

Kraków, 06.04. 2023 roku



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM
MEDICUM

Recenzja

dorobku naukowego, w tym osiągnięcia naukowego zatytułowanego
**„Badania
fazy krystalicznej i amorficznej trudno rozpuszczalnych substancji
leczniczych stosowanych w chorobach układu sercowo-naczyniowego”**
oraz dorobku dydaktycznego i organizacyjnego **dr Marcina Skotnickiego** w
postępowaniu
awansowym o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk
medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Opinię recenzenta komisji habilitacyjnej sporządzam na podstawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego zgodnie z ustawą o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017r., poz. 1789 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179. ust. 2. z dnia 3 lipca 2018 r. ustawy) oraz przesłanej dokumentacji z przedmiotowego postępowania awansowego dr Marcina Skotnickiego.

Wydział
Farmaceutyczny

Katedra
Technologii
Postaci Leku
i Biofarmacji

Rozwój naukowy i przebieg pracy zawodowej

Dr Marcin Skotnicki jest absolwentem Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku (specjalność-analityka farmaceutyczna). Studia ukończył w 2005 roku. Stopień doktora nauk farmaceutycznych został mu nadany w Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w 2015 r. na podstawie rozprawy doktorskiej pt. *„Charakterystyka walsartanu oraz badanie jego zgodności fizykochemicznej z bisoprololem z wykorzystaniem różnicowej kalorymetrii skaningowej i magnetycznego rezonansu jądrowego w fazie stałej”*, której promotorem był dr hab. Marek Pyda. Uzyskał dyplom z wyróżnieniem.

Pracę w Katedrze Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu rozpoczął w 2008 r. na stanowisku asystenta, a od 2011 do 2015 r. kontynuował ją w wymiarze 1/8 lub 1/10 etatu. Pracę w ww. Katedrze podjął ponownie w 2017 r. na stanowisku adiunkta, gdzie jest zatrudniony po dzień dzisiejszy. W okresie od lutego do maja 2019 r. kontynuował równoległą działalność badawczą w *Trinity College Dublin, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Dublin, Irlandia* jako asystent (*research assistant*).

Należy również podkreślić zaangażowanie Habilitanta na rzecz zawodu. Posiada trzy prawa wykonywania zawodu farmaceuty wydane przez: Gdańską Okręgową Izbę Aptekarską (2005 r.), *Pharmaceutical Society of Ireland* (2005 r.), *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain* (2008).

ul. Medyczna 9
PL 30-688 Kraków
tel. +48(12) 62 05 600
fax: +48(12) 62 05 619
tpl@farmacja.cm-uj.krakow

Charakterystyka dorobku naukowego

Z dokumentów przygotowanych przez Habilitanta, z uwzględnieniem analizy bibliometrycznej Biblioteki Głównej wynika, że całkowity dorobek obejmuje współautorstwo 22 prac, w tym 18 oryginalnych pełnotekstowych prac naukowych, 3 poglądowych, 1 rozdziału w podręczniku międzynarodowym, a ponadto 25 streszczeń komunikatów przedstawionych podczas konferencji międzynarodowych (18) i krajowych (7). W ujęciu parametrycznym, skumulowany współczynnik oddziaływania *IF* wynosi 65,589, sumaryczna punktacja MNIe 1242. Wg WoS całkowita liczba cytowań publikacji habilitanta wynosi 147, wartość liczbowa indeksu Hirscha równa jest 8.

