



Lublin, 2021-01-02

Prof. dr hab. Anna Gumieniczek

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym Pana dr n. farm. Macieja Stawnego

Dr Maciej Stawny ukończył studia na kierunku farmacja Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (UMP) w roku 2004. W roku 2009 uzyskał specjalizację w zakresie farmacji szpitalnej. W roku 2010 uzyskał stopień doktora n. farm. na podstawie rozprawy pt. *Wpływ sterylizacji radiacyjnej na niektóre antybiotyki pochodne 1-fenylopropan-1-olu w fazie stałej* wykonanej pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Barbary Marciniak. Od roku 2014 pracuje w Katedrze Chemii Farmaceutycznej UMP na stanowisku adiunkta.

Dorobek naukowy przed uzyskaniem stopnia doktora

Dorobek naukowy dr Macieja Stawnego przed uzyskaniem stopnia doktora to współautorstwo 11 prac oryginalnych o łącznej wartości IF 12,072 i 202 punkty KBN/MNiSW. Ten okres działalności to również 22 doniesienia zjazdowe, w tym 14 na zjazdach międzynarodowych. Zainteresowania naukowe Habilitanta w tym okresie dotyczyły przede wszystkim trwałości radiochemicznej substancji czynnych, głównie antybiotyków, a także substancji pomocniczych stosowanych w technologii postaci leku. Drugi obszar zainteresowań w tym okresie to problematyka związana z przygotowywaniem płynów infuzyjnych w aptece szpitalnej, a trzeci, problematyka występowania u pacjentów reakcji alergicznych po podaniu substancji leczniczych.

W publikacjach analitycznych z tego okresu Habilitant wykorzystywał między innymi metody EPR, DSC, NMR, spektrofotometrię UV oraz spektrometrię mas. Badania prowadzone w tym okresie były finansowane w ramach grantów uczelnianych oraz częściowo ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego. W tym okresie Habilitant nawiązał wartościowe współprace naukowe z ośrodkami krajowymi i zagranicznymi. W roku 2007 odbył miesięczny staż w Wielkiej Brytanii połączony ze szkoleniem w zakresie stosowania techniki NMR w analizie leków. Ukończył także miesięczny kurs w zakresie analitycznych zastosowań spektrometrii mas.

W tym czasie otrzymał dwukrotnie nagrodę naukową Rektora UMP (2007, 2009). W roku 2011 praca doktorska Habilitanta uzyskała nagrodę Komitetu Chemii Analitycznej PAN jako najlepsza praca wykorzystująca metody spektrofotometryczne.

Dorobek naukowy po uzyskaniu stopnia doktora

Po obronie pracy doktorskiej Habilitant kontynuował badania dotyczące trwałości radiochemicznej wybranych leków i substancji pomocniczych oraz badania związane z problematyką preparatów podawanych pozajelitowo. W zakresie badań radiochemicznej trwałości leków, w tym okresie Habilitant jest współautorem monografii, a także kilku kolejnych publikacji oraz 7 doniesień zjazdowych.

Po uzyskaniu tytułu doktora, szczególnym problemem badawczym w działalności naukowej Habilitanta stała się technologia mieszanin do żywienia pozajelitowego, w tym zagadnienia związane z ich składem, trwałością fizyko-chemiczną oraz potencjalnymi interakcjami, podczas podawania pacjentom w różnych sytuacjach klinicznych. Mieszanina do odżywiania pozajelitowego stanowi bardzo złożony preparat farmaceutyczny będący emulsją typu o/w i zawierającą z reguły wiele substancji czynnych i pomocniczych, co zwiększa ryzyko jej niestabilności fizycznej, chemicznej oraz ryzyko niekorzystnych interakcji. Dodatkowy problem pojawia się po dodaniu do mieszaniny żywieniowej kolejnych leków niezbędnych w procesie terapeutycznym, a także leków podawanych pacjentowi z innego opakowania, ale przez ten sam dostęp naczyniowy. Kolejne problemy mogą być związane ze stanem pacjenta oraz wydolnością jego systemu naczyniowego.

