

28-11-2019

L. dz. ....



UNIWERSYTET  
JAGIELLOŃSKI  
COLLEGIUM  
MEDICUM

### Recenzja

osiągnięcia naukowego „Wykorzystanie spektroskopii NMR oraz metod dyfrakcji rentgenowskiej w badaniach polimorfizmu substancji leczniczych oraz w badaniach preformulacyjnych układów wielofazowych” oraz ocena dorobku naukowego, dydaktycznego oraz organizacyjnego **dr. Karola Przemysława Nartowskiego** w postępowaniu awansowym o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

*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 20017r., poz. 1789 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179. ust. 2. z dnia 3 lipca 2018 r. ustawy oraz przesłanej dokumentacji z postępowania awansowego dr. Karola Przemysława Nartowskiego.*

### Rozwój naukowy i przebieg pracy zawodowej

Dr Karol Przemysław Nartowski jest absolwentem Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Akademii Medycznej, obecnie Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Studia ukończył w 2011 roku. W rok później uzyskał na Politechnice Wrocławskiej dyplom ukończenia studiów podyplomowych „Zarządzanie Projektem badawczym i komercjalizacja wyników badań”.

Bezpośrednio po studiach przez 1,5 roku był zatrudniony w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku w macierzystej uczelni. Przez kolejne 3 lata, wygrywając konkurs na 3-letnie stypendium doktoranckie, pracował jako associate tutor w Uniwersytecie Wschodniej w Nowej Anglii *School of Pharmacy, University of East Anglia, Norwich Research Park*, (Wielka Brytania), pod kierownictwem, naukowym prof. Yaroslav'a Khimyak'a i dr. László Fábián'a. Pracę doktorską pt. „*Understanding Structure of Pharmaceutical Organic Solids in Confined Media*” obronił w 2016 roku, dyplom uzyskał w kwietniu 2017 roku.

Wydział

Farmaceutyczny

Katedra

Technologii

Postaci Leku

i Biofarmacji

ul. Medyczna 9

PL 30-688 Kraków

tel. +48(12) 62 05 600

fax: +48(12) 62 05 61

1  
tpl@farmacja.cm-uj.krak

Pracę w macierzystej jednostce we Wrocławiu podjął ponownie na stanowisku asystenta w 2015 roku. Po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych awansował na stanowisko adiunkta. Po otrzymaniu propozycji współpracy z grupą prof. Yaroslav'a Khimyak'a od 2016 roku równolegle kontynuuje swoją działalność badawczą w *University of East England, Norwich* jako *visiting research*.

### **Ocena dorobku naukowego**

Według analizy bibliometrycznej przygotowanej przez Bibliotekę Główną – Oddział Informacji Naukowej i Bibliografii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, dorobek naukowy dr Karola Nartowskiego obejmuje 20 prac, w tym 15 oryginalnych, opublikowanych w czasopismach z Listy Filadelfijskiej oraz 3 prace opublikowane w czasopismach spoza Listy filadelfijskiej. Dorobek ten uzupełnia rozdział w 1 monografii. Habilitant jest także współautorem 3 patentów, 1 zgłoszenia oraz 1 wzoru użytkowego, liczba punktów MNiSW, podana przez Habilitanta w autoreferacie dla tej części dorobku naukowego wynosi 100. Dr Karol Nartowski jest także współautorem 22 streszczeń prac przedstawionych na konferencjach krajowych i międzynarodowych. Wyniki badań prezentował ustnie (5) oraz w formie posterów. Za okres przed uzyskaniem stopnia doktora filozofii w dziedzinie nauk farmaceutycznych, jego dorobek charakteryzuje współczynnik oddziaływania *IF* - 37,885 liczba punktów MNiSW - 301, po uzyskaniu stopnia naukowego doktora tj. od 2017 r. *IF*-wynosi 28,772 liczba punktów MNiSW - 260.

Sumaryczny *Impact Factor* wszystkich prac Kandydata wynosi 66,657, liczba punktów MNiSW 561, liczba cytowań 82 (bez autocytowań), indeks Hirscha 7.

### *Ocena cyklu publikacji wskazanych jako osiągnięcie naukowe*

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe stanowi cykl 5 publikacji, w których Habilitant jest w trzech publikacjach pierwszym autorem, w kolejnych drugim i czwartym. Artykuły zostały opublikowane w czasopismach z listy filadelfijskiej o łącznym współczynniku oddziaływania *IF* – 20,419, liczba punktów MNiSW – 180. Powyższe dane bibliometryczne odpowiadają ogólnie przyjętym wymogom pozytywnej oceny dorobku Kandydata do stopnia doktora habilitowanego. Pragnę podkreślić wkład Habilitanta w dorobku naukowym. W publikacjach, których jest pierwszym autorem jego aktywność oceniana jest na poziomie od 70–85%. W pozostałych dwóch: 20% i 15%. W oświadczeniach Habilitant deklaruje swoją rolę w opracowaniu koncepcji, planu i realizacji badań oraz interpretacji ich wyników. Analiza powyższej dokumentacji wskazuje wiodącą rolę Habilitanta, zwłaszcza w zakresie realizacji badań i publikacji uzyskanych wyników.

Oceniany dorobek jest bez wątpienia spójny tematycznie. Wszystkie publikacje dotyczą możliwości wykorzystania nowoczesnych metod analitycznych, w tym spektroskopii NMR w fazie stałej w połączeniu z dyfrakcją rentgenowską do oceny struktury materiałów wybranych jako modelowe, w celu identyfikacji zmian zachodzących w strukturze układów nośnikowych i samej substancji czynnej, występowania lub współwystępowania fazy amorficznej i krystalicznej. Badania te realizowano biorąc pod uwagę układ polimorficzny acyklowiru, krzemionkowy układ nośnikowy z tolbutamidem oraz supramolekularne żele na bazie fenyloalaniny i jej halogenowych pochodnych. Badania te uzupełnione o metody analizy termicznej (DSC, TGA), spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera, metody mikroskopii elektronowej i sił atomowych (SEM, AFM) oraz wzbogacone o metody obliczeniowe, a także przewidywania struktury kryształów, przeprowadzone zostały w sposób przemyślny, co przekonuje mnie o kompleksowej i wnikliwej analizie podjętych zagadnień.

Zainteresowanie Habilitanta acyklowirem było słuszne, gdyż występując w 6 odmianach polimorficznych może ulegać przemianom w procesach technologicznych (publikacja H1: „*Solvent driven phase transition of acyclovir – the role of water and solvent polarity*”). Do badań użyto 2 formy tj. bezwodną formę I i formę V hydrat (ACV: woda 3:2), charakteryzujące się różnymi właściwościami fizykochemicznymi. Wykazane przemiany fazowe obu form indukowane obecnością wody lub rozpuszczalników organicznych dały obraz zróżnicowania podstawowej cechy, istotnej także w późniejszym planowaniu postaci leku tj. trwałości. W badaniach mezoporowatych materiałów nośnikowych z tolbutamidem metodami PXRD, NMR w fazie stałej, DSC i TGA wykazano m.in. zależność obecności tolbutamidu w formie krystalicznej lub amorficznej od jego ilości inkorporowanej w porowatej strukturze nośnika (publikacja H2: „*Nanocrystallization of rare tolbutamide form V in mesoporous MCM41 silica*”). Wykonano również modelowanie kryształów przy użyciu metody kwantowo-mechanicznej wykorzystującej teorie funkcjonału gęstości (DFT) oraz metodę GIPAW w celu potwierdzenia obecności w porach nośnika metastabilnej formy V tolbutamidu. Na przykładzie ww. układów mezoporowatych z tolbutamidem udowodniono przydatność stosowania komplementarnych metod tj. dyfrakcji rentgenograficznej i spektroskopii NMR w fazie stałej w badaniach strukturalnych substancji czynnych. Ciekawy jest cykl 3 kolejnych prac (H3-H5: *The plot thickens: gelation by phenylalanine in water and dimethyl sulfoxide*”, „*Supramolecular amino acid based hydrogels: probing the contribution of additive molecules using NMR spectroscopy*”, „*Halogen effects on the solid-state packing of phenylalanine derivatives and the resultant gelation properties*”), w których wykorzystanie komplementarnych metod spektroskopii w fazