

Sosnowiec /2023-04-05

Śląski Uniwersytet
Medyczny w Katowicach

Wydział Nauk
Farmaceutycznych
w Sosnowcu

Katedra i Zakład
Farmakognozji
i Fitochemii

41-200 Sosnowiec,
Jagiellońska 4
www.sum.edu.pl

Prof. SUM
Dr hab. n. farm.
Ewa Ozłmina-Kamińska

tel.: (+48 32) 364 15 26

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 364 15 20

farmafit@sum.edu.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Recenzja osiągnięcia naukowego zatytułowanego:

„Badania fazy krystalicznej i amorficznej trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych stosowanych w chorobach układu sercowo-naczyniowego” oraz pozostałego dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. farm. Marcina Skotnickiego, w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

1. Dane biograficzne i przebieg kariery zawodowej

Dr Marcin Skotnicki jest absolwentem Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Gdańsku (obecnie Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, GUMed). Studia ukończył w roku 2005 uzyskując dyplom magistra farmacji (specjalność: analityka farmaceutyczna). Swą pracę magisterską zatytułowaną *„Synteza nowych pochodnych benz[1,3]oksatiolu”* napisał pod kierunkiem dr inż. Marka Koniecznego.

Stopień doktora nauk farmaceutycznych w zakresie technologii postaci leku otrzymał w 2015 r. na podstawie rozprawy pt. *„Charakterystyka walsartanu oraz badanie jego zgodności fizykochemicznej z bisoprololem z wykorzystaniem różnicowej kalorymetrii skaningowej i magnetycznego rezonansu jądrowego w fazie stałej”*, wykonanej pod opieką dr hab. Marka Pydy na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (UMP). Dysertacja ta została wyróżniona.

W X.2008 r. podjął pracę na stanowisku asystenta (wykonywał ją z przerwą ponad 1,5-roczną do VI.2015), a od I.2017 r. - adiunkta w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku Wydziału Farmaceutycznego UMP. W okresie II-V.2019 zajmował stanowisko *research assistant* w Szkole Farmacji i Nauk Farmaceutycznych Kolegium Św. Trójcy w Dublinie.

Poza pracą naukową, dr Marcin Skotnicki w latach 2005-2018 był także czynnym farmaceutą (posiada prawo do wykonywania tego zawodu w Polsce, Irlandii oraz Wielkiej Brytanii). Swoje kompetencje, jak i doświadczenie, szczególnie w zakresie prowadzenia opieki farmaceutycznej, rozwijał w czasie wieloletniej pracy w aptece, jak również aktywnie uczestnicząc w kursach i szkoleniach w kraju i za

granicą. Jako przykład wymienić można kursy uprawniające do podawania szczepień przeciwko grypie i meningokokowemu zapaleniu opon mózgowych czy przeprowadzania przeglądów lekowych w Wielkiej Brytanii.

Pan dr Marcin Skotnicki posiada umiarkowany dorobek naukowy obejmujący 1 wieloautorską monografię naukową (punktacja MEiN: 20) oraz 20 publikacji (w tym 17 prac w czasopismach znajdujących się w bazie *Journal of Citation Reports* i 3 artykuły w polskich wydawnictwach) o łącznym wskaźniku Impact Factor (IF) równym **65,589** oraz punktacji MEiN: **1242**. Indeks Hirscha Habilitanta według bazy Web of Science na dzień 13.XI.2022 r. wynosi **8**. Cytowalność prac jest stosunkowo niska: **147 (127)** bez i z uwzględnieniem autocytowań (stan na 13.XI.2022 r.). 13 prac ukazało się po uzyskaniu przez niego stopnia doktora. Jest on pierwszym autorem w 9 ze wszystkich, tj. 20 opublikowanych artykułów. Powyższe dane naukometyczne zostały potwierdzone przez Bibliotekę Główną UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

2. Ocena osiągnięcia naukowego określonego w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 r. poz. 574 ze zm.)

Osiągnięcie naukowe pt. „*Badania fazy krystalicznej i amorficznej trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych stosowanych w chorobach układu sercowo-naczyniowego*” tworzy cykl czterech oryginalnych prac opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych w latach 2019-2022.

H1. Skotnicki M, Drogoń A, Calvin JJ, Rosen PF, Woodfield BF, Pyda M. *Heat capacity and enthalpy of indapamide*. *Thermochim Acta* 2019, 674, 36–43.

H2. Skotnicki M, Jadach B, Skotnicka A, Milanowski B, Tajber L, Pyda M, Kujawski J. *Physicochemical characterization of a co-amorphous atorvastatin-irbesartan system with a potential application in 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, 114822.

