



Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
DZIEKANAT WYDZIAŁU FARMACEUTYCZNEGO

04-12-2019

Lp. DF-493/2019

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Wydział Farmaceutyczny

Zakład Chemii Fizycznej

ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

dr hab. n. farm. Dariusz Maciej Pisklak

Tel. (+48 22) 57 20 950

E-mail: dpisklak@wum.edu.pl

Warszawa, 15.11.2019 r.

Recenzja

Recenzja dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. farm. Karola Nartowskiego w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Charakterystyka kandydata

Pan dr n. farm. Karol Nartowski ukończył w 2011r studia farmaceutyczne na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Analityki Medycznej Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Po ukończeniu studiów został zatrudniony na stanowisku asystenta w Akademii Medycznej we Wrocławiu, gdzie pracowała naukowo pod opieką p. dr Bożeny Korolewicz. W 2012 r. otrzymał trzyletnie stypendium doktoranckie w Szkole Farmacji Uniwersytetu wschodniej Anglii w Norwich. Po ukończeniu studiów doktoranckich wrócił do Polski i podjął pracę jako asystent w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. We wrześniu 2016 r. złożył pracę doktorską pt. „Understanding Structure of Pharmaceutical Organics Solids in Confined Media“ na Uniwersytecie Wschodniej Anglii, którą obronił w listopadzie 2016r.. W październiku 2017 został przeniesiony na etat adiunkta w macierzystej jednostce. Warto również wspomnieć że od października 2016r. dr. Karol Nartowski jest równolegle zatrudniony na etacie badawczym w School of Pharmacy University of East Anglia w Norwich.

Ocena osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę postępowania habilitacyjnego.

Na osiągnięcie naukowe zatytułowane „Wykorzystanie spektroskopii NMR oraz metod dyfrakcji rentgenowskiej w badaniach polimorfizmu substancji leczniczych oraz

badaniach preformulacyjnych układów wielofazowych” składa się cykl pięciu prac opublikowanych w latach 2017 - 2019. Sumaryczny współczynnik IF dla tych prac wynosi 20.419, co odpowiada 180 punktom MNiSW. Wszystkie opublikowane zostały w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. W trzech z nich dr Karol Nartowski jest pierwszym autorem, a w jednej również autorem korespondencyjnym. Deklarowany udział procentowy habilitanta w pracach H1, H2 i H3 wynosi powyżej 70%, pewne zastrzeżenia budzi natomiast fakt iż w pozostałych dwóch pracach (H4 i H5) deklarowany udział habilitanta nie przekracza 20%. Wszystkie udziały w powstawaniu tych publikacji są potwierdzone deklaracjami współautorów. Tematyka tych prac jest spójna i w pełni odpowiada tematowi przedstawionego osiągnięcia naukowego. Zainteresowania badawcze habilitanta związane są z zastosowaniem spektroskopii NMR oraz proszkowej analizy rentgenograficznej (PXRD) w badaniach farmaceutycznych. Tematykę przedstawioną w postaci osiągnięcia naukowego może zostać zaklasyfikowana do dwóch kierunków badawczych: analizy polimorfizmu substancji leczniczych, oraz badań strukturalnych układów żelujących. Oba te kierunki są istotne z punktu widzenia projektowania nowoczesnych formułacji farmaceutycznych o optymalnym właściwościach farmakokinetycznych, dodatkowo pozwalają również lepiej zrozumieć procesy fizykochemiczne wpływające na stabilność i właściwości układów preformulacyjnych.

Tematem badawczym pracy H1 była analiza wpływu rozpuszczalnika na przejścia fazowe oraz stabilność form polimorficznych I (bezwodnej) i V (stabilnej w warunkach pokojowych formy uwodnionej) acyklowiru. Autor wykazał, że o ile w zawiesinie wodnej forma V pozostaje stabilna, bezwodna forma I przechodzi w uwodniłą formę VI. W obecności DMSO obie formy ulegają przemianom polimorficznym do bezwodnej formy II. Natomiast w przypadku zawiesin w roztworach takich jak acetonitryl, octan etylu, aceton czy kwas octowy obie te formy pozostają stabilne. W niniejszej pracy zarejestrowano nieopublikowane wcześniej widma ^{13}C CPMAS NMR dla czterech form polimorficznych acyklowiru (I, II, IV i VI) oraz dokonano pełnych ich przypisań na podstawie obliczonych stałych ekranowani NMR.