Ze względu na stopień złożoności mieszaniny żywieniowej, ocena jej stabilności oraz wiarygodna ocena ryzyka wystąpienia interakcji pomiędzy jej poszczególnymi składnikami stanowi niewątpliwie wyzwanie dla każdego analityka. Tym bardziej, że piśmiennictwo naukowe oraz urzędowe wykazy nie definiują wielu trudnych sytuacji, które mogą wystąpić w praktyce szpitalnej. Z tego punktu widzenia badania podjęte przez Habilitanta dotyczące trwałości oraz kompatybilności mieszanin żywieniowych wydają się z jednej strony bardzo interesujące pod względem naukowym, a z drugiej bardzo istotne pod względem praktycznym.

W zakresie problematyki związanej z oceną mieszanin żywieniowych w różnych aspektach, w okresie po uzyskaniu stopnia doktora, ale bez prac włączonych do cyklu habilitacyjnego, Kandydat jest współautorem 2 rozdziałów w monografiach oraz 8 publikacji, a także 4 wykładów na zaproszenie i 12 doniesień zjazdowych, w tym 4 doniesień na zjazdach międzynarodowych. Sumaryczna wartość współczynnika IF dla tych prac wynosi 19,691 oraz 472 (222) punkty KBN/MNiSW (bez prac włączonych do cyklu habilitacyjnego).

Cykl badań będący podstawą ubiegania się o stopień doktora habilitacyjnego stanowi zbiór 7 publikacji pt. *Badania trwałości i kompatybilności mieszanin żywieniowych w aspekcie zwiększania bezpieczeństwa terapii pacjentów żywionych pozajelitowo*” opublikowanych w latach 2013 (praca pogładowa H1) oraz 2019-2020 (prace oryginalne H2-H7). Łączna wartość współczynnika IF dla prac włączonych do cyklu wynosi 27,714 oraz 690 (160) punktów KBN/MNiSW). We wszystkich publikacjach Habilitant jest pierwszym autorem. Z autoreferatu i oświadczeń współautorów wynika, że Habilitant opracował koncepcję badań, wykonał lub współwykonał opisane badania, opracował otrzymane wyniki oraz przygotował manuskrypty do druku i odpowiedzi na recenzje.

Powodzenie terapii żywieniowej zależy przede wszystkim od prawidłowego ustalenia potrzeb energetycznych i elektrolitowych pacjenta, optymalnie dostosowanych do jego stanu klinicznego, a następnie od przygotowania i podania stabilnej i kompatybilnej mieszaniny żywieniowej. Dodatkowe problemy może stwarzać dodawanie leków do mieszaniny, albo podawanie leków i mieszaniny żywieniowej przez ten sam dostęp naczyniowy. Przegląd piśmiennictwa dotyczący stabilności mieszanin żywieniowych, dostępnych metod ich analizy oraz możliwości dodawania do nich dodatkowych leków Habilitant przedstawił w pracy pogładowej H1. Podjęta problematyka jest istotna, bo pomimo dostępnych różnych technik analitycznych, jak dotąd nie opracowano kompleksowych procedur analitycznych w badaniach stabilności mieszanin żywieniowych, ani kryteriów akceptacji, jakie powinna spełniać mieszanina żywieniowa, aby móc uznać ją za bezpieczną pod względem fizyko-chemicznym. Wymagania farmakopealne w tym zakresie wskazują jedynie na badanie dotyczące wielkości cząstek emulsji tłuszczowej. Jednocześnie lekarze klinicyści oraz farmaceuci szpitalni oczekują na wyniki badań dotyczących stabilności leków po ich dodaniu do mieszanin żywieniowych oraz badań kompatybilności leków z mieszaninami żywieniowymi w czasie łącznego podawania przez tą samą linię infuzyjną. Dlatego, celem badań przeprowadzonych przez Habilitanta i opublikowanych w pracach doświadczalnych H2-H7 było określenie potencjalnych interakcji pomiędzy wybranymi do badań lekami a mieszaninami żywieniowymi i ocena możliwości ich łącznego podawania z jednego opakowania lub w czasie równoczesnej infuzji.

Tego typu badania wymagały przeprowadzenia zarówno charakterystyki fizyko-chemicznej mieszanin żywieniowych bez i po dodaniu badanego leku, jak również ilościowego oznaczenia zawartości badanych leków, w celu określenia ich trwałości w mieszaninie. Jako substancje lecznicze Habilitant wybrał tiaminę, kwas askorbowy oraz ampicynę w wysokich dawkach stosowanych w określonych jednostkach chorobowych, tj. odpowiednio

encefalopatii Wernickiego, zaawansowanej chorobie nowotworowej oraz zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniu wsierdza i posocznicy. Wybór leków do badań stabilności podyktowany był brakiem informacji w dostępnym piśmiennictwie na temat trwałości wysokich dawek tiaminy, kwasu askorbowego i ampicyliny po dodaniu do mieszanin żywieniowych i jednocześnie wynikał z klinicznej potrzeby podawania pacjentom mieszanin żywieniowych wzbogaconych o te leki.

Badania stabilności leków w mieszaninach żywieniowych Habilitant prowadził w różnych warunkach temperatury i dostępu światła słonecznego. Następnie mieszaniny bez dodatku leków oraz z dodatkiem leków były badane poprzez pomiar pH, osmolalności, potencjału zeta i wielkości cząstek emulsji tłuszczowej oraz poprzez pomiar zawartości badanych leków metodą HPLC. Wszystkie metody ilościowe zostały dokładnie zwalidowane według wytycznych ICH oraz wymagań farmakopealnych. Stabilność tiaminy i kwasu askorbowego Habilitant zbadał w sześciu, a ampicyliny w pięciu mieszaninach żywieniowych, różniących się rodzajem aminokwasów, ilością emulsji tłuszczowej oraz zawartością jonów sodu, potasu, wapnia, magnezu i jonów fosforanowych.

Habilitant stwierdził, że dodanie ampicyliny do mieszanin żywieniowych nie wpłynęło na ich stabilność fizyko-chemiczną. Obserwował nieistotny wzrost wartości pH i nieistotne zmniejszenie potencjału zeta. W zakresie badania trwałości ampicyliny dodanej do mieszanin stwierdził spadek zawartości ampicyliny poniżej dopuszczalnego poziomu akceptacji po 48 godzinach od przygotowania próbek. Jednakże, biorąc pod uwagę czas trwania typowego wlewu mieszaniny żywieniowej od 16 do 24 godzin, stwierdził, że można rekomendować dodawanie ampicyliny do badanych mieszanin żywieniowych bezpośrednio przed podaniem ich pacjentowi.

Badając wpływ tiaminy na stabilność emulsji tłuszczowej, Habilitant stwierdził, że badane mieszaniny żywieniowe bez i z dodatkiem wysokiej dawki tiaminy charakteryzowały się odpowiednimi parametrami fizykochemicznymi, aby móc je bezpiecznie podawać we wlewie dożylnym. W przypadku badania trwałości tiaminy zaobserwował negatywny wpływ temperatury i światła. Jednocześnie stwierdził, że wzrost zawartości emulsji tłuszczowej chronił tiaminę przed rozkładem. Na podstawie analizy uzyskanych wyników Habilitant stwierdził, że można rekomendować suplementację mieszanin żywieniowych o przebadanym składzie tiaminą w wysokiej dawce, ale tylko bezpośrednio przed infuzją, zalecając jednocześnie ochronę mieszaniny żywieniowej przed światłem i zastosowanie fotoprotekcyjnych zestawów infuzyjnych.

