

Recenzja rozprawy habilitacyjnej „Badanie połączeń wybranych leków psychotropowych i antybiotyków fluorochinolowych z cyklodekstrynami” oraz całokształtu dorobku dr Wiesławy Misiuk

Przedmiotem postępowania jest wniosek pani dr Wiesławy Misiuk z dnia 22 lipca 2015, skierowany do Centralnej Komisji do Spraw Stopni i Tytułów, o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk chemicznych, ze wskazaniem Wydziału Chemii Uniwersytetu Opolskiego jako wybranej jednostki organizacyjnej. Do wniosku dołączono 9 załączników wyszczególnionych w towarzyszącym wnioskowi spisie, w tym odpis dyplomu doktora nauk farmaceutycznych, dwujęzyczny Autoreferat, i wykazy dorobku naukowego, co wypełnia wymagania formalne przewidziane dla procedury habilitacyjnej. Jako osiągnięcie naukowe w myśl Ustawy z dnia 01-09-2011 (Dz. U. 196 poz. 1165) oraz z dnia 22-09-2011 (Dz. U. 204 poz. 1200) wnioskodawczynie wskazała dzieło zatytułowane „Badanie połączeń wybranych leków psychotropowych i antybiotyków fluorochinolowych z cyklodekstrynami”, praktycznie jednoznaczne z treścią dziewięciu załączonych publikacji (oznakowanych A1 – A9) oraz ich omówieniem przedstawionym w punkcie 5C Autoreferatu. Zdaniem recenzenta przedstawiony do oceny merytorycznej materiał ma istotną wadę, która może utrudnić jego obiektywną ocenę – nie zawiera mianowicie żadnej wzmianki o historii dotychczasowych starań wnioskodawczynie o nadanie stopnia doktora habilitowanego przed innymi Radami Wydziału, na podstawie opracowań o zbliżonej tematyce, które zakończyły się niepowodzeniem. Oznacza to, że wnioskodawczynie nie zamierza w swoich staraniach korzystać z przysługującym badaczom prawa do debaty na temat krytycznych opinii, które już parokrotnie sformułowano z pozycji eksperckiej wobec Jej opracowań. Jest to uchybienie wobec dobrych praktyk zalecanych w badaniach naukowych (np. opracowania „Dobre obyczaje w nauce”, 1994 i „Dobra praktyka badań naukowych”, 2004, sformułowane kolejno przez Komitet Etyki w Nauce PAN i Ministerstwo Nauki i Informatyzacji), które powinno być wzięte pod uwagę w kolejnych gremiach oceniających. Recenzent miał już okazję zapoznać się z osiągnięciem wnioskodawczynie, w wersji zatytułowanej „Badanie wybranych leków psychotropowych metodami spektroskopowymi” w 2012-tym roku. Jednym z zasadniczych elementów ówczesnej krytycznej recenzji była wówczas rozbieżność pomiędzy treścią wniosku, którego celem był stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych, a tezami dysertacji dotyczącymi stanu i postępów w dziedzinie analityki farmaceutycznej, z którą to tematyką badania kandydatki, uprawiającej klasyczną i tradycyjną analizę z detekcją spektroskopową ale bez etapu separacji składników, nie mają wiele wspólnego. I tym razem sytuacja jest analogiczna. Znaczna część Autoreferatu, poświęcona omówieniu celu naukowego tezy habilitacyjnej i osiągniętych wyników, traktuje o znaczeniu i umocowaniach prawnych kontroli jakości leków. Jest to istotnie zagadnienie wielkiej wagi ale badania wnioskodawczynie istotnego związku z farmacją przemysłową nie mają, choć dokłada Ona wielu starań aby stworzyć wręcz przeciwne wrażenie. Przykładem kampanii autoreklamowej jest artykuł autorstwa W. Misiak i J.N. Govila, ogłoszony jako rozdział 10 w RPMP, vol. 29 –

