterską wykonała w Instytucie Chemii Ogólnej i Ekologicznej PŁ uzyskując tytuł magistra inżyniera chemii w 1992 roku. Bezpośrednio po zakończeniu studiów, jako laureatka stypendium *Imperial Chemical Industry* (ICI) rozpoczęła studia doktoranckie w zakresie chemii organicznej w *Dyson Perrins Laboratory* na Uniwersytecie w Oksfordzie. W roku 1997 uzyskała dyplom doktora filozofii w zakresie chemii (*DPhil in Chemistry*) na Uniwersytecie w Oksfordzie, na podstawie pracy doktorskiej pt. „*Application of the Glyoxylate Ene Reaction to Natural Product Synthesis*”. W 1998 roku Rada Wydziału Chemii PŁ zatwierdziła w/w dyplom i pani Anna Sobańska uzyskała stopień doktora nauk chemicznych w zakresie chemii. Praca zawodowa pani Sobańskiej łączy się dwoma różnymi instytucjami i miała także różny charakter. W latach 1998 – 2005 była zatrudniona w Dziale Badawczo-Rozwojowym Fabryki Kosmetyków Pollena-Ewa S.A. w Łodzi, na stanowisku Specjalisty ds. Rozwoju. W roku 1996-1997 podjęła pracę w Zakładzie Chemii Analitycznej Akademii Medycznej w Łodzi na stanowisku asystenta. Z tą jednostką naukową (obecnie Uniwersytet Medyczny w Łodzi) związana jest do chwili obecnej, po powtórnym podjęciu pracy od 2005 roku, będąc zatrudniona kolejno na stanowisku asystenta i od 2013 do chwili obecnej na stanowisku adiunkta.

II. Ocena dorobku naukowego

Na podstawie materiałów przygotowanych przez habilitantkę, całkowity dorobek naukowy dr Anny Sobańskiej obejmuje współautorstwo 28 prac, w tym 23 artykułów oryginalnych, 4 prac poglądowych i 1 rozdziału w książce. Ponadto w jej dorobku znajdujemy 28 streszczeń komunikatów przedstawionych w trakcie krajowych (25) i międzynarodowych (3) zjazdów naukowych. Były to zarówno prezentacje ustne oraz plakatowe. W ujęciu parametrycznym, skumulowany *Impact Factor* dla opublikowanych prac wynosi 31,079 co przekłada się na liczbę 514 pkt. MNiSW. Według *Web of Science*, liczba cytowań publikacji habilitantki wynosi 69, zaś współczynnik *Hirscha* = 5. Należy pozytywnie ocenić różnorodność dorobku naukowego dr Anny Sobańskiej, w tym jej współautorstwo skryptu dla studentów I roku studiów II stopnia kosmetologii pt. „*Metodologia badań analitycznych kosmetyku*” (Wydawnictwo UMED, Łódź 2008). Tego typu opracowania podręcznikowe są wartościowe, niezbędne dla prowadzenia zajęć dydaktycznych, ich napisanie jest czasochłonne, natomiast nie znajduje to odpowiedniego odzwierciedlenia w ocenie punktowej (ilościowej) dorobku nauczyciela akademickiego. Powyższe dane wskazują, że pod względem formalnym dorobek naukowy dr Anny Sobańskiej spełnia wymagania ustawy o tytule i stopniach naukowych.

II a. Ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji

Z dorobku naukowego po doktoracie dr Anna Sobańska wydzieliła 8 prac do habilitacji, stanowiących osiągnięcie naukowe zatytułowane „*Chromatograficzne (RP-18) i fizykochemiczne podstawy prognozowania zdolności przekraczania bariery krew-mózg przez leki i inne związki chemiczne*”. Zostało ono przedstawione w *Autoreferacie* w formie komentarza do monotematycznego cyklu ośmiu prac opublikowanych w okresie sześciu lat (2014-2019) w czasopiśmie o światowym zasięgu, takich jak: *European Journal of Medicinal Chemistry*, *Journal of Planar Chromatography*(2), *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, *Journal of Separation Science*, *Current Pharmaceutical Design*, *Journal of Chemistry (Hindawi)* oraz *Open Chemistry*, o łącznym IF = 14,569 oraz liczbie punktów MNiSW = 179. W tym cyklu prac 2 są o charakterze przeglądowym. W siedmiu pracach dr Anna Sobańska jest pierwszym oraz korespondencyjnym autorem, a dołączone oświadczenia współautorów jednoznacznie wskazują na jej dominującą rolę jako pomysłodawcy, wykonawcy, koordynatora i redaktora tych prac. Jedna praca jest autorstwa wyłącznie habilitantki, co podnosi wartość jej dorobku naukowego.

Publikacje te dotyczą opracowania nowych metod analitycznych przewidujących zdolność przenikania związków chemicznych do ośrodkowego układu nerwowego przez barierę krew-mózg, z zastosowaniem technik chromatograficznych. Ponadto, skupiają się na analizie i możliwości wykorzystania właściwości fizykochemicznych powiązanych z procesem przenikalności cząsteczek przez błony biologiczne. Spośród różnych technik chromatograficznych, habilitantka wybrała chromatografię cienkowarstwową, głównie z odwróconym układem faz tzw. RP-TLC oraz chromatografię kolumnową RP-HPLC. Dodatkowo w badaniach wykorzystywała metody *in silico*, poprzez obliczenia różnych deskryptorów fizykochemicznych i farmakokinetycznych cząsteczek za pomocą dostępnych programów komputerowych. Dwie prace przeglądowe są dobrym wprowadzeniem do tematyki badań doświadczalnych habilitantki i opisują one kolejno: zastosowanie deskryptorów w chromatografii cienkowarstwowej do przewidywania właściwości fizykochemicznych i biologicznych związków (praca P-1) oraz zastosowanie chromatografii kolumnowej zawierającej wypełnienie imitujące sztuczną błonę biologiczną (*Immobilised Artificial Membrane – IAM*) do przewidywania właściwości fizykochemicznych i farmakokinetycznych bioaktywnych cząsteczek (praca P-3).

Przedmiotem badań habilitantki w pracy P-2 były wybrane składniki preparatów leczniczych i kosmetycznych, dla których wyznaczono metodą RP-TLC kilka parametrów chromatograficznych jako deskryptorów lipofilowości. Wyniki badań doświadczalnych porównano z obliczonymi wartościami log P, będącego miarą lipofilowości, co dalej umożliwiło na wskazanie optymalnego programu komputerowego do prognozowania tego parametru.

W pracy P-4 analizowano 211 pochodnych zawierających ugrupowanie benzodiazepinowe. Na podstawie analizy ilościowej zależności pomiędzy strukturą i działaniem (*Quantitative structure–activity relationship, QSAR*), porównywano różne parametry fizykochemiczne analizowanych cząsteczek, powiązane ze zdolnością do

przenikania przez barierę krew-mózg (*blood-brain-barrier*, BBB). W badaniach tych habilitantka posługiwała się ilościowymi deskryptorami przenikania substancji czynnych przez barierę krew-mózg jak $\log BB$ (gdzie BB oznacza stosunek stężeń substancji w układzie krew-mózg w stanie równowagi) oraz $B1$ i $B2$ (obliczane teoretycznie z zastosowaniem deskryptorów molekularnych jak pole powierzchni polarnej - PSA) czy BB_{vivo} (dane doświadczalne *in vivo*). Wykonane badania i opracowane modele matematyczne pozwoliły na bardzo dobre prognozowanie aktywności biologicznej oraz przenikalności przez BBB w grupie pochodnych benzodiazepin. Nie są to jednak modele uniwersalne, jak stwierdza w swoim autoreferacie habilitantka, co skłoniło ją do rozwijania tej tematyki poprzez analizę związków o różnej strukturze chemicznej.

W kolejnych pracach (P-5 – P-7) habilitantka badała za pomocą metody chromatograficznej RP-18 TLC oraz dostępnych danych literaturowych przenikalność związków/leków przez barierę krew-mózg. Przeprowadziła szereg eksperymentów chromatograficznych, obliczeń parametrów fizykochemicznych, następnie wykonała analizę chemometryczną i analizowane zależności przedstawiła w postaci modeli matematycznych, które dalej poddała walidacji. Na podstawie uzyskanych wyników w pracy P-5 habilitantka wykazała ścisły związek pomiędzy danymi chromatograficznymi RP-18 TLC a biodostępnością leku w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz potwierdziła wartość parametrów obliczeniowych $\log BB$ – $B1$ oraz $B2$. Zaproponowała nowy deskryptor R_f/PSA łączący chromatograficzne dane doświadczalne (współczynnik R_f) ze strukturą cząsteczki (PSA). Opracowane modele matematyczne habilitantka następnie zastosowała do analizy innej grupy związków tj. 18 substancji o właściwościach promienioochronnych i konserwujących (praca P-6), uzyskując pozytywne wyniki. W kolejnej pracy P-7 przedmiotem analiz był znacznie większy zbiór związków (154) o zróżnicowanej strukturze i działaniu biologicznym. Szczegółowa analiza wielu zmiennych fizykochemicznych i deskryptorów chromatograficznych RP-18 TLC pozwoliła na wykazanie dobrego prognozowania przenikalności związków przez BBB oraz znaczenia parametru R_f/PSA .