Ocena osiągnięcia naukowego

Podstawę wniosku habilitacyjnego stanowi wskazane przez dr Marcina Skotnickiego osiągnięcie naukowe zatytułowane „*Badania fazy krystalicznej i amorficznej trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych stosowanych w chorobach układu sercowo-naczyniowego*”. Jest to cykl czterech interdyscyplinarnych, oryginalnych publikacji naukowych (H-1. – H-4.), zawierających wyniki kilkuletnich badań naukowych. Artykuły zostały opublikowane w latach 2019-2022, w czasopiśmie z listy filadelfijskiej o łącznym współczynniku oddziaływania *IF* – 15,670, liczba punktów MEiN – 400. Jakość prac jest wysoka, a ich wartość merytoryczna została zweryfikowana przez niezależnych recenzentów w poszczególnych procesach publikacyjnych. Cykl prac stanowiących osiągnięcie naukowe obejmuje następujące publikacje:

H-1. Skotnicki M., Drogoń A., Calvin JJ., Rosen PF., Woodfield BF., Pyda M.; *Heat capacity and enthalpy of indapamide*; **Thermochim Acta** 2019, 674, 36–43.

H-2. Skotnicki M., Jadach B, Skotnicka A, Milanowski B, Tajber L, Pyda M, Kujawski J.; *Physicochemical characterization of a co-amorphous atovarstatin-irbesartan system with a potencial application with fixed-dose combination therapy*; **Pharmaceutics** 2021, 13, 118.

H3. Skotnicki M *, Hodgkinson P. *Characterization of crystalline and amorphous forms of irbesartan by multi-nuclear solid-state NMR Solid State*; **Nucl Magn Reson** 2022, 118:101783.

H4. Skotnicki M., Czerniecka-Kubicka A., Neilsen G., Woodfield BF., Pyda M.; *Application of advanced thermal analysis for characterisation of crystalline and amorphous phases of carvedilol*; **J Pharm Biomed Anal** 2022, 217, 11482.

Oświadczenia współautorów dołączone w dokumentacji wskazują, że ich wkład w tworzeniu publikacji obejmował: udział w wykonaniu i analizie badań szybkości rozpuszczania, oraz w wykonaniu i interpretacji wyników analizy DSC, wykonanie i analizę obliczeń kwantowo-mechanicznych badanych układów, a także współudział w interpretacji wyników badań. Dr Marcin Skotnicki ocenił swój wkład pracy w zakresie od 70 do 90%, zależnie od publikacji. Analiza powyższej dokumentacji wskazuje na wiodącą rolę Habilitanta, zwłaszcza w zakresie koncepcji i realizacji badań oraz publikacji uzyskanych wyników. Habilitant jest pierwszym autorem wszystkich

publikacji. Pełnienie funkcji autora korespondencyjnego stanowi wartość dodaną w ogólnej ocenie jako przyszłego samodzielnego pracownika naukowego.

Oceniany dorobek jest bez wątpienia spójny tematycznie, zbieżny z aktualnymi kierunkami badawczymi na świecie. Wiedza na temat właściwości fizykochemicznych substancji leczniczej jest kluczową w podejmowaniu decyzji na temat rozwoju produktu leczniczego. Powszechnie wiadomo, że właściwości te determinują aktywność farmakologiczną i profil farmakokinetyczny, co przekłada się na projektowanie postaci leku w odpowiedniej formie, by zapewnić skuteczność substancji leczniczej w miejscu działania. Cechy składników jak i finalnej postaci leku muszą być dobrze zdefiniowane, gdyż procesy technologiczne mogą prowadzić m.in. do przemian fazowych, interkonwersji między odmianami polimorficznymi. Zagadnienia wpływu właściwości substancji leczniczych na ich dostępność farmaceutyczną i biologiczną z postaci leku są przedmiotem badań od niemal pół wieku, co wynika przede wszystkim z faktu, że 75% substancji będących w fazie rozwoju oraz 90% nowo syntezowanych substancji wykazujących aktywność biologiczną określa się jako praktycznie nierozpuszczalne w wodzie. Tak więc problematyka ta nie traci wciąż na swej aktualności, czego wymiernym przykładem jest przedstawione przez dr Marcina Skotnickiego osiągnięcie naukowe.