Drug Plants III, pod tytułem „ Cyclodextrins, Structures, Properties Useful for Treating Diseases and Revitalizing Body Systems”. Utwór ten wchodził również w skład dzieła ocenianego w poprzedniej edycji starań, przez Komisję Rady Wydziału Chemii Politechniki Gdańskiej i z tej przyczyny miałem już okazję zgłaszać krytyczne o nim uwagi, widocznie nie dość wyraziste i szczegółowe, bo zostały kompletnie zignorowane. Przypomnę więc pierwszy akapit wstępu do tej publikacji: „Cyclodextrins, their properties and structure constitute an intriguing and fascinating subject that, due to their complexity, lack and extended coverage in monograph for long time. The field has grown extensively and immensely, thus discussing or even mentioning many significant works was not possible”. Pierwsze z tych zdań jest nieprawdziwe (i wadliwe gramatycznie), znaczenia drugiego trudno się domyślić ale z przypuszczalnym sensem tej wypowiedzi też nie sposób się zgodzić. Wręcz przeciwnie, literatura dotycząca cyklodekstryn jest niezwykle obfita (na dziś hasło „cyclodextrin” daje w przeglądarce Google Scholar ok. 380 000 odpowiedzi!) a prace przeglądowe od ponad pół wieku ukazują się regularnie, w tym także w najpoważniejszych czasopismach chemicznych, jak *Chem. Rev.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *JACS* lub *Acc. Chem. Res.*, (np. UC Banerjee 2002; R Challa 2005; F Cramer 1955, 1956, 1967; ME Davis 2004; Del Valle 2004; J Li 2008; T Loftsson 1999, 2001, 2005, 2007; HJ Schneider 1991, VJ Stella 1997; J. Szejtli 1979, 1998, 2004 ; K Uekama 1987.) które, choć w bardzo skromnym wyborze, pretendentka do stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie chemii jednak w tym artykule cytuje. Paragraf wstępny kończy zdanie: „The paper get information about important aspects of cyclodextrin research which play a major role in treating different diseases and revitalizing body systems”, które też najwyraźniej okazało się zbyt trudną próbą ze stosowalności reguł angielskiej gramatyki dla autorów, pozostających pod wpływem przemożnego uroku rzekomej rewitalizacji niesionej nam przez włączenie CD do składu preparatów farmaceutycznych. W części rzeczowej niezgodności z faktami są jeszcze poważniejsze, na przykład w opisie struktury beta-cyklodekstryny, na str. 161: „This enables that the secondary hydroxyl groups of carbon atom 2 and 3 to come so close to one another and intramolecular hydrogen bonding occurs” (czemu towarzyszy katastrofalnej jakości niewiadomego pod względem pochodzenia metodycznego ilustracja – Fig. 2). Jest to sugestia nieuprawniona, gdyż grupy hydroksylowe drugorzędowe znajdujące się przy atomach węgla 2 i 3 jednostek strukturalnych CD charakteryzują się klasycznym dla pierścienia piranozowego w konformacji krzesłowej ułożeniem *trans*-diekwatorialnym, co wyklucza wiązanie wodorowe między nimi. Generalnie, omawiany rozdział ma charakter artykułu przeglądowego opartego wyłącznie na danych zaczerpniętych z literatury (81 odnośników do prac oryginalnych), co oczywiście nie jest naganne ale czytelnik wynosi z tej lektury zniekształcony obraz stanu wiedzy w opisywanej dziedzinie. Autorzy koncentrują się na referowaniu prac poświęconych badaniom próbek postulowanych kompleksów inkluzyjnych CD metodami mikroskopii skaningowej i wsparciu postulatów strukturalnych metodami obliczeniowymi i modelowania molekularnego, ignorując zupełnie nieporównanie bardziej znaczące zasoby danych strukturalnych które pochodzą z pomiarów XR (dyfrakcji rentgenowskiej). Słowo „egzaming” (str. 174), którego znaczenia trudno dociec, pochodzi spoza dostępnych zasobów