W kolejnej pracy oznaczonej symbolem H2 autor przebadął proces krystalizacji tolbutamidu w nanoporach układu glino-krzemowego MCM 41. Wykazał on, że w ograniczonej przestrzeni nanaoporów związek ten krystalizuje w metastabilnej formie V, jednak proces krystalizacji występuje przy odpowiedniej wysokiej zawartości substancji czynnej. W niniejszej pracy ciekawym aspektem było równoległe wykorzystanie spektroskopii ^1H MAS oraz ^{13}C CP MAS która pozwoliło na zidentyfikowanie przy niskiej

zawartości substancji czynnej występowania dynamicznych molekuł tolbutamidu, które wraz ze wzrostem zawartości API przechodzą w formę krystaliczną. W mojej opinii tego typu praca wpisuje się w kierunek badawczy związany z wykorzystaniem materiałów mezoporowatych jako potencjalnych nośników leków.

Pozostałe trzy prace (H3, H4 i H5) stanowią jednorodny tematycznie cykl związany z badaniami strukturalnymi układów żelowych. Jako układ modelowy habilitant wybrał fenyloalaninę, która nie tylko jest najmniejszym znanym żelatorem, ale również ze względu na swój charakter może stanowić doskonałą matrycę dla formulacji farmaceutycznych. W pracy H3 przeanalizowany został proces żelowania fenyloalaniny w wodzie oraz w DMSO i wykazano, że proces ten przebiega w różny sposób dla obu rozpuszczalników. Zastosowanie spektroskopii ^1H NMR w roztworze, poprzez analizę intensywności sygnałów w funkcji stężenia żelatora, pozwoliło na oszacowanie wartości minimalnych krytycznych stężeń żelujących. Pomiary czasów relaksacji $T_{1\text{H}}$, badania PXRD oraz analiza widm ^{13}C CPMAS NMR wykazały, że o ile w przypadku hydrożelu proces żelowania prowadzi do zahamowania dynamiki układu (co widoczne jest w postaci ujednoczenia czasów relaksacji wynikających z efektywnej dyfuzji spinowej), oraz uporządkowania strukturalnego, o tyle w przypadku żelu na bazie DMSO nie występuje strukturalne uporządkowanie układu, a cząsteczką fenyloalaniny mimo pewnych ograniczeń pozostaje układem dynamicznym. Dla próbki żelu w DMSO zastosowano również technikę ^{13}C HRMAS która pozwoliła na zidentyfikowanie dwóch faz o różnej dynamice występujących w strukturze tego układu. Jednym z interesujących aspektów tej publikacja było zastosowanie przewidywania molekularnej struktury przestrzennej hydrożelu z wykorzystaniem metod modelowania molekularnego. Otrzymany model przestrzenny został zweryfikowany przez korelację zmierzonych eksperymentalnie oraz obliczonych teoretycznych, dla zaproponowanej struktury krystalicznej, wartości przesunięć chemicznych ^{13}C NMR.

Kolejna publikacja (H4) była rozwinięciem wcześniejszej tematyki w oparciu o metody badawcze opracowane w pracy H3. W publikacji tej autorzy przeanalizowali wpływ dodatku innych aminokwasów (tyrozyna, tryptofan, seryna i leucyna) na strukturę oraz właściwości reologiczne hydrożeli fenyloalaninowych i wykazali że dodatek tryptofanu zwiększa, zaś seryny zmniejsza odporność na deformacje badanego hydrożelu. Nowatorskim aspektem tej pracy było zastosowanie techniki Saturation Transfer Difference NMR (STD) do oszacowania dynamiki wymiany pomiędzy fazą stałą włókien hydrożelu a roztworem. Wykazano, że w przypadku aminokwasów tyrozyny i tryptofanu występuje znacznie

silniejsze oddziaływanie powierzchniowe z włóknami hydrożelu niż w przypadku lizyny i seryny.

Ostatnia praca z tego cyklu (H5) stanowi dalszą kontynuację prac nad badaniami strukturalnymi żeli, a metodyka jest bardzo zbliżona do pracy H3. W przypadku tej publikacji autorzy przeanalizowali wpływ podstawników halogenowych w pierścieniu aromatycznym fenyloalaniny na stabilność, oraz strukturę żeli otrzymanych w roztworze wodnym jak i w DMSO. W pracy wykazano, że obecność tych podstawników stabilizuje strukturę żelu i obniża minimalne krytyczne stężenie żelujące. Badania strukturalne wykazały (analogicznie jak w pracy H3), że struktura hydrożeli tworzy uporządkowania dalekozasięgowe, zaś w roztworze DMSO żele tworzą dynamiczne formy nieuporządkowane.

Oceniając całościowo przedstawione osiągnięcie naukowe na duże uznanie zasługuje fakt, iż przedstawionym cyklu prac Habilitant wykorzystał szereg technik spektroskopii NMR, poczynając od klasycznych widm 1D i 2D NMR, poprzez pomiary czasów relaksacji T_1 , oraz techniki dyfuzyjne DOSY, a skończywszy na pomiarach w cieple stałym z zastosowaniem techniki MAS, oraz wykorzystaniu metodyki STD NMR. W przypadku każdej z powyższych prac zastosowanie poszczególnych technik NMR pozwoliło na uzyskanie szerokiego spektrum informacji strukturalnych na temat obiektu badań. W mojej opinii takie podejście świadczy o wysokich kompetencjach oraz doświadczeniu dr Karola Nartowskiego w dziedzinie prowadzenia badań z wykorzystaniem technik spektroskopii NMR.

W pracach H1, H2 i H3 zastosowane zostały również nowoczesne metody obliczeń kwantowych bazujących na formalizmie DFT, wykorzystującym w obliczeniach metodę pseudopotencjałów oraz bazę fal płaskich. Według oświadczeń autorów prac Habilitant wykonywał obliczenia i interpretowała uzyskane wyniki, co wskazuje na to dr Karol Nartowski posiada również umiejętność prowadzenia badań z wykorzystaniem metod obliczeniowych chemii kwantowej.

Oceniając formalną stronę autoreferatu należy stwierdzić, że został on przygotowany starannie, cel badań jest dobrze uzasadniony, tematyka badawcza jak i metodyka prac przedstawiona jest w sposób jasny i klarowny. Z obowiązku recenzenta znalazłem pewne drobne błędy natury nomenklaturowej np.: moim zdaniem niezbyt fortunne sformułowanie dotyczące „wysokiej elastyczności” tolbutamidu lepiej zastąpić „rozbudowaną przestrzenią konformacyjną” lub „dużą swobodą konformacyjną”, również pisząc o „zwiększonej liczbie oddziaływań anizotropowych” w cieple stałym, trzeba mieć świadomość, że w spektroskopii NMR wszystkie oddziaływania charakteryzują się anizotropią, a w przypadku pomiarów w

ciele stałym mamy odczynienia z ograniczonym uśrednianiem tych oddziaływań do wartości izotropowych w wyniku zahamowanej dynamiki układu.

Podsumowując całokształt osiągnięcia naukowego można stwierdzić, że dr Karol Nartowski, w oparciu o wiedzę oraz doświadczenie zdobyte w ramach realizacji pracy doktorskiej na Uniwersytecie Wschodniej Anglii w grupie Prof. Y. Khimyaka, rozwinął własną tematykę badawczą wykorzystującą nowoczesne techniki spektroskopii NMR oraz dyfraktometrii proszkowej w badaniach układów farmaceutycznych. Opublikowane prace wchodzące w skład cyklu habilitacyjny stanowią indywidualny, samodzielny oraz twórczy wkład do rozwoju nauk farmaceutycznych i w pełni upoważniają do występowania o nadania stopnia doktora habilitowanego w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

Ocena całokształtu dorobku naukowego

Całokształt dorobku naukowego Habilitanta składa się z 19 publikacji naukowych, przy czym 16 z nich zostało opublikowane w czasopismach z listy Filadelfijskiej a sumaryczny ich współczynnik oddziaływania wynosi 66.657, co odpowiada 550 punktom MNiSW. Prace te były cytowane 82 razy (bez autocytowań, wg. bazy WoS), a odpowiadający mu indeks Hirsha wynosi 7, co odpowiada średnim wartościom bibliometrycznym kandydatów ubiegających się o stopień doktora habilitowanego. W tym przypadku dodatkowo należy uznać młody wiek Habilitanta i związany z tym krótki okres kariery naukowej jako atut świadczący o dużym potencjale naukowym dr Karola Nartowskiego. Przed doktoratem zostało opublikowanych 9 z tych prac przy czym warto wspomnieć, że jedna z nich została opublikowana w jednym z najwyżej cenionych czasopism w dziedzinie chemii, *Angewandte Chemie (In. Ed.)* i dotyczyła zastosowania spektroskopii ^{19}F NMR w badaniach krystalizacji substancji leczniczej w układach porowatych.

Po doktoracie, oprócz tematyki badawczej wchodzącej w skład cyklu habilitacyjnego, dr Karol Nartowski zaangażował się również w realizację innych projektów naukowych związanych rozwojem technologii formulacji farmaceutycznych. Jednym z nich jest synteza kokryształów w matrycach polimerowych z wykorzystaniem technologii ekstruzji na gorąco. W ramach realizacji tego projektu opublikowane zostały dwie prace z listy Filadelfijskiej, w obu tych pracach Habilitant jest drugim autorem a szacowany udział procentowy wynosi 30%. Innymi rozwijanymi kierunkami badawczymi są:

- Badania polimorfizmu modelowych substancji leczniczych w nośnikach polimerowych.

- Badania oddziaływań lek- substancja powierzchniowo czynna w nośnikach micelarnych.
- Opracowanie doustnych postaci leków z wykorzystaniem techniki druku 3D.

Prace te realizowane są we współpracy z licznymi ośrodkami badawczymi i w dużej mierze oparte na wykorzystaniu w badaniach technik spektroskopii NMR.

Wyniki swoich prac Habilitant prezentował na 24 konferencjach naukowych, głównie o zasięgu międzynarodowym. Sześć z tych prezentacji stanowiły wystąpienia ustne w większości prezentowane w języku angielskim.

Na najwyższe uznanie zasługuje szeroka współpraca naukowa, którą prowadzi Habilitant zarówno z ośrodkami krajowymi (Centrum Badań Molekularny i Makromolekularnych PAN, Instytut Niskich Temperatur Badań Strukturalnych PAN, Wydział Mechaniczny Politechniki Wrocławskiej), jak i zagranicznymi (University of Cambridge, University of Warwick, Cardiff University, Southampton University, Heriot-Watt University), a współpraca ta w dużej mierze jest udokumentowana wspólnymi publikacjami naukowymi.

Habilitant odbył miesięczny staż krajowy oraz trzy wizyty naukowe w ośrodkach badawczych w Wielkiej Brytanii, uczestniczył aktywnie w trzech programach europejskich wymiany pracowników akademickich w ramach programu Erasmus +. W ramach rozwijania swoich kompetencji odbył również liczne kursy z zakresu technologii postaci leku, metod obliczeniowych DFT, analizy dostępności farmaceutycznej, czy wykorzystania metod analizy termicznej w badaniach materiałowych.