We wszystkich publikacjach Habilitant jest pierwszym i korespondencyjnym autorem. Sumaryczny wskaźnik IF prac stanowiących osiągnięcie naukowe wynosi **15,67** a łączna liczba punktów MEiN wynosi **400**. Deklarowany osobiście przez Habilitanta udział w powstawaniu artykułów **H1-H4** polegał m.in. na opracowaniu koncepcji, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu doświadczeń z wykorzystaniem różnych metod eksperymentalnych, wykonaniu części pomiarów, interpretacji wyników badań, przygotowywaniu tekstu manuskryptów, prowadzeniu korespondencji z wydawnictwem. Znajduje to swoje potwierdzenie w oświadczeniach współautorów tych prac, wskazując na wiodącą rolę dr Marcina Skotnickiego w przygotowanie poszczególnych publikacji.

W prezentowanym cyklu za główny cel Habilitant postawił scharakteryzowanie struktury, jak również procesów kinetycznych i termodynamicznych faz: krystalicznej i amorficznej, a także określenie wpływu struktury na właściwości fizykochemiczne czterech trudno rozpuszczalnych w wodzie substancji aktywnych (APIs): indapamidu, atorwastatyny, irbesartanu, karwedylolu, zaliczanych do II grupy Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej, stosowanych w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych. Jego zamierzeniem było ponadto wykazanie przydatności zaawansowanych technik kalorymetrycznych (w tym metody *Quantum Design Physical Property Measurement System* (PPMS), wykorzystującej zautomatyzowany kalorymetr relaksacyjny, umożliwiający bardzo dokładne pomiary w zakresie temperatur 10-300 K na małej ilości próbki, 10 mg) i spektroskopowych (głównie spektroskopii jądrowego rezonansu magnetycznego w ciele stałym, w skrócie ssNMR) do analizy faz stanu stałego substancji aktywnych, w szczególności fazy amorficznej.

Po krótkim wprowadzeniu (wstępie), Habilitant przystąpił do przedstawienia i przedyskutowania rezultatów badań, stanowiących podstawę prac **H1-H4**. W tej części Autoreferatu zaprezentował on 18 rysunków zaczerpniętych w niezmienionej postaci z artykułów wchodzących w skład cyklu. Uwagę zwraca fakt, iż dr Skotnicki przy opisie osiągnięć używa czasowników w formie bezosobowej (wyznaczono, opisano, przeprowadzono, itp.), nie podkreślając tym samym swej roli w ich powstawaniu.

W publikacji **H1** Habilitant dokonał analizy termicznej bezwodnej krystalicznej i amorficznej próbki indapamidu, IND (API o właściwościach moczopędnych, stosowanej w leczeniu nadciśnienia tętniczego) z wykorzystaniem metod *Quantum Design* PPMS oraz różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC). Badania przeprowadził w szerokim zakresie temperatur od 1,84 do 523,15 K. Zastosowanie obu komplementarnych technik pozwoliło mu na wyznaczenie parametrów termodynamicznych (ciepła właściwego/masowej pojemności cieplnej, entalpii) charakteryzujących badaną API w obu fazach, które, jak podkreślił, mają znaczenie w kontekście przewidywania makroskopowych właściwości fizykochemicznych, takich jak: stabilność, fizyczne starzenie czy rozpuszczalność, determinujących w dalszym kroku wybór właściwej formy (krystaliczna vs. amorficzna) badanej substancji celem opracowania najkorzystniejszych formułacji. Na podstawie przeprowadzonych analiz stwierdził m.in., że amorficzny IND nie wykazuje tendencji do rekrytalizacji w czasie chłodzenia/ogrzewania ani do zmian wewnętrznej struktury. Ulega natomiast w warunkach prowadzenia pomiarów fizycznemu starzeniu. Szczegóły jednak dotyczące badania kinetyki tego procesu stanowią, jak wskazał Autor, przedmiot kolejnego artykułu jego współautorstwa – publikacji A2 nie wchodzącej w skład cyklu.

Praca **H1** stanowi w mojej ocenie źródło informacji o własnościach termicznych badanej API. Chciałam jednak podkreślić, iż ta substancja, przygotowana w formie amorficznej, nie tylko metodą szybkiego schładzania (witryfikacji), ale też mielenia w temperaturze pokojowej i kriomielenia, scharakteryzowana z użyciem szerokiej gamy technik eksperymentalnych (w tym DSC), a także poddana badaniom rozpuszczalności, była już przedmiotem artykułu autorstwa Wojnarowskiej i wsp. z 2013 r. [Mol. Pharm. 2013, 10(10), 3612–3627], stanowiącym w mojej ocenie kompleksowe podejście do tematu i pozwalającej na wysunięcie rzetelnych wniosków ad potencjalnego zastosowania amorficznego IND w formułacjach farmaceutycznych.