leksykalnych języka angielskiego. Określenie CD/drug conjugates w odniesieniu do opisywanych przykładów jest błędne – chodzi tu o kompleksy inkluzyjne a nie o konjugaty (połączenia kowalencyjne). Zamieszczone w paragrafie zatytułowanym “Cyclodextrins properties useful for treating diseases and revitalizing body systems” (str.172) rewelacje o przeciwcholesterolowym i przeciwcukrzycowym działaniu mieszaniny wodnych ekstraktów z rośliny tropikalnej *Salacia reticulata* (znany z praktyk medycznych Ayurveda środek antydiabetyczny) i CD nie zostały poparte żadnym źródłowym odnośnikiem literaturowym. Tym samym, pompatyczny podtytuł, który przyjęto także jako główny tytuł rozdziału, traci swoje umocowanie i sens merytoryczny. Drugi z artykułów przeglądowych wchodzących w skład osiągnięcia wskazanego jako podstawa habilitacji, opublikowany w *Journal of Pharmacy and BioAllied Sciences* w 2010 r., także był już przedmiotem oceny w procedurze prowadzonej przez Komisję Wydziału Chemii Politechniki Gdańskiej. Traktuje on o zagadnieniu niezwyklej wprost wagi, jakie stanowi problematyka jakości substancji farmaceutycznych, której poświęcono już od początku nowego wieku dziesiątki opracowań książkowych i setki monografii. Artykuł pani Dr W. Misiuk określony na łamach czasopisma dość szumnie jako „invited review” liczy sobie zaledwie trzy strony tekstu (po odjęciu miejsca zajmowanego przez tytuł, abstrakt i literaturę cytowaną), jest więc czymś w rodzaju rozwinięcia spisu treści jaki można by tej tematyce przyporządkować. Dokonany w nim podział na paragrafy jest dyskusyjny ale generalnie odpowiada zasadniczemu rozróżnieniu metod analitycznych na klasyczne, koncentrujące się na analizie próbki w stanie natywnym, oraz współczesne, w których etap separacji składników próbki ma zasadnicze znaczenie dla logistyki i metodyki oznaczeń analitycznych, które powinny zgodnie zmierzać do pełnej identyfikacji składu oraz kwantyfikacji wszystkich składników. Autorka słusznie przyznaje, że metody łączone oparte na skutecznej separacji chromatograficznej stanowią podstawę współczesnych strategii analitycznych stosowanych zarówno w farmacji akademickiej czy klinicznej, jak i w przemyśle farmaceutycznym. Także i w tym przypadku przytoczona w artykule przeglądowym literatura przedmiotu nie zawiera cytowań prac własnych, co jest symptomatyczne. Prace doświadczalne wnioskodawczyni również zawierają błędy i nieścisłości, jak to już wskazywałem w poprzedniej ocenie. Na przykład w publikacji A1 (element zbioru opisującego osiągnięcie habilitacyjne w poprzednich wnioskach), która traktuje o kompleksach inkluzyjnych CD leku antydepresyjnego o nazwie trazodon – antagonisty receptorów 5HT₂ i inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny, autorka przedstawia wzór strukturalny leku z numeracją atomów, która w niczym nie koresponduje z zasadami nazewnictwa chemicznego. Nazwa systematyczna substancji aktywnej leku, zacytowana z literatury z jednym tylko błędem literowym: 2-{3-[4-(3-chlorophenyl)piperazin-1-yl]propyl}[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyridin-3(2*H*)-one, wyraźnie wskazuje pozycje lokantów przy atomach heterocyklicznych a na rysunku (Fig. 2) w publikacji żaden z numerów nie został przytoczony poprawnie. Z opisu doświadczeń nie wynika jednoznacznie jakiej substancji użyto; w preparatach leczniczych stosuje się chlorowodorek (o masie molowej 408,32 g/mol) a autorki wymieniają w tekście wyłącznie zasadę (MW. 371,86) sugerując jej masę molową: 340. W części wstępnej publikacji, czytamy: „Trazodone, known as... (tu rozwinięta nazwa

chemiczna) is a triazolopyridine derivative....” Oczywiście sytuacja jest odwrotna – struktura cząsteczki substancji aktywnej leku i odpowiadająca jej nazwa chemiczna, są pierwotne wobec nadanej później nazwy międzynarodowej substancji farmaceutycznej i poszczególnych nazw handlowych preparatów farmaceutycznych. Podobny brak precyzji dotyczy czynnika kompleksotwórczego – autorka korespondująca co prawda wie gdzie jest przód cząsteczki (podpis pod rysunkiem CD [Fig. 1]: „Representation of the front view....” ; ten sam rysunek i podpis powtarza się także w publikacjach A5 i A7!) ale nie wspomina, że w opisywanym eksperymencie użyto zupełnie innej cyklodekstryny, niż ta przedstawiona na rysunku. Trzeba tu wyjaśnić, że dostępny handlowo produkt o nazwie hydroksypropylo- β -cyklodekstryna (popularny skrót: HP- β -CD) jest w odróżnieniu od natywnej β -cyklodekstryny, mieszaniną wielu różnych związków, wynikających z nioselektywnej derywatywacji chemicznej. W swoim artykule przeglądowym (*Int J Pharm.*, 2001, 225:15-30) T. Loftsson, autorytet w tematyce CD podaje, że statystycznie możliwych jest ok. 130 000 (!) izomerów heptakis-hydroksypropylo β -cyklodekstryn, i to bez uwzględnienia ważnego faktu, że reakcja CD z tlenkiem propylenu wprowadza z każdym elementarnym aktem otwarcia pierścienia oksiranowego, nowe centrum chiralności. W publikacji A2 mamy do czynienia ze zdefiniowanymi obiektami badań – chlorowodorkiem imipraminy, β -CD i HP- β -CD ale problem niekompatybilności numeracji atomów w nazwach chemicznych i przedstawionym graficznie wzorze strukturalnym (Fig. 1) pozostaje nierozwiązany. Autorki cytują nazwę API: 3-chloro-5- β -dimethylaminopropyl]-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine, którą można uznać za dopuszczalny wariant częściej spotykanej w literaturze chemiczno-farmaceutycznej nazwy - 3-(3-chloro-10,11-dihydro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-yl)-N,N-dimethylpropan-1-amine ale numeracja atomów we wzorze na rysunku nie pasuje do żadnej z nich. Ta publikacja pochodzi z roku 2008 ale wspomniane elementy prezentacji które wskazują jako nieprecyzyjne lub nieprawidłowe, powtarzają się w całym wskazanym jako osiągnięcie cyklu, na przykład w A9, pracy opublikowanej w 2015 znów znajdujemy cytowaną już frazę: „Ofloxacin (OFL) is known as 9-fluoro-2,3-dihydro....” (podczas gdy to konkretny tricykliczny fluorochinolon jest znany jako ofloksacyna) itd., oraz po raz kolejny mamy wątpliwości co do szczegółów eksperymentu, gdyż zakupiono z firmy Sigma chlorowodorek ofloksacyny a substancją aktywną leku jest zasada, która choć słabo rozpuszczalna w wodzie, jako kwas karboksylowy znacząco zwiększa swą rozpuszczalność w warunkach fizjologicznych. Autorki ignorują fakt, że API jest mieszaniną racemiczną, której składniki mają wyraźnie zróżnicowane współczynniki eudysmiczne, oraz że do istotnych dla aktywności biologicznej właściwości ofloksacyny należy zdolność do chelatowania jonów metali, szczególnie Fe (III). Fakty te sprawiają, że modelowa sytuacja w kolbie i kuwecie pomiarowej, gdzie mamy do czynienia z modelowym układem binarnym: API wybranego leku – CD, może być znacząco różna od tej w której mamy dodatkowo do czynienia z substancjami pomocniczymi które wchodzi w skład preparatu farmaceutycznego lub nawet dramatycznie różna gdy kompleks inkluzyjny API – CD znajdzie się w funkcjonującym systemie biologicznym, gdzie systemy transportu, oddziaływania z bopolimerami i inne procesy wymiany ligandów oraz przemian metabolicznych, wytwarzają zupełnie nowe jakościowo warunki transformacji