Jako drobny zarzut uznać można to, że Habilitant jak dotychczas nie kierował oraz nie był wykonawcą grantów NCN i NCBiR, a prowadzone badania finansowane były ze środków statutowych MNiSW. Należy jednak uznać, że był beneficjentem serii grantów pomiarowych w zagranicznych ośrodkach badawczych, które umożliwiły mu wykonanie m.in. pomiarów NMR, zaś wykorzystanie szerokiego spektrum technik badawczych umożliwiła mu rozwinięta współpraca naukowa. Można również uznać, że posiada pewne doświadczenie w kierowaniu projektami zdobyte w trakcie kierowania projektem wdrożeniowym, realizowanym we współpracy z firmą US Pharmacia w ramach programu Mozart.

Do osiągnięć naukowych można zakwalifikować pełnienie roli promotora pomocniczego w dwóch przewodach doktorskich realizowanych na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Habilitant jest również współautorem trzech patentów krajowych, jednego zgłoszenia patentowego oraz jednego zastrzeżonego wzoru użytkowego .

W mojej ocenie całokształt dorobku naukowego habilitanta w pełni spełnia ustawowe wymagania związane z ubieganiem się o stopień doktora habilitowanego, a przedstawiona w postaci autoreferatu dokumentacja świadczy o tym, że jest on ukształtowanym i samodzielnym pracownikiem nauki, przygotowanym do rozwijania własnych projektów badawczych.

Ocena osiągnięć dydaktyczno-organizacyjnych

Pan dr Karol Nartowski wykazuje się również znaczący dorobkiem dydaktycznym. W ramach zatrudnienia na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu prowadził zajęcia z przedmiotów Technologia Postaci Leku dla studentów III, IV oraz V roku, jak również zajęcia z przedmiotu Biofarmacja dla studentów IV roku. Co warto podkreślić w trakcie odbywania studiów doktoranckich prowadziła również ćwiczenia laboratoryjne i seminaria z przedmiotów: Farmacja fizyczna, Formułacje farmaceutyczne, Technologia przemysłowa, Mikrobiologia farmaceutyczna oraz Farmakokinetyka dla studentów kierunku farmacja na Uniwersytecie Wschodniej Anglii. Był opiekunem 10 prac magisterskich, przy czym 6 z nich realizowane było na Uniwersytecie Wschodniej Anglii. O wysokim poziomie tych prac świadczy to, że trzy z tych prac zdobyły pierwsze miejsca w organizowanych na uczelniach konkursach prac magisterskich. Po obronie doktoratu dr Karol Nartowski był również promotorem 6 prac magisterskich, dwie z tych prac była realizowana we współpracy z uniwersytetami zagranicznymi (University of East Anglia, University of Munich) a jedna z nich została zakwalifikowana do finału ogólnopolskiego konkursu prac magisterskich organizowanego przez PTFarm.

Warto podkreślić również aktywność organizacyjną habilitanta, od roku 2016 pełni on rolę opiekuna ze strony Uczelni nad studentami odbywającymi sześciomiesięczne praktyki zawodowe realizowane w aptece. Od 2018 r. jest również opiekunem studenckiego koła naukowego Farmacji Praktycznej działającego przy Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku. W roku 2016 był również członkiem komitetu organizacyjnego II kongresu naukowego PTFarm „Farmacja 21 – Farmaceuci w ochronie zdrowia”. Do działalności związanej z popularyzacją nauki można zaliczyć dwukrotne aktywne uczestnictwo w Dolnośląskim Festiwalu Nauki.

W mojej opinii działalność dydaktyczno-organizacyjna dr. Karola Nartowskiego spełnia wszystkie ustawowe wymogi związane z uzyskaniem stopnia doktora habilitowanego.

Podsumowanie

Po zapoznaniu się z przedstawionym dorobkiem naukowym, dydaktycznym oraz organizacyjnym Habilitanta uważam, że dr Karol Nartowski w pełni spełnia ustawowe kryteria stawiane kandydatom do stopnia doktora habilitowanego zgodnie z art. 16 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2014 r. poz. 1852, z późn. zm.), a także z wymaganiami MNiSW z dn. 1.09.2011 r. w sprawie kryteriów oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Wobec powyższego przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o nadanie dr Karolowi Nartowskiemu stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.

Pisklak Dariusz Maciej
Dariusz Maciej Pisklak