W pracy P-8 habilitantka do szacowania przenikalności przez BBB zastosowała chromatografię kolumnową RP-18 HPLC oraz odpowiednie parametry retencji, w tym $\log k$ i $\log k/PSA$. Uzyskane wyniki potwierdziły przydatność tylko pierwszego parametru chromatograficznego w prognozowaniu przenikalności związków do OUN.

Podsumowując, osiągnięciem naukowym dr Anny Sobańskiej są opisane nowe modele analityczne jako narzędzia badawcze do przewidywania zdolności przenikania związków przez barierę krew-mózg. Ocena omówionych powyżej osiągnięć naukowych dr Anny Sobańskiej jest jednoznacznie pozytywna. Uzyskane przez nią wyniki w znacznym stopniu poszerzają wiedzę o możliwości zastosowań technik chromatograficznych do przewidywania właściwości farmakokinetycznych związków bioaktywnych, istotnych w procesie poszukiwania nowych leków.

Przedstawione w autoreferacie wyniki badań oceniam pozytywnie, na podkreślenie zasługuje bardzo dobre zaplanowanie badań w tym: poszerzanie zakresu analizowanych

zbiorów związków, zastosowanie dwóch różnych technik chromatograficznych, swobodne stosowanie różnorodnych metod obliczeniowych i analizy statystycznej.

II b. Ocena merytoryczna dorobku naukowego uzyskanego przed habilitacją

W okresie przed doktoratem, dr Anna Sobańska opublikowała 2 prace oryginalne (1994 r.), które zawierały wyniki jej badań wykonanych w ramach pracy magisterskiej na PŁ (synteza nowych związków). Po doktoracie, dorobek habilitantki obejmuje 26 prac, w tym 21 oryginalnych o łącznym IF = 31,079. Z tej puli prac, 8 zostało przedstawione w formie osiągnięcia habilitacyjnego. Po uzyskaniu stopnia doktora jest aktywność zawodowa i naukowa związana była z zatrudnieniem i tematyką prac prowadzonych kolejno w firmie z branży kosmetycznej oraz na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Praca w firmie pozwoliła jej m.in. nabyć umiejętności opracowywania receptur kosmetycznych, poznania metod analitycznych kontroli jakości. Nieliczne z wykonanych przez habilitantkę prac jak opracowane receptury do preparatów stosowanych do pielęgnacji jamy ustnej, zostały zaprezentowane w formie komunikatów konferencyjnych. Po podjęciu pracy w zespole pani profesor Elżbiety Brzezińskiej, od 2005 roku aktywność naukowa dr Sobańskiej znacząco wzrosła, co jest wyrazem jej rozwoju, prowadzącego do osiągnięcia samodzielności. Zakres merytoryczny tych prac wiązał się z zagadnieniami analitycznymi surowców do produkcji preparatów kosmetycznych, przykładowo do ochrony i pielęgnacji skóry i włosów tj. substancji promienioochronnych, barwinków syntetycznych, konserwantów czy surowcami hydrofilowymi. Do badań analitycznych habilitantka stosowała metody spektroskopowe, chromatografię cienkowarstwową, chromatografię z zakresu oddziaływań hydrofilowych. Ponadto zajmowała się także analizą preparatów farmaceutycznych metodą spektroskopii w zakresie bliskiej podczerwieni oraz analizą QSAR związków bioaktywnych w grupie ligandów receptorów histaminowych.

Zagadnienia badawcze podejmowane przez habilitantkę, świadczą jednoznacznie o jej dużej wiedzy i doświadczeniu w prowadzeniu prac z obszaru badań szeroko pojętej analizy farmaceutycznej.

III. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Pozytywnie także należy ocenić działalność dr Anny Sobańskiej na polu dydaktycznym i organizacyjnym. Jej aktywność dydaktyczna obejmowała w latach 1993-1995 prowadzenie zajęć laboratoryjnych z chemii organicznej i metod spektroskopowych dla studentów studiów chemicznych I stopnia na Uniwersytecie w Oksfordzie.

Od 2003 roku prowadzi zajęcia dydaktyczne ze studentami na kierunku farmacja (Chemia analityczna), analityka medyczna (Chemia analityczna, Analiza instrumentalna) oraz na kierunku kosmetologia (Metodologia badań analitycznych).