Podczas badania wpływu kwasu askorbowego na trwałość badanych mieszanin żywnościowych, Habilitant stwierdził nieistotne zmiany pH, potencjału zeta oraz wielkości cząstek, co potwierdziło ich wystarczającą stabilność w badanym okresie czasu. Jednocześnie wykazał, że suplementacja mieszanin żywnościowych wysoką dawką kwasu askorbowego jest możliwa tylko bezpośrednio przed infuzją i pod warunkiem zastosowania ochrony przed światłem.

Kolejne prace oryginalne z cyklu habilitacyjnego dotyczyły określenia możliwości wspólnej infuzji wankomycyny (H6) lub kolistyny (H7) z mieszaninami żywnościowymi przez tę samą linię infuzyjną za pomocą łącznika-Y. Tego typu badania, określane jako badania kompatybilności leków z mieszaninami żywnościowymi, polegały na ocenie parametrów fizyko-chemicznych mieszanin żywnościowych i połączeń mieszanina żywnościowa-lek. Do badań Habilitant wybrał 5 mieszanin żywnościowych różniących się objętością, kalorycznością oraz składem jakościowo-ilościowym, co w różny sposób wpływało na stabilność układu olej-woda oraz parametry fizyczne takie jak pH, osmolalność, potencjał zeta czy wielkość cząstek emulsji tłuszczowej. Badania kompatybilności Habilitant prowadził w symulowanych warunkach klinicznych, tj. w temperaturze pokojowej z dostępem światła, poprzez pomiar odpowiednich parametrów fizyko-chemicznych (kontrola wizualna, pomiar wielkości cząstek emulsji tłuszczowej, pH, osmolalności i potencjału zeta). Dla obydwu leków wybrał do badań takie dawki, które stosowane są w praktyce klinicznej. W przypadku wankomycyny była to dawka stosowana w leczeniu infekcji u pacjentów krytycznie chorych. W przypadku kolistyny badał dawkę, którą stosuje się u krytycznie chorych poddawanych przerywanej hemodializie. Należy podkreślić, że piśmiennictwo w zakresie kompatybilności mieszanin żywnościowych z wankomycyną jest niewystarczające, a przypadku kolistyny brak jest odpowiednich opracowań. Habilitant wykazał, że jednoczesne podawanie wankomycyny z niektórymi mieszaninami może być rekomendowane jako bezpieczne, natomiast nie powinno się podawać tego antybiotyku łącznie z mieszaninami zawierającymi oliwę z oliwek, z uwagi na ich obniżoną stabilność i podatność na tworzenie aglomeratów. W przypadku połączenia kolistyny z badanymi mieszaninami nie obserwowano destabilizacji emulsji tłuszczowej oraz tworzenia się osadów, co upoważniło go do wniosku, że takie połączenia można rekomendować jako bezpieczne.

Badania zebrane w cyklu habilitacyjnym mają wysoką wartość naukową, a 4 prace z cyklu zostały opublikowane w czasopiśmie o wysokiej punktacji Ministerstwa Nauki, tj. 100 i 140 punktów. Należy podkreślić, że tematyka podjęta przez dr Stawnego jest tematyką złożoną,

wymagającą przeprowadzenia dużej liczby badań oraz zastosowania różnorodnych metod analitycznych, stosowanych zarówno w analizie leków jak i w technologii postaci leku.

Całkowity dorobek naukowy dr Macieja Stawnego (stan na dzień 26.05.2020) obejmuje 31 publikacji pełnotekstowych, 1 monografię, 2 rozdziały w monografiach oraz 41 doniesień zjazdowych i 4 wykłady na zaproszenie. Sumaryczna wartość współczynnika IF dla tych prac wynosi 59,477 oraz 1364 (584) punktów KBN/MNiSW), liczba cytowań według bazy Web of Science wynosi 71 (bez autocytowań), a indeks h jest równy 6.