Dr Marcin Skotnicki podjął tematykę dotyczącą badań struktury oraz procesów kinetycznych i termodynamicznych fazy krystalicznej i amorficznej substancji leczniczych. Skoncentrował się na substancjach stosowanych w chorobach naczyniowo-sercowych. Przedmiotem badań był indapamid, karwedylol, atorwastatyna i irbesartan, należące do II klasy BCS. Tworzenie form amorficznych substancji leczniczych jest jednym z kierunków badawczych mających na celu poprawę ich szybkości rozpuszczania. Istotnym zagadnieniem jest stabilność uzyskiwanych form, konieczna do podjęcia decyzji o przydatności substancji w formie amorficznej do uzyskania planowanej postaci leku. Przykłady produkowanych przez przemysł produktów leczniczych z API w formie amorficznej świadczą o istotności podjętej problematyki. Dr Marcin Skotnicki postawił sobie jako cel nie tylko charakterystykę formy krystalicznej i amorficznej ww. substancji, ale również ocenę wpływu ich struktury na właściwości fizykochemiczne. Charakterystykę indapamidu, irbesartanu i karwedilolu zawarł w trzech publikacjach (**H-1**, **H-3**, **H-4**). Należy podkreślić, że analiza wyników badań przy użyciu technik stosowanych do analizy ciała stałego, nie zawsze pozwala na jednoznaczna ich interpretację, zwłaszcza w odniesieniu do form amorficznych. Z tego m.in. względu badania przeprowadzone przez Habilitanta uznaję jako bardzo wartościowe. W charakterystyce indapamidu i karwedilolu przedstawił właściwości termiczne fazy krystalicznej i amorficznej za pomocą analizy termicznej z wykorzystaniem PPMS i DSC. Na przykładzie karwedilolu wykazał, że fizyczne starzenie może ograniczać stosowanie formy amorficznej w preparatach farmaceutycznych, jednak ruchliwość molekularna nie jest jedynym czynnikiem odpowiedzialnym za stabilność tej formy. W przypadku irbesartanu dzięki zastosowaniu spektroskopii NMR w ciele stałym wykazał obecność dwóch form tautomerycznych w materiale amorficznym, wskazując przy tym, że zdolność tautomeryzacji irbesartanu może odpowiadać za dobrą jego stabilność. Po raz pierwszy Habilitant

udowodnił występowanie formy amorficznej irbesartanu jako mieszaniny dwóch tautomerów. Badania te mają szczególne znaczenia, zwłaszcza w kontekście charakterystyki materiałów amorficznych na poziomie molekularnym. Do zwiększenia stabilności substancji leczniczych w formie amorficznej Habilitant zastosował także metodę ko-amorfizacji (H-2). Na przykładzie dwóch substancji leczniczych (atorwastatyna o wysokiej temperaturze przemiany szklistej i irbesartan o niskiej temperaturze zeszklenia) wykazał zwiększenie stabilności układu ko-amorficznego atorwastatyna – irbesartan oraz zwiększenie szybkości rozpuszczania irbesartanu w porównaniu z jego krystaliczną i amorficzną formą.

Wszystkie publikacje dotyczą przydatności nowoczesnych metod analitycznych, przede wszystkim zaawansowanych metod kalorymetrycznych i spektroskopowych (NMR w fazie stałej, FT-IR) do analizy struktury materiałów wybranych jako modelowe oraz oceny stabilności w warunkach eksperymentów. Habilitant jednoznacznie uzasadnia przydatność komplementarnych metod analitycznych w celu uzyskania obiektywnej oceny przemian fizykochemicznych substancji leczniczych. Zwraca uwagę opis cyklu publikacji, wskazanego jako osiągnięcie naukowe, zawartego w Autoreferacie (21 str.). Jest rzeczowy i co ważne, podkreśla logiczne powiązanie badań naukowych. Uwypuklone też zostało omówienie znaczenia uzyskanych wyników w nowoczesnej technologii farmaceutycznej.

