



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Wydziału Farmaceutycznego
dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni**

Recenzja w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego
Pana dr n. Marcina Skotnickiego,
zatrudnionego na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wykształcenie, uzyskane stopnie naukowe i przebieg pracy zawodowej

Pan dr n. farm. Marcin Skotnicki studia na kierunku farmacja ze specjalnością analityka farmaceutyczna ukończył na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej w Gdańsku w roku 2005. Po otrzymaniu dyplomu pracę rozpoczął i kontynuował z przerwami pracę w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku macierzystego uniwersytetu, uzyskując w 2015 r. na podstawie dysertacji, pt. „Charakterystyka walsartanu oraz badanie jego zgodności fizykochemicznej z bisoprololem z wykorzystaniem różnicowej kalorymetrii skaningowej i magnetycznego rezonansu jądrowego w fazie stałej” wykonanej pod kierunkiem dr hab. Marka Pydy stopień dr n. farm. W roku 2019 był 4 miesiące zatrudniony w Trinity College Dublin, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences w charakterze asystenta. Od roku 2017 do chwili obecnej jest zatrudniony na stanowisku adiunkta w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Odbył liczne staże naukowe w jednostkach naukowych i firmach farmaceutycznych zarówno w kraju, jak i zagranicą m.in.: na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu w Lublanie (staż dydaktyczny), Applied Process Company (APC) Ltd, Loughlinstown w Dublinie, JSC Farmak w Kijowie, dziale badawczo-rozwojowym firmy farmaceutycznej produkującej leki generyczne; w ramach Open Research Biopharmaceutical Internships Support (ORBIS), Wydziale Chemii w Laboratorium Zaawansowanej Analizy Termicznej Politechniki Rzeszowskiej im. Ignacego Łukasiewicza, Wydział Chemii, Pracownia Spektroskopii Magnetycznego Rezonansu Jądrowego w Ciele Stałym (Solid-state NMR Group) Uniwersytetu w Durham. Odbył liczne kursy organizowane przez krajowe i zagraniczne firmy i instytucje naukowe w zakresie farmacji praktycznej oraz preformulacji i analizy ciała stałego, które przyczyniły się do mojego rozwoju naukowego oraz umożliwiły realizację nowych wyzwań dydaktycznych, szczególnie w zakresie opieki farmaceutycznej. Habilitant posiada dodatkowo prawo wykonywania zawodu farmaceuty w Wielkiej Brytanii i Irlandii, i co istotne w przebiegu pracy zawodowej pracę naukową łączył z pracą zawodową w aptece.

Ocena dorobku naukowego i aktywności naukowej

Dotychczasowy dorobek naukowy dr n. farm. Marcina Skotnickiego na dzień 13.11.2022 obejmuje łącznie: 21 publikacji z czego 18 w czasopismach z IF, 3 w czasopismach bez IF, 1 rozdział w monografii naukowej, 26 komunikatów zjazdowych prezentowanych na krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania IF uzyskanego dorobku naukowego, zgodnie z rokiem opublikowania, **wynosi według autora 65,919 (według biblioteki 49,919), a punktacja MEiN 842**. Prace ze współczynnikiem wpływu IF ukazały się w uznanych czasopismach międzynarodowych, głównie z zakresu nauk farmaceutycznych. Według bazy Web of Science All Databases całkowita liczba cytowań bez autocytowań ww. prac wynosiła 127 (bez autocytowań), a index

Hirscha był równy 8, co wykazuje na dystrybucję cytowań i rozpoznawalność prac naukowych Habilitanta.

Dr Marcin Skotnicki brał udział w 6 projektach finansowanych na drodze konkursów, jest kierownikiem projektu Miniatura 6 (projekt nr 555500) oraz współautorem projektu międzynarodowego i międzysektorowego ORBIS (Open Research Biopharmaceutical Internships Support) finansowanego z Komisji Europejskiej oraz projektu Premia na Horyzoncie (380091/PnH/2018) finansowanego przez MNiSW. Brał udział jako wykonawca w projekcie finansowanym przez Science Foundation Ireland i firmy farmaceutyczne oraz w projekcie badań własnych UMP. **Wysoko oceniam umiejętność i skuteczność Habilitanta w pozyskiwaniu finansowania własnych prac badawczo-rozwojowych i rozwoju naukowego ze źródeł zewnętrznych w trybie konkursowym.**