Bardzo podobną tematycznie do pracy H1 jest publikacja **H4**, w której Habilitant z wykorzystaniem tożsamyh metod termicznych (dodatkowo termograwimetrii) scharakteryzował, jednak znacznie bardziej wnikliwie, krystaliczny i amorficzny karwedylol (CAR)- substancję czynną stosowaną poza nadciśnieniem tętniczym, także w leczeniu dławicy piersiowej oraz niewydolności serca. Autor, bazując na eksperymentalnych wartościach molowych (a nie wagowych jak w przypadku IND) pojemności cieplnych, otrzymanych w zakresie temperatur 1,86-433,15 K, wyznaczył linie bazowe (równowagowe C_p^s i C_p^l) oraz funkcje termodynamiczne: H, S i G w fazie ciała stałego i cieczy. Ponadto, w oparciu o dane DSC stwierdził, iż badana substancja łatwo się przechładza i tworzy fazę amorficzną/szklistą. Celem charakterystyki ruchliwości molekularnej amorficznej próbki CAR, ważnego czynnika implikującego jej stabilność, dokonał analizy zależności temperatury zeszklenia (T_g) od szybkości ogrzewania uzyskując wartości dwóch wielkości: energii aktywacji relaksacji strukturalnej ($E_a(T_g)=539$ kJ/mol) oraz kruchości ($m=91$). Co więcej, amorficzną API poddał w $T=303,15$ K fizycznemu starzeniu w czasie od 30 do 1440 min, a otrzymane dane zanalizował z użyciem funkcji Kohlrauscha-Williamsa-Wattsa (KWW). Uzyskany czas relaksacji dla próbki wystarzonej τ^{KWW} był bardzo krótki, wyniósł zaledwie 117 min. Sugerowało to, jak podkreślił Habilitant, że amorficzny CAR z pewnością ulegnie zmianom strukturalnym (fizycznemu starzeniu) podczas krótko- i długoterminowego przechowywania, co niestety, z racji wpływu na właściwości fizyko-chemiczne, może limitować jego zastosowanie w preparatach farmaceutycznych. Co jednak istotne, wyniki badań dynamiki molekularnej wskazały, iż duża ruchliwość cząsteczkowa CAR nie koreluje jednocześnie z jego stabilnością - w warunkach prowadzenia eksperymentów proces krystalizacji nie był obserwowany. Oznaczało to, iż poza dynamiką molekularną, również inne czynniki mają wpływ na stabilność amorficznej formy rozpatrywanej substancji czynnej.

Podsumowując wyniki pracy **H4** stwierdzam, iż zastosowana przez Habilitanta analiza termiczna z wykorzystaniem metod DSC i PPMS, pozwoliła scharakteryzować krystaliczną i amorficzną postać CAR, co ma znaczenie dla zrozumienia i przewidywania jego właściwości fizykochemicznych przydatnych w projektowaniu nowoczesnych stabilnych formułacji tej API o ulepszonych parametrach farmakokinetycznych. Także jednak przy okazji tej pracy nadmienię, iż badania własności termicznych CAR z wykorzystaniem metod DSC i TSDC (ang. *Thermally Stimulated Depolarization Currents*), a także dynamiki molekularnej z użyciem spektroskopii dielektrycznej, były omawiane i dyskutowane już wcześniej w pracy Viciousa i wsp. [Int. J. Pharm. 584, 119410, 2020], dostarczając cennych informacji na temat amorficznego CAR.

Praca **H2** prezentuje natomiast wyniki badań przeprowadzonych na równomolowej (1:1 m/m) mieszaninie ko-amorficznej atorwastatyny (ATR) i irbesartanu (IRB), celem jej potencjalnego zastosowania w terapii skojarzonej - w formie preparatu złożonego. Pierwsza substancja aktywna jest wskazana w leczeniu hipercholesterolemii, druga natomiast - w leczeniu nadciśnienia tętniczego i nefropatii cukrzycowej. Habilitant układ ko-amorficzny ATR-IRB 1:1 m/m przygotował metodą szybkiego przechłodzenia, a następnie scharakteryzował z wykorzystaniem kilku technik eksperymentalnych: DSC, termograwimetrii, spektroskopii w podczerwieni (FTIR), jak również przeprowadził obliczenia teoretyczne metodą DFT. Co więcej, dla tego systemu oraz czystych składników amorficznych i krystalicznych (w przypadku