Podsumowując tę część dorobku naukowego stwierdzam, że prace oryginalne przedstawione przez dr Marcina Skotnickiego o charakterze doświadczalnym poruszają zagadnienia o dużym znaczeniu w kontekście planowania i projektowania postaci leku. W pełni doceniam ich wartość poznawczą. Habilitant zastosował oryginalne metody, które umożliwiały wnikliwą ocenę zwłaszcza materiałów amorficznych, ilościową analizę termiczną opartą na pojemności cieplnej. Co ważne, określenie tendencji do stabilności fizycznej substancji leczniczej jest kluczowe w ocenie jej przydatności do formowania postaci leku. Zrealizowanie przez dr Marcina Skotnickiego szerokiego planu badawczego stało się możliwe dzięki nawiązanej współpracy. Z danych zawartych w oświadczeniach współautorów wynika, że część planu badawczego została wykonana w kilku jednostkach zewnętrznych tj. m.in. *Brigham Young University, Department of Chemistry and Biochemistry, Provo, USA, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity College, Dublin, Irlandia, Department of Chemistry, Durham University, Wielka Brytania, Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Rzeszowski.*

Ocena pozostałej aktywności naukowej

W mojej ocenie, całkowity dorobek naukowy dr Marcina Skotnickiego jest wartościowy. Wyłączając cztery publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe Habilitanta, o potencjale publikacyjnym dla pozostałego dorobku świadczą wskaźniki bibliometryczne, tj. współczynnik oddziaływania $IF = 49,919$ oraz liczba punktów MNiE 842. Spośród 14 publikacji, 9 zostało opublikowanych w czasopismach z listy filadelfijskiej po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.

Wszystkie publikacje wnoszą oryginalny i istotny wkład w zakres badań w ramach technologii farmaceutycznej. Zainteresowania naukowe Habilitanta oscylują przez cały okres zatrudnienia w Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu wokół zagadnień dotyczących modyfikacji stanu stałego substancji leczniczych, w celu poprawy ich właściwości fizykochemicznych i biofarmaceutycznych. Swoją wiedzę i umiejętności Habilitant pogłębiał odbywając staże naukowe w kraju i zagranicą. Oprócz wymienionych powyżej jednostek badawczych, badania prowadził w uniwersytetach: w Helsinkach (*Division of Pharmaceutical Chemistry and Technology*), w Bukareszcie (*Carol Davila of Medicine and Pharmacy*), a także w innych ośrodkach, tj. *Applied Process Company Ltd.* Loughlinstown, Dublin, Irlandia, *Farmak JSC*, Kijów Ukraina, Biofarm sp. z o.o. Poznań. Tematyka badań dotyczyła właściwości układów ko-amorficznych oraz ich trwałości, jak również badań preformulacyjnych trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych.

Godnym odnotowania jest pozyskiwanie przez Habilitanta finansowania realizowanych badań w ramach projektu NCN Miniatura (nr 555500, kierownik projektu), a także badań własnych finansowanych przez macierzystą jednostkę. Dr Marcin Skotnicki był również wykonawcą w projekcie Premia na Horyzoncie (380091/PnH/2018) finansowanym przez MNiSzW, a także w projekcie finansowanym przez *Science Foundation Ireland* (SFI) i firmy farmaceutyczne (grant nr 12/RC/2275). Brał udział w opracowaniu projektu ORBIS (*Open Research Biopharmaceutical Intership Support* nr 778051), którego kierownikiem jest prof. dr hab. Janina Lulek. Pełnił w nim funkcję lidera jednostki macierzystej w dwóch pakietach roboczych (*Drug substances and pharmaceutical preformulation, Communication and dissemination*).

O uznaniu międzynarodowego środowiska naukowego świadczy powierzenie mu przez redakcję czasopisma *Pharmaceutics* funkcji współredaktora wydania specjalnego „*Impact of Physicochemical Properties of Pharmaceutical Substances on Dosage Form Performance*”, a także powołanie dr Marcina Skotnickiego na recenzenta 5 prac nadesłanych do publikacji w czasopiśmie z listy filadelfijskiej.