Habilitant współpracował i kontynuuje współpracę z jednostkami naukowymi m.in.: Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology w Helsinkach, Farmak JSC w Kijowie, School of Pharmacy, Trinity College w Dublinie, Pracownią spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego w ciele stałym (Solid-state NMR Group, Wydział Chemii Uniwersytetu w Durham, Wydziałem Chemii i Biochemii Brigham Young University w Provo, Wydziałem Farmaceutycznym Carol Davila University of Medicine and Pharmacy of Bucharest, Laboratorium Zaawansowanej Analizy Termicznej Zakładu Chemii Organicznej Politechniki Rzeszowskiej, Katedrą i Zakładem Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Zakładem Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Instytutu Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego, i jednostkami z sektora gospodarczego w kraju i zagranicą m.in.: Applied Process Company (APC) Ltd, Loughlinstown w Dublinie, firmą Biofarm sp. z o. o. w Poznaniu. Powyższe współpracy świadczą o dużej aktywności naukowej i samodzielności w podejmowaniu współpracy przez Habilitanta. W autoreferacie Habilitant wspominał o pełnieniu funkcji współredaktora wydania specjalnego czasopisma *Pharmaceutics*, recenzowaniu prac naukowych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym.

Po zapoznaniu się z przedstawionymi publikacjami na uznanie zasługuje konsekwencja w realizacji tematu badawczego już od wczesnych prac realizowanych przed uzyskaniem stopnia doktora, co świadczy o ukierunkowaniu pracy naukowej, umiejętności prowadzenia badań i stosowania zaawansowanych metod analizy formulacji w fazie stałej, w tym metod termicznych, spektroskopii w podczerwieni, spektroskopii Ramana, technik dyfrakcji rentgenowskiej, spektroskopii NMR w ciele stałym.

Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji

Osiągnięcie naukowe stanowiące podstawę ubiegania się o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego stanowią wyniki badań przedstawionych w cyklu 4 publikacji zebranych pod wspólnym tytułem „Badania fazy krystalicznej i amorficznej trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych stosowanych w chorobach układu sercowo-naczyniowego”. Prace zaliczone do cyklu ukazały się w czasopismach o zasięgu międzynarodowym ze współczynnikiem oddziaływania IF o sumarycznej wartości 15,670 (w sumie 400 punktów MNiSW, w tym część prac opublikowanych w czasopismach klasyfikowanych w kwartylach Q1 i Q2 wg JCR). We wszystkich 4 pracach opublikowanych w latach 2019-2022 Habilitant jest pierwszym i jednocześnie korespondencyjnym autorem, a załączone oświadczenia współautorów prac stanowią formalne potwierdzenie wkładu dr Marcina Skotnickiego w przygotowanie zarówno koncepcji manuskryptów, jak i zaprojektowanie i, interpretację wyników oraz redakcję prac badawczych wchodzących w skład osiągnięcia.

Celem badań wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wskazanych przez dr Marcina Skotnickiego jako podstawę habilitacji, była charakterystyka struktury oraz

procesów kinetycznych i termodynamicznych fazy krystalicznej i amorficznej oraz ocena wpływu struktury na właściwości fizykochemiczne trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych stosowanych w chorobach sercowo-naczyniowych. Ponadto wykazanie przydatności zaawansowanych metod kalorymetrycznych i spektroskopowych (głównie SSNMR) w analizie faz stanu stałego substancji leczniczych, w szczególności fazy amorficznej.

W pracy H1. Habilitant podjął badania nad charakterystyką termicznej bezwodnej formy krystalicznej i amorficznej indapamidu oraz analizował możliwość potencjalnego zastosowania formy amorficznej substancji w formulacjach z wykorzystaniem różnicowej kalorymetrii skaningowej i relaksacyjnej kalorymetrii adiabatycznej. Wyznaczono parametry przejść fazowych, ciepło właściwe w zakresie temperatur od 1,84 do 523,15 K oraz linie bazowe cieczy i ciała stałego za pomocą PPMS i DSC dla form krystalicznej i amorficznej substancji. Finalnie w pracy uzyskano charakterystykę termiczną obu form indapamidu, przy czym substancja w formie amorficznej nie wykazywała tendencji do reorganizacji struktury, nie ulegała rekrytalizacji podczas cykli chłodzenia/ogrzewania, natomiast ulegała starzeniu fizycznemu w warunkach prowadzenia eksperymentów. **Praca dostarcza wiedzy na temat problemów technologicznych, które mogą być istotnie wnoszące w badaniach nad projektowaniem stałych form leku z substancjami w formie amorficznej, gdzie istnieje potrzeba badań trwałości fizycznej formulacji w związku z ich niestabilnością i wpływem warunków przechowywania na właściwości produktu. Jest to zagadnienie istotne w pracach preformulacyjnych i przy określaniu stabilności produktów leczniczych w warunkach przemysłowych.**

Kolejno w pracy H2 dr Marcin Skotnicki podjął badania dotyczące trudno rozpuszczalnych API: atorwastatyny i irbesartanu w układzie ko-amorficznym otrzymywanym w wyniku stopienia mieszaniny fizycznej substancji i następnie jej stopienia. Badany układ został w pełni scharakteryzowany przy użyciu TGA, DSC, FTIR, wykonano obliczenia kwantowo-mechaniczne oparte na teorii funkcjonału gęstości (DFT), ponadto przeprowadzono badania specyficznej szybkości rozpuszczania. Krótkoterminowe badania stabilności wykazały, że ko-amorficzny układ ibesartan-atorwastatyna nie ulegał rekrytalizacji oraz fizycznemu starzeniu w warunkach eksperymentu. Analizy FTIR, porównanie wartości Tg eksperymentalnego i wyznaczonego za pomocą obliczenia dla układu ko-amorficznego oraz obliczenia DFT ujawniły interakcje molekularne między API w układzie ko-amorficznym, które mogą tłumaczyć zwiększenie stabilności fizycznej układu. Finalnie otrzymywanie form ko-amorficznych zwiększało zarówno stabilność, jak i szybkość rozpuszczania irbesartanu, natomiast nie wpływało na krótkoterminową stabilność atorwastatyny, jednocześnie przy negatywnym wpływie na jej kinetykę rozpuszczania. **Badanie oddziaływań międzycząsteczkowych w fazie stałej są ważnym zagadnieniem analizowanym w technologii postaci leku docelowo dla zwiększenia stabilności fizycznej projektowanych układów oraz wyjaśnienia mechanizmów odpowiadających za zmiany właściwości fizykochemicznych tj. mobilności molekularnej czy szybkości rozpuszczania substancji czynnych składowych rozwijanych formulacji *fixed dose*.**

W pracy H3 Habilitant kontynuował badania nad charakterystyką fazy krystalicznej i amorficznej ibesartanu z wykorzystaniem ^{13}C , ^{15}N i ^1H NMR w fazie stałej w fazie stałej. Biorąc pod uwagę, iż struktura tautomeryczna ibesartanu może mieć istotny wpływ na kinetykę rozpuszczania, analiza i rozwiązanie struktury lepiej rozpuszczalnej formy A substancji jest ważne dla pełnej oceny dostępnych produktów handlowych z ibesartanem, w sytuacji zdarzeń wycofywania z rynku preparatów złożonych z substancją. **Finalnie wyniki pracy stanowią oryginalny wkład do wiedzy na temat kompleksowego podejścia do planowania oceny surowca, oceny wpływu procesu technologicznego, warunków przechowywania na postać i strukturę substancji w stanie stałym. Zaproponowanie i zastosowanie podejścia wykorzystującego spektroskopię NMR w ciele stałym do**

wyjaśnienia różnic w zawartości i trwałości poszczególnych tautomerów substancji w analizie jakościowej, zwłaszcza w stanie amorficznym, stanowi bieżąco rozwijany kierunek badań zawansowanej charakterystyki surowców farmaceutycznych.

W pracy H4 dr Marcin Skotnicki za pomocą zaawansowanej analizy termicznej z wykorzystaniem PPMS i DSC opisał fazę krystaliczną i amorficzną karwedylolu, kolejnej słabo rozpuszczalnej substancji leczniczej klasy II BCS o potencjalnie niskiej stabilności fizycznej w stanie amorficznym oraz podatnej na starzenie fizyczne w temperaturze pokojowej. Uzyskał funkcje teoretyczne opisujące pojemność cieplną krystalicznego karwedylolu w niskich temperaturach (poniżej 7 K) oraz funkcję Debye'a-Einsteina dla wysokich temperatur (powyżej 48 K). Pomiary dostarczyły informacji na temat ruchliwości molekularnej w fazie amorficznej, wyznaczono energię aktywacji przejścia szklistego i parametr kruchości. Finalnie zbadano kinetykę starzenia materiału amorficznego, wskazując na występowanie starzenia fizycznego zarówno podczas krótko- i długoterminowego przechowywania amorficznego karwedylolu, co może mieć wpływ na jego właściwości biofarmaceutyczne i może limitować zastosowanie fazy amorficznej w preparatach farmaceutycznych.