Kandydat zrealizował bądź realizuje kilka projektów badawczych finansowanych ze źródeł zewnętrznych. Dotychczas był głównym wykonawcą grantu SONATA (2016-2020) dotyczącego badania trwałości i kompatybilności leków i mieszanin żywieniowych stosowanych w leczeniu zakażeń układowych oraz kierownikiem grantu MINIATURA (2019-2020) dotyczącego badania stabilności pediatrycznych mieszanin żywieniowych. Jest także wykonawcą w granie OPUS (2020-2025), gdzie prowadzone są badania nad zastosowaniem kurkuminoïdów i polifenoli w terapii nowotworów układu moczowego.

Habilitant intensywnie współpracował lub współpracuje z wieloma ośrodkami krajowymi, tj. Wydziałem Fizyki Makromolekularnej, Wydziałem Fizyki Medycznej oraz Wydziałem Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Instytutem Genetyki Roślin oraz Instytutem Fizyki Molekularnej PAN w Poznaniu, Instytutem Chemii Organicznej PAN w Warszawie oraz Instytutem Ekspertyz Sądowych w Krakowie. W roku 2015 nawiązał współpracę naukową z BC Cancer Agency, Center for the North, Pharmacy Prince George w Kanadzie, a w roku 2017 z Wydziałem Urologii Uniwersytetu w Toledo, USA.

Współpracuje także z czasopismami branżowymi jako recenzent publikacji, np. z European Journal of Pharmaceutical Sciences (2 recenzje), Molecules (1 recenzja), Pharmaceutics (4 recenzje), Nutrients (4 recenzje), Journal of Clinical Medicine (1 recenzja), Applied Sciences (1 recenzja), Current Pharmaceutical Analysis (2 recenzje). Pełnił także funkcję współredaktora wydania specjalnego czasopisma Antibiotics (ISSN 2079-6382) „*Interactions Between Antibiotics and Other Drugs - Common Clinical Problem*”.

W latach 2016-2018 Habilitant odbył trzy tygodniowe kursy dotyczące żywienia klinicznego, żywienia enteralnego oraz kontroli glikemii u pacjentów krytycznie chorych, organizowane przez Fundację Akademia Aesculap w Melsungen, Pradze i Berlinie. Jest także uczestnikiem projektu ORBIS (Open Research Biopharmaceutical Internships Support) Research and Innovation Staff Exchange (RISE) w ramach Działań Programu Ramowego Horyzont 2020, w ramach którego jest zaplanowany kolejny zagraniczny staż naukowy. W roku 2017 Habilitant otrzymał kolejną nagrodę naukową Rektora UMP.

Analiza dorobku naukowego Habilitanta po uzyskaniu stopnia doktora wskazuje na Jego dużą aktywność naukową, na umiejętności aplikowania o granty i stypendia, a także nawiązywania współpracy naukowej z ośrodkami polskimi oraz zagranicznymi. Należy podkreślić wysoki poziom merytoryczny prowadzonych badań naukowych i konsekwencję w realizacji założonych celów badawczych. Interesujące wyniki przeprowadzonych eksperymentów naukowych mają też charakter aplikacyjny, ukierunkowany na rozwiązanie problemów związanych z optymalizacją żywienia pozajelitowego oraz pozajelitowego podawania leków. Podsumowując dorobek uzyskany przez Habilitanta oraz Jego zainteresowania naukowe, należy stwierdzić, że prowadzone badania wnoszą istotny wkład w rozwój farmacji szpitalnej, wskazując na szereg problemów farmaceutycznych i terapeutycznych w aspekcie naukowym, a także proponując rozwiązania dla trudnych sytuacji pojawiających się w praktyce szpitalnej.