ATR próbką wyjściową była trójwodna sól wapniowa, zaś IRB – forma tautomeryczna 1*H*) wykonał pomiary specyficznej szybkości rozpuszczania (IDR). Istotnym rezultatem przeprowadzonych badań było pokazanie, iż postaci amorficzne obu rozpatrywanych APIs (ATR i IRB) charakteryzują się korzystniejszą kinetyką rozpuszczania niż ich krystaliczne odpowiedniki. Co ciekawe, w równomolowym układzie ATR-IRB Habilitant stwierdził poprawę IDR IRB w odniesieniu zarówno do formy krystalicznej, jak i amorficznej czystej API. Z kolei w przypadku ATR, obserwowane zachowanie było zaskakujące: szybkość rozpuszczania API w mieszaninie ko-amorficznej była nieco niższa w porównaniu do czystej amorficznej substancji. Co więcej, przeprowadzone przez Autora krótkoterminowe, ośmiogodzinne badania stabilności przygotowanego układu binarnego wskazały, iż w tym czasie nie dochodzi w nim do rekrytalizacji ani fizycznego starzenia (czysty IRB podlegał temu procesowi). W oparciu o wyniki pomiarów FTIR, analizę z zastosowaniem równania Cauchmana-Karasa (bazującą na wartościach temperatur zeszklenia ATR i IRB uzyskanych z pomiarów DSC), jak i obliczenia DFT zasugerował, iż za zwiększoną stabilność tej mieszaniny odpowiadają najprawdopodobniej oddziaływania międzycząsteczkowe (wiązania wodorowe) między obiema APIs.

Reasumując, Habilitant w publikacji **H2** pokazał, iż ko-amorfizacja w przypadku rozpatrywanych substancji czynnych zwiększa zarówno stabilność, jak i szybkość rozpuszczania IRB, podczas gdy nie wpływa na krótkoterminową stabilność ATR, mając jednak negatywny wpływ na kinetykę rozpuszczania tej API.

Na koniec dodam, iż nie zgadzam się z następującymi stwierdzeniami użytymi w opisie pracy **H2**, mianowicie cyt. „Amorficzny IRB ma stosunkowo niską temperaturę zeszklenia”...Natomiast ATR ma wysoką wartość T_g , co może być wykorzystane do zwiększenia stosunkowo niskiej wartości T_g IRB”. Wartość T_g IRB wynosząca 75,7 °C jest bardzo wysoka (mnóstwo APIs posiada T_g w okolicy temperatury pokojowej, a nawet 0 °C). Oczywiście, w porównaniu do T_g ATR wynoszącej 145,6 °C, T_g IRB jest faktycznie znacznie niższe. Ponadto, trudno wytłumaczalnym (nielogicznym) wynikiem, zaprezentowanym na rysunku 13 jest wskazanie, iż dla krystalicznej próbki IRB, w przeciwieństwie do próbki amorficznej, czasy relaksacji spinowo-sieciowej skracają się z obniżaniem temperatury.

W publikacji **H3** Habilitant użył z kolei metod ^{13}C , ^{15}N i ^1H NMR w celu stałym celem scharakteryzowania krystalicznej (A) i amorficznej formy irbesantanu (IRB). Istotnym faktem jest, iż ta substancja aktywna, podobnie jak inne APIs z grupy sartanów, może występować w postaci dwóch form tautomerycznych 1*H* lub 2*H*, co ma znaczenie w kontekście m.in. kinetyki rozpuszczania, a w efekcie biodostępności. Co ważne, oba izomery można wyizolować w stanie stałym jako odrębne formy krystaliczne, oznaczane odpowiednio literami A i B, z których pierwsza cechuje się lepszą rozpuszczalnością i jest stosowana w preparacie handlowym. To rzadkie zjawisko określane jest mianem desmotropii. Jak powszechnie wiadomo, tautomeryzacja może mieć wpływ na skuteczność lub stabilność produktów leczniczych, co wykazano na przykładzie wielu APIs, także krystalicznego IRB, dla którego raportowano m.in. wycofanie z rynku aptecznego preparatu Avalide (irbesantan z hydrochlorotiazidem) z uwagi na pojawienie się w nim formy B, cechującej się gorszą biodostępnością. Co istotne, Habilitant potwierdził, bazując na rezultatach eksperymentów ^{13}C CP MAS, że w amorficznej próbce IRB wspomniany typ izomerii także występuje. W oparciu o

uzupełniające pomiary ^{15}N NMR wskazał, że stosunek tautomerów $1H$ i $2H$ wynosi ok. 2 do 1. Zasugerował, iż zdolność amorficznego IRB do tautomeryzacji może być odpowiedzialna za jego zwiększoną stabilność fizyczną (zmniejszoną tendencją do rekrytalizacji). Co więcej, wykonane przez niego eksperymenty ^1H NMR (statyczne), w szczególności analiza temperaturowej zależności czasów relaksacji spinowo-sieciowej, potwierdziły różną mobilność analizowanych próbek (krystalicznego i amorficznego IRB) i zapewniły wgląd na poziomie molekularnym w naturę przejścia szklistego. Ponadto badania temperaturowe z użyciem metody ^{13}C NMR wskazały na nieporządek w obrębie łańcucha *n*-butylowego formy A IRB, który, jak zaznaczył Autor, może tłumaczyć trudności w rozwiązaniu struktury krystalicznej tej postaci API. Co ważne, podobnego zjawiska nie obserwowano w próbce amorficznej IRB.

Na podkreślenie zasługuje fakt, iż Habilitant, w oparciu o uzyskane wyniki badań udowodnił, iż spektroskopia NMR w cieple stałym stanowi niezwykle użyteczną technikę, która pozwala na szczegółowy wgląd na poziomie molekularnym w lokalne stany protonacji i ruchliwość cząsteczek, nawet w amorficznych, nieuporządkowanych APIs, których scharakteryzowanie z użyciem innych metod eksperymentalnych, często nie jest możliwe.

Konkludując, z uwagi na fakt, iż prace **H1-H4** dotyczą badań prowadzonych na krystalicznych i amorficznych formach czterech APIs stosowanych w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego, stanowią monotematyczny cykl i spełniają wymagania formalne stawiane przez ustawę z dnia 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 r. poz. 574 ze zm.).

Za istotny wkład Habilitanta do dyscypliny Nauki Farmaceutyczne uważam w szczególności wykazanie:

- Przydatności i uniwersalności zaawansowanych metod kalorymetrycznych (szczególnie PPMS), wykraczających poza możliwości powszechnie stosowanych metod farmakopealnych, do charakterystyki różnych procesów fizykochemicznych, w tym przemian fazowych/przejścia szklistego w substancjach.
- Użyteczności techniki NMR w fazie stałej do badań struktury i ruchliwości molekularnej tautomeryzujących APIs (w szczególności w fazie amorficznej), które są trudne do przeprowadzenia z wykorzystaniem innych metod badawczych. Wartym podkreślenia jest pokazanie, iż amorficzny irbesartan występuje w postaci mieszaniny dwóch tautomerów $2H$ i $1H$ w stosunku 1:2.

W mojej ocenie, prace **H1** oraz **H4**, z uwagi, iż dotyczą wyłącznie charakterystyki termicznej indapamidu oraz karwedylolu, stanowią jedynie uzupełnienie istniejących już baz danych z parametrami/właściami termodynamicznymi tych substancji. Nie dostarczają przełomowych informacji (w odniesieniu do tych opublikowanych już wcześniej przez inne grupy badawcze) na temat amorficznych form tych APIs, które mogą posłużyć do opracowania nowych, ulepszonych formułacji je zawierających.

Co więcej, z niektórymi konkluzjami podanymi przez Habilitanta i uznanymi za istotne osiągnięcia, nie w pełni się zgadzam. Przykładowo wniosek, iż „wysoka ruchliwość molekularna nie jest jedynym czynnikiem wpływającym na niestabilność materiału amorficznego (tendencja do krystalizacji)” nie jest zaskakujący – wysunęło go w ostatnich latach, na podstawie rezultatów badań uzyskanych dla szeregu APIs, wielu naukowców. Także uznanie przez Autora za ważne „wykazanie przydatności stosowania

układów ko-amorficznych w rozwoju farmaceutycznym preparatów złożonych (FDC) trudno rozpuszczalnych substancji leczniczych” (wniosek z pracy H2) jest wnioskiem raczej ogólnym, gdyż w literaturze jest mnóstwo doniesień go potwierdzających (liczne artykuły o ko-amorficznych systemach binarnych API-API). Wyniki Habilitanta w tym temacie nie są przełomowe.

Nadmienię też, iż w tekście Autoreferatu dopatrzyłam się kilku błędów językowych/nomenklaturowych lub użycia niewłaściwych określeń, np.

s. 20. „Co więcej jeśli tautomeria danej cząsteczki nie jest ustalona, trudno jest wyznaczyć wiązania wodorowe, a tym samym strukturę i stabilność materiału amorficznego”

s. 26. „Stosując parametr stopienia relaksacji szkła (Φ) można wyznaczyć ruchliwości molekularną za pomocą średniego czasu relaksacji (τ^{KWW}) i stałej relaksacji (β^{KWW})”

Bazując na licznych doniesieniach literaturowych, funkcja relaksacji Φ nie jest określana parametrem stopienia relaksacji szkła, a parametr β^{KWW} – stałą relaksacji (to parametr kształtu lub parametr/współczynnik poszerzenia eksponencjalnego).

„Wartość β^{KWW} jest znacznie mniejsza od jedności (pojedynczy czas relaksacji) i sugeruje średni rozkład stanów, potwierdzając kruchość (*fragility*) amorficznego CAR.”

s. 28. „Dzięki zastosowaniu DSC można w stosunkowo krótkim czasie określić tendencję do stabilności fizycznej API”.

3. Ocena pozostałej działalności naukowo-badawczej oraz dorobku dydaktycznego i organizacyjnego

Działalność naukowo-badawcza Pana dr Marcina Skotnickiego prowadzona poza tematem przedstawionym w ramach osiągnięcia zgłoszonego do postępowania habilitacyjnego jest raczej ograniczona. Skupia się zasadniczo na podobnym aspekcie, tj. modyfikacji stanu stałego farmaceutycznych substancji aktywnych celem poprawy ich właściwości biofarmaceutycznych, a także badaniu własności termicznych innych związków (sacharozy, kolagenu). Poza pracą doktorską, której przedmiotem była charakterystyka termiczna i strukturalna walsartanu, fumaranu bisoprololu (formy amorficznej i krystalicznej) oraz formułacji złożonej z tych dwóch APIs, uczestniczył także, już po obronie pracy doktorskiej, w badaniach prowadzonych na: 1) układzie binarnym walsartan-polilaktyd, 2) mieszaninach eutektycznych/cieczach jonowych ketoprofenu z estrowymi anestetykami lokalnymi: prokainą, tetrakainą i benzokainą, 3) soli propranololu z kwasem kaprylowym, 4) matrycach gellanowych z dodatkiem innych polisacharydów (karagenu, gumy guar, siarczanu celulozy, siarczanu dekstranu) zawierających naproksen, 5) bydłęcym i rybim kolagenie. Niestety, Habilitant, poza krótką wzmianką, nie opisał wyników przedstawionych w artykułach A1-A9, w powstawanie które był zaangażowany. Nie określił także swej roli w tych pracach. Patrząc na pozycję na liście współautorów (tylko w jednej z dziewięciu publikacji zajmuje on pierwsze miejsce, w dwóch – drugie), można stwierdzić, iż udział dr Skotnickiego w większości publikacji nie był znaczący.

Należy jednak zaznaczyć, iż dorobek Habilitanta po uzyskaniu przez niego stopnia doktora powiększył się. Przed doktoratem IF publikacji (siedmiu, nie ośmiu, gdyż pozycje A10 i A11 są tożsame) wynosił 7,715, zaś liczba punktów MEiN była równa 152,

zaś po doktoracie było to odpowiednio IF: **57.874** i MEiN: **1090** (dla trzynastu artykułów), z czego IF: 15.670 i MEiN: 400 obejmuje według stanu na 13.XI.2022 r. prace włączone do cyklu.

Na podkreślenie zasługuje też fakt, iż dr Skotnicki podjął współpracę z licznymi krajowymi oraz zagranicznymi jednostkami naukowymi i z sektora gospodarczego: Zakładem Chemii i Technologii Farmaceutycznej Uniwersytetu w Helsinkach (Finlandia), Szkołą Farmacji i Nauk Farmaceutycznych, Kolegium Św. Trójcy w Dublinie (Irlandia), Wydziałami: Chemii Uniwersytetu w Durham (Wielka Brytania) oraz Chemii i Biochemii Uniwersytetu Brigham Younga w Provo (USA), Zakładem Chemii Organicznej Politechniki Rzeszowskiej im. Ignacego Łukasiewicza, Zakładem Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Instytutu Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego, firmami: Process Company (APC) z Dublina, Farmak JSC z Ukrainy i Biopharm z Poznania. W wielu z tych ośrodków Habilitant przebywał w ramach staży naukowych, pracując w grupach światowej sławy naukowców (m.in. prof. Lidii Tajber, prof. Briana F. Woodfielda, prof. Paula Hodgkinsona. Rezultatem tej współpracy były wspomniane artykuły (ich ilość nie jest w mojej ocenie taka, jakiej można by oczekiwać), jak również liczne streszczenia zjazdowe. Z dołączonej dokumentacji wynika iż dr Skotnicki wygłosił kilka referatów (4, w tym 2 na zaproszenie na zjazdach/konferencjach i 3 inne wystąpienia ustne) oraz zaprezentował samodzielnie 4 postery. Pozostałe streszczenia zjazdowe dotyczą wystąpień prezentowanych przez inne osoby. Należy dodać, iż Habilitant był członkiem Komitetu Technicznego V-tej Międzynarodowej Konferencji Farmacji i Nauk Farmaceutycznych organizowanej przez Uniwersytet w Meiji (Japonia), która odbyła się w trybie zdalnym w dniach 15-18.IX.2020 r.