W 2005 roku opracowała zakres zajęć z przedmiotu fakultatywnego „*Analiza przemysłowa*”, jest współautorką programu nauczania i materiałów dydaktycznych do przedmiotu fakultatywnego „*Zapewnienie i kontrola jakości badań w laboratorium analitycznym*” (2014), uczestniczy w prowadzeniu zajęć seminaryjnych z tych przedmiotów.

Do chwili obecnej habilitantka była opiekunem 10 prac magisterskich na kierunku farmacja oraz 4 na kierunku kosmetologia wykonywanych przez studentów Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Aktualnie jest także promotorem pomocniczym w jednym przewodzie doktorskim oraz sprawuje opiekę nad studenckim Kołem Naukowym przy Zakładzie Chemii Analitycznej. W zakresie działań organizacyjnych na rzecz środowiska naukowego, dr Anna Sobańska jest członkiem Wydziałowego Zespołu ds. Zapewnienia Jakości kształcenia na Wydziale Farmaceutycznym UM w Łodzi.

IV. Inne uwagi

Przedstawiona powyżej ocena merytoryczna dorobku naukowego dr Anny Sobańskiej wymaga uzupełnienia o istotne elementy pozwalające na jej pełniejszą charakterystykę. Począwszy od okresu studiów na PŁ była zaangażowana w pracę naukową, co pozwoliło jej na uzyskanie stypendium na wyjazd zagraniczny i ukończenie studiów doktoranckich na prestiżowym Uniwersytecie w Oksfordzie. Wówczas to w latach 90-tych była laureatką Stypendium Rektora PŁ oraz Ministra Edukacji Narodowej. Aktualna jej praca naukowa została doceniona poprzez przyznanie kilku Nagród zespołowych Rektora UM w Łodzi (2012-2018). Dr Anna Sobańska aktywnie bierze udział w szkoleniach z zakresu metod analitycznych czy zagadnień wartościowych z punktu widzenia jej pracy jako nauczyciela akademickiego.

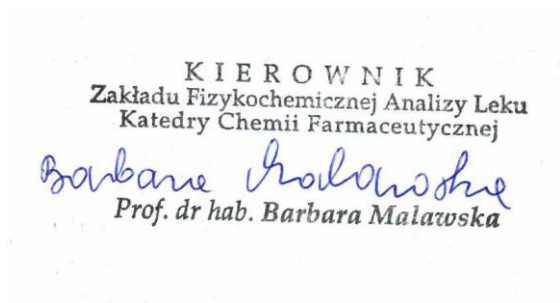
Na podkreślenie zasługuje jej duże zaangażowanie w recenzję prac w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, a podana liczba 24 recenzji świadczy o jej bardzo dużej aktywności na tym polu. O rozpoznawalności w środowisku naukowym świadczy także zaproszenie dr Sobańskiej do udziału w komitetach redakcyjnych czasopism *Open Access: Science Journal of Analytical Chemistry* oraz *Organic and Medicinal Chemistry International Journal*. Całokształt dorobku naukowego pani dr Anny Sobańskiej świadczy o jej dużej wiedzy w zakresie zastosowań metod chromatograficznych, szczególnie w analizie farmaceutycznej.

Na zakończenie chciałabym także zwrócić uwagę na słabsze strony habilitantki, do których należy brak dotychczas kierowania grantem badawczym finansowanym ze środków w ramach konkursów krajowych (np. NCN czy NCBiR). Pomimo, iż habilitantka podkreśla wysoką skuteczność modeli opartych na wynikach metody RP-18 TLC, wydaje się, że może ona być tylko zastosowana w pracach małych zespołów badawczych i trudno ją będzie szerzej upowszechnić. W dobie szybko wzrastającej automatyzacji badań doświadczalnych preferowane są inne techniki chromatograficzne, które bardziej precyzyjnie mogą służyć do oszacowania wybranych parametrów fizykochemicznych czy farmakokinetycznych. Wydaje się zatem, że w przyszłości, habilitantka ze swoją wiedzą i doświadczeniem mogłaby pokusić się o rozszerzenie panelu badań o inne techniki separacyjne stosowane w analizie farmaceutycznej.

Podsumowując, wzięwszy pod uwagę całokształt przedstawionego dorobku naukowego, pozytywnie ocenioną wartość prac stanowiących podstawę habilitacji, umiejętność planowania i samodzielnego prowadzenia prac badawczych, a także

pozytywnie ocenioną pracę dydaktyczną i organizacyjną, w pełni popieram wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o nadanie dr Annie Sobańskiej stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

Prof. dr hab. Barbara Malawska



Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku
Katedry Chemii Farmaceutycznej
Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Collegium Medicum

Kraków 10-08-2019