biochemicznych i efektów biologicznych. Między innymi także i dlatego optymistyczne poglądy wnioskodawczyni na zastosowania CD w preparatach farmaceutycznych leków OUN (i chemoterapeutyków fluorochinolonowych) w związku z prowadzonymi przez nią badaniami analityczno – modelowymi należy uznać za zbyt daleko posunięte. Liczba zarejestrowanych leków w skład których wchodzi CD jest co prawda dość znaczna ale proces zdefiniowania kompleksu substancji aktywnej (oraz roli CD) i określenia bezpieczeństwa i skuteczności działania preparatu był za każdym razem realizowany z udziałem etapu badań klinicznych, jako krytycznego w procesie badań i rozwoju leku. Podsumowując, dostrzegam pewien wysiłek wnioskodawczyni skierowany na uzupełnienie ocenianej już kolekcji prac o nowe składniki, w postaci publikacji poświęconych badaniom analitycznym substancji aktywnych leków, prowadzonych w obecności składników cyklodekstrynowych. Wyniki tych badań, sprowadzające się do konstatacji, że parametry oznaczalności wybranych API nie są gorsze od tych, uzyskiwanych metodami farmakopealnymi uważam za przyczynkowe. W aspekcie ilościowym, określanym także jako naukometryczny, osiągnięcia pani dr W. Misiuk lokują się na akceptowalnym poziomie: 38 publikacji po doktoracie, z sumarycznym IF = 31,71 i liczbą punktów MNiSW 640, z liczbą cytowań według WoS = 261 i indeksem Hirscha = 9. Dane te, przytoczone przez samą wnioskodawczynię, zwyczajowo w procedurach prowadzonych pod egidą Centralnej Komisji stanowią przedmiot świadectwa wystawianego przez odpowiednią jednostkę biblioteczną – informatyczną. Jednakże jakość tej produkcji naukowej, recenzent jest zmuszony na podstawie wnikliwej lektury i umieszczenia jej w kontekście aktualnego stanu nauki, ocenić krytycznie. Przedstawione osiągnięcie nie prezentuje poziomu ekspertyzy i nowości naukowej, oczekiwanych od habilitanta w dziedzinie nauk chemicznych, zgodnie z obowiązującą Ustawą. W szczególności, trudno zaakceptować ponowne wnioskowanie o kolejny stopień naukowy na podstawie prac które zostały w prawomocnej procedurze uznane za niepełnowartościowe merytorycznie przez kompetentne i mające wszelkie umocowania formalne gremia akademickie. W opinii recenzenta jest to nierzetelność naukowa i zawodowa, na granicy arogancji.

Nie znajduję wystarczających podstaw do poparcia wniosku pani dr Wiesławy Misiuk, z dnia 22-07-2015, o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego w dziedzinie nauk chemicznych.

Warszawa, 27-11-2015

Prof. dr hab. Grzegorz Gryniewicz

Instytut Farmaceutyczny, Warszawa