Działalność dydaktyczna i organizacyjna

Dr Maciej Stawny prowadzi zajęcia dydaktyczne z przedmiotów Chemia leków, Technologia postaci leku, żywienie pozajelitowe, Wyroby medyczne oraz Apteka szpitalna w strukturze ZOZ, dla studentów kierunku farmacja oraz z przedmiotu Medicinal chemistry dla studentów anglojęzycznych programu PharmD. Bierze aktywny udział w modyfikacji programów nauczania, organizacji ćwiczeń oraz ocenie postępów nauczania. Programy dla przedmiotów Wyroby medyczne oraz Apteka szpitalna w strukturze ZOZ są jego autorskimi opracowaniami. Podkreślenia wymaga różnorodność prowadzonych zajęć dydaktycznych, dotyczących chemii leków, technologii postaci leku i farmacji klinicznej. Od 2005 roku był opiekunem i/lub promotorem 15 prac magisterskich. Prowadzi także kursy na studiach podyplomowych z farmacji szpitalnej oraz farmacji klinicznej (od 2007 roku). W ramach tych zajęć opracował 2 autorskie kursy Wyroby medyczne i gazy medyczne oraz Farmaceutyczne zasady przygotowywania mieszanin żywnościowych. Pełnił także lub pełni funkcję promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich dotyczących problematyki żywienia pozajelitowego.

Dr Maciej Stawny był pełnomocnikiem JM Rektora UMP ds. praktyk wakacyjnych dla studentów IV roku kierunku farmacja (w roku akademickim 2009/2010), a także członkiem Rady Programowej Wydziału Farmaceutycznego UMP (jako interesariusz zewnętrzny) dla kierunku farmacja (w latach 2013-2014). Od 2019 roku jest członkiem Rady Wydziału Farmaceutycznego UMP.

Był członkiem komitetów organizacyjnych Międzynarodowej Konferencji Naukowej „100-lecie nauczania farmacji oraz 40-lecia analityki medycznej w Poznaniu” (2019) oraz

I Ogólnopolskiej Konferencji Radiofarmaceutycznej w Łodzi (2010). Dr Stawny był inicjatorem komitetu założycielskiego, a od 2018 roku jest prezesem Polskiego Towarzystwa Technologii i Wyrobów Medycznych. Jest też członkiem European Society for Clinical Nutrition and Metabolism od 2015 roku. Godną uwagi jest działalność Kandydata w obszarze popularyzacji nauki oraz działalność na rzecz środowisk medycznych. W latach 2006-2019 Habilitant prowadził zajęcia warsztatowe, kursy oraz wykłady na konferencjach naukowych, sympozjach i spotkaniach naukowych poświęconych tematyce żywienia klinicznego. Głównymi odbiorcami przedstawianych treści byli farmaceuci szpitalni, pielęgniarki oraz lekarze. W roku 2020 dr Stawny brał udział w opracowaniu monografii narodowej *Solutio antiseptica spirituosa ad usum dermicum* do Farmakopei Polskiej wydanie XI, która została wprowadzona z uwagi na sytuację epidemiologiczną związaną z zakażeniami koronawirusem i umożliwiła sporządzenie tego roztworu w aptece.

Wniosek końcowy

Dr Maciej Stawny posiada wartościowy dorobek naukowy o wysokiej wartości współczynnika IF i znaczącej liczbie cytowań. Na podkreślenie zasługuje bardzo interesująca tematyka podejmowanych badań, znajomość różnorodnych technik analitycznych oraz umiejętność łączenia pracy naukowca i farmaceuty szpitalnego. Należy dodać, że jest On zaangażowanym nauczycielem akademickim, otwartym na nowe wyzwania, a także dobrym organizatorem i uczestnikiem przedsięwzięć popularyzujących naukę, szczególnie wśród przedstawicieli zawodów medycznych współpracujących w ramach zespołów terapeutycznych. Jestem przekonana, że dr Stawny posiada kwalifikacje do prowadzenia samodzielnej pracy naukowo-badawczej oraz dydaktycznej. Uznaniem budzi Jego umiejętność prowadzenia szerokiej współpracy naukowej, a także współpracy z personelem medycznym. Uważam, że Kandydat spełnia kryteria wynikające z ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce dnia z dnia 20 lipca 2018 r., tj. posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutycznej oraz wykazuje się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w tym zagranicznej. W związku z powyższym, rekomenduję dopuszczenie dr Macieja Stawnego do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

2021-01-02

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Chemii Leków
Gymnaż
Prof. dr hab. Anna Gumińczak