Pan dr Marcin Skotnicki pozyskał w 2022 r. fundusze na realizację projektu własnego (zadania badawczego) Miniatura 6 pt. „*Wyjaśnienie mechanizmu zwiększenia stabilności fizycznej wybranych modelowych substancji leczniczych w ich układach ko- amorficznych*”, ogłoszonego w ramach konkursu Narodowego Centrum Nauki (NCN). Dzięki otrzymanym środkom odbędzie m.in. w 2023 r. miesięczny staż naukowy na Uniwersytecie Brigham Younga w Provo (USA) w grupie prof. Briana F. Woodfielda.

Ponadto, Habilitant był lub jest wykonawcą w trzech innych grantach badawczych:

- 1) ORBIS (*Open Research Biopharmaceutical Internships Support*), który otrzymał finansowanie z Unii Europejskiej w konkursie *Research and Innovation Staff Exchange (RISE)* w ramach Programu Ramowego Horyzont 2020 Marie Skłodowska-Curie,
- 2) Premia na Horyzoncie, stanowiący wsparcie Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) dla projektu ORBIS,
- 3) *Amorphous materials, Synthesis and Solid State Pharmaceutical Centre*, finansowanym przez *Science Foundation Ireland (SFI)* i firmy farmaceutyczne, a także projektu zatytułowanego „*Charakterystyka wybranych substancji leczniczych i pomocniczych metodami analizy termicznej*”, finansowanego ze środków MNiSW (badania własne UMP).

Mam wątpliwości co do charakteru udziału dr Skotnickiego w roli wykonawcy (badacza) w grantach 1 i 2, gdyż nie został on ściśle określony w Autoreferacie. Habilitant użył

określenia „współlider dwóch pakietów roboczych/sekcji: 1 i 6 grantu ORBIS”, a z pozostałej dokumentacji, opisanej później (przy prezentacji osiągnięć dydaktycznych i organizacyjnych) wynika, iż współtworzył on m.in stronę internetową projektu, organizował spotkania uczestników, seminaria.

Dr Marcin Skotnicki, w ramach wspomnianej już wcześniej współpracy międzyośrodkowej, odbył jeden długo- i kilka krótkoterminowych staży w jednostkach naukowych i firmach farmaceutycznych zarówno w kraju (m.in. Rzeszowie), jak i za granicą (m.in. Anglii, Irlandii, Ukrainie). Uczestniczył także w licznych kursach i szkoleniach. Dzięki temu poszerzył swe kompetencje w zakresie analizy ciała stałego z wykorzystaniem różnych metod eksperymentalnych, a także badań preformulacyjnych.

W kwestii nagród i wyróżnień, Habilitant jest laureatem dwóch zespołowych nagród JM Rektora UM im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (w roku 2019 i 2020).

W latach 2021–2022 pełnił funkcję współredaktora wydania specjalnego czasopisma *Pharmaceutics* (MDPI) pt. *“Impact of Physicochemical Properties of Pharmaceutical Substances on Dosage Form Performance”*. Należy w tym miejscu zaznaczyć, iż publikacja H2 wchodząca w skład cyklu publikacji ukazała się jako jedna z prac należących do tego wydania.

W ostatnich trzech latach dr Skotnicki zrecenzował 5 artykułów w czasopismach o zasięgu międzynarodowym: *Pharmaceutics* i *Pharmaceuticals* (wydawca: MDPI) i oraz *International Journal of Pharmaceutics* (wydawca: Elsevier).

Działalność dydaktyczna

Pan dr Marcin Skotnicki ma wieloletnie doświadczenie dydaktyczne, zarówno w kraju, jak i za granicą. Na macierzystej uczelni, tj. UMP, prowadzi seminaria i/lub ćwiczenia z przedmiotu Technologia postaci leku dla studentów III i IV roku kierunku Farmacja i studentów IV roku kierunku Inżynieria farmaceutyczna, a także zajęcia z Opieki Farmaceutycznej dla studentów V roku Farmacji. Ponadto, jest twórcą autorskich ćwiczeń i/lub seminariów oraz prowadzącym z przedmiotów *PharmD* oraz *Practical Pharmacy in the Community and Hospital Pharmacy* i *Introduction to Applied Pharmacy* dla studentów anglojęzycznych. Zaangażowany jest również w kształcenie podyplomowe na kierunku Profesjonalne doradztwo i opieka farmaceutyczna w aptece ogólnodostępnej (zajęcia: Profilaktyka i opieka farmaceutyczna w chorobach przewlekłych oraz Usługi dostępne dla pacjentów w aptece ogólnodostępnej).

Habilitant pełnił funkcję opiekuna naukowego lub kierownika (zakładam, iż chodzi o rolę promotora) pięciu prac magisterskich.

W ramach zagranicznej działalności dydaktycznej, dr Skotnicki wygłosił dwa wykłady, jeden w 2019 r. dla pracowników i doktorantów Szkoły Farmacji i Nauk Farmaceutycznych w Dublinie (Irlandia), a drugi w 2022 r. dla studentów II roku kierunku Farmacja na Uniwersytecie w Lublanie (Słowacja).

Co więcej, Habilitant odpowiednio w latach 2006-2008 oraz 2010-2012, był zaangażowany w opiekę nad studentami Farmacji w Irlandii (praktyki wakacyjne w aptece ogólnodostępnej) oraz szkoleniem asystentów farmaceuty w Wielkiej Brytanii. Ponadto, sprawował opiekę naukową nad przebiegiem staży, które w Katedrze

i Zakładzie Technologii Postaci Leku UMP odbywali doktoranci z krajowych lub zagranicznych ośrodków (Politechniki Rzeszowskiej, Uniwersytetu Medycyny i Farmacji w Bukareszcie), jak również pracownicy firmy farmaceutycznej *Farmak* z Kijowa. Od 2022 r. jest także opiekunem w Studenckim Kole Naukowym Technologii Farmaceutycznej (UMP).

Warto też dodać, iż dr Skotnicki pozyskał środki w ramach Środkowoeuropejskiego Programu Wymiany Uniwersyteckiej (CEEPUS) i odbył na przełomie marca i kwietnia 2022 r. 7-dniowy staż dydaktyczny na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu w Lublanie (Słowenia). W ramach tego samego programu ma zaplanowany w bieżącym 2023 r. również tygodniowy staż na Uniwersytecie Medycyny i Farmacji w Bukareszcie (Rumunia).

Działalność organizacyjna

Pan dr Marcin Skotnicki współtworzył Pracownię Farmacji Praktycznej UMP (2008 r.) oraz Laboratorium Syntezy i Zaawansowanych Procesów Technologicznych (Stałe i półstałe postaci leku) w Centrum Innowacyjnej Technologii Farmaceutycznej UMP (2022 r.). Był również współorganizatorem Seminarium Wydziałowego w UMP: *NMR crystallography of pharmaceuticals* w 2014 r. Co więcej, brał udział w opracowaniu projektu dotyczącego wdrażania opieki farmaceutycznej (Nowy lek) i przedstawienia jego założeń w Ministerstwie Zdrowia (w 2018 r.). Ponadto w ramach międzynarodowego projektu ORBIS, którego liderem jest UMP, uczestniczył w organizacji pierwszego spotkania uczestników, które miało miejsce w IV.2018 r. w Poznaniu, jak również licznych seminariów, odbywających się w latach 2018-2019. Współtworzył także i administrował przez 3 lata (2018-2020) stronę internetową tego grantu (www.orbisproject.eu).

4. Podsumowanie

Pomimo kilku uwag krytycznych w odniesieniu do cyklu publikacji zgłoszonego do oceny, jak również całokształtu dorobku naukowego, uwzględniając wszystkie sfery działalności zawodowej Pana dr Marcina Skotnickiego, w szczególności aktywną współpracę międzyośrodkową (z uczelniami polskimi i zagranicznymi), a także działalność dydaktyczną i organizacyjną stwierdzam, iż spełniają one warunki formalne określone w artykule 219 ustawy z dnia 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2022 r. poz. 574 ze zm.). W związku z powyższym, zwracam się z wnioskiem do Wysokiej **Rady Kolegium Nauk Farmaceutycznych** Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o dopuszczenie Pana dr Marcina Skotnickiego do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

PROFESOR SUM BADAWCZO-DYDAKTYCZNY
Katedry i Zakładu Farmakognozji i-Fitochemii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Ewa Ozimina-Kamińska
dr hab. n. farm. Ewa Ozimina-Kamińska prof. SUM