Przedstawione do recenzji osiągnięcie dr Marcina Skotnickiego wnosi oryginalny wkład do wiedzy w kontekście interdyscyplinarnego podejścia do oceny surowca farmaceutycznego, wpływu procesu technologicznego i wpływu czasu i sposobu przechowywania surowca, produktu leczniczego na zmiany w strukturze fizycznej API w stanie stałym. Za istotne oryginalne dokonania stanowiące o wkładzie badań do dyscypliny nauki farmaceutyczne uważam w szczególności:

- podejście do charakterystyki właściwości fizykochemicznych materiałów w różnej fazie stanu stałego,
- istotność badań dla aplikacyjnego podejścia do oceny surowców, produktów leczniczych,
- wykazanie przydatności i uniwersalności zaawansowanych metod kalorymetrycznych (PPMS i DSC) do badań różnych procesów fizykochemicznych, w tym przemian fazowych w wybranych substancji farmaceutycznych w stanie stałym,
- wykazaniu użyteczności NMR w fazie stałej do charakterystyki struktury i ruchliwości molekularnej API, w szczególności jego fazy amorficznej, którą trudno scharakteryzować innymi metodami,
- udowodnieniu po raz pierwszy, że forma amorficzna irbesartanu występuje w postaci mieszaniny dwóch tautomerów w stosunku 1:2 (2H/1H),
- potwierdzeniu np. dla karwedylolu, że wysoka ruchliwość molekularna nie jest jedynym czynnikiem wpływającym na niestabilność materiału amorficznego.

Doceniam zastosowaną organizację procesu badawczego i oryginalne, kompleksowe podejście Habilitanta do wykorzystania metod zaawansowanej analizy w ocenie i wnioskowaniu na temat charakterystyki substancji leczniczej. Cykl prac stanowi oryginalne osiągnięcie w rozwój technologii farmaceutycznej, służącej zagwarantowaniu bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii produktów leczniczych. Podkreślić należy szeroko rozwiniętą współpracę Autora, dostosowaną do zakresu i faktycznych potrzeb badawczych. Obrany kierunek badawczy dr Marcina Skotnickiego z punktu widzenia również potencjału aplikacyjnego stanowi kierunek istotny dla współpracy z otoczeniem gospodarczym, co stanowi o ważnym walorze prac i potencjale w staraniach o finansowanie.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

W ocenie działalności dydaktycznej zwraca uwagę szeroka aktywność dr Marcina Skotnickiego obejmująca zarówno obszar technologii postaci leku, jak i zaangażowanie w

programy nauczania dotyczące praktyki farmaceutycznej. Habilitant prowadził zajęcia dydaktyczne z przedmiotów: technologia postaci leku dla studentów kierunku farmacja i inżynieria farmaceutyczna oraz studentów PharmD; receptura apteczna; z przedmiotów profilaktyka i opieka farmaceutyczna w chorobach przewlekłych oraz usługi dostępne dla pacjentów w aptece ogólnodostępnej dla uczestników studiów podyplomowych oraz studentów anglojęzycznych (programy MSc Pharm i PharmD). W dorobku Habilitanta istotne miejsce zajmują wygłoszone wykłady w ośrodkach zagranicznych (2 wykłady), co potwierdza jego samodzielność i zaangażowanie w przygotowanie nowych zagadnień dydaktycznych z obszaru zaawansowanych metod analizy postaci leku. Habilitant był opiekunem i promotorem prac magisterskich, sprawował opiekę i nadzór merytoryczny nad przebiegiem praktyk zawodowych studentów (w tym zagranicznych) oraz prac w kołach naukowych.

W działalności organizacyjnej dr Marcin Skotnicki uczestniczył w pracach organizacyjnych obejmujących organizację nowego laboratorium w Centrum Innowacyjnej Technologii Farmaceutycznej UMP, uczestniczył w organizacji międzynarodowego projektu ORBIS (Horizon 2022).

Dr Marcin Skotnicki był członkiem komitetów: Komitetu Technicznego 5th International Conference on Pharmacy and Pharmaceutical Science w Tokio.

Ocena przedłożonej dokumentacji

Dokumentacja złożona przez Habilitanta jest wyczerpująca, ze staranną formą edytorską.

Wniosek końcowy

Podsumowując, po zapoznaniu się z przedłożoną dokumentacją i przeanalizowaniu osiągnięcia naukowego stwierdzam, iż przedstawiona do oceny rozprawa habilitacyjna doktora n. farm. Marcina Skotnickiego spełnia kryteria określone w art. 221 ust 10. ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 r. poz. 1668), w związku z tym wnoszę do Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie dr n. farm. Marcina Skotnickiego do dalszych etapów zmierzających do nadania stopnia doktora habilitowanego. Wyrażam przekonanie, że Habilitant posiada dojrzałość naukową, umiejętność samodzielnego formułowania i rozwiązywania problemów naukowych, nawiązywania owocnych współpracy z jednostkami naukowymi i badawczo-rozwojowymi.

Wrocław, 25.04.2023

Dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
KATEDRA I ZAKŁAD
TECHNOLOGII POSTACI LEKU
Wrocław

Bożena Karolewicz, prof. uczelni