Habilitant jest członkiem towarzystwa naukowego *Pharmaceutical Society of Ireland*, a w latach 2010-2021 był również członkiem towarzystwa *General Pharmaceutical Council (UK)*.

Podsumowanie dorobku naukowego

W całościowym podsumowaniu dorobku naukowego dr Marcina Skotnickiego podkreślenia wymaga jego wartość merytoryczna. Pozytywnie oceniam umiejętność planowania i samodzielnego prowadzenia prac eksperymentalnych. Zwraca również uwagę intensyfikacja dokonań Habilitanta po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych, czego wyrazem jest m.in. zwiększona liczba oryginalnych publikacji. Imponująca jest również Jego aktywność w zakresie współpracy naukowej międzynarodowej i krajowej. Działalność naukowa Habilitanta została doceniona poprzez wyróżnienie zespołowymi nagrodami JM Rektora UMP.

Ocena aktywności dydaktycznej i organizacyjnej

Niezależnie od pracy naukowo-badawczej, dr Marcin Skotnicki jest czynnym nauczycielem akademickim. W zakres Jego działalności dydaktycznej wpisuje się realizacja zajęć:

- w ramach kształcenia przeddyplomowego na kierunku *Farmacja*
 - z przedmiotu technologia postaci leku, w formie ćwiczeń na III i IV r studiów, także dla studentów anglojęzycznych;
 - z przedmiotu opieka farmaceutyczna, V rok studiów;
 - z przedmiotów *Practical Pharmacy in the Community and Hospital Pharmacy* oraz *Introduction to Applied Pharmacy* dla studentów anglojęzycznych (programy *MSc Pharm* i *PharmD*).
- w ramach studiów podyplomowych z przedmiotu Profesjonalne doradztwo i opieka farmaceutyczna w aptece ogólnodostępnej.

Habilitant prowadził również wykłady za granicą: dla studentów II roku farmacji z Uniwersytetu w Ljublanie w ramach grantu *CEEPUS Mobility Grant* oraz dla doktorantów i pracowników *School of Pharmacy, Trinity College* w Dublinie. Ponadto pełni funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego Technologii Farmaceutycznej oraz Studenckiego Oddziału *International Society for Pharmaceutical Engineering (ISPE)* przy Katedrze Technologii Postaci Leku. Był również opiekunem doktorantów z Rumunii i Ukrainy oraz z Politechniki Rzeszowskiej, odbywających staż w Katedrze Technologii Postaci leku UMP, a także opiekunem lub promotorem pięciu prac magisterskich. Dr Marcin Skotnicki podnosi również własne kwalifikacje dydaktyczne, uczestnicząc w kursach organizowanych w macierzystej uczelni oraz poprzez udział w międzynarodowym projekcie *CEEPUS Mobility Grant*.

Habilitant czynnie włącza się również w prace organizacyjne na rzecz wydziału i uczelni, czego przykładem jest m.in. organizacja Pracowni Farmacji Praktycznej, Laboratorium Syntezy i Zaawansowanych Procesów Technologicznych w Centrum Innowacyjnej Technologii Farmaceutycznej UMP, tworzenie i administrowanie strony internetowej projektu ORBIS.

Wniosek końcowy

W oparciu o pozytywną opinię dorobku naukowego dr Marcina Skotnickiego, w tym cyklu publikacji wskazanego jako osiągnięcie naukowe, stanowiące podstawę ubiegania się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, a także dorobku dydaktycznego i organizacyjnego wyrażam pogląd, że Habilitant spełnia kryteria ustawowe (*Dz. U. z 2017r., poz.1789 z późniejszymi zmianami*) w związku z *art. 179. ust.2. z dnia 3 lipca 2018 r. ustawy*) i w pełni zasługuje na awans. Przedkładam zatem wniosek o dopuszczenie dr Marcina Skotnickiego do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Renata Jachowicz
Prof. dr hab. Renata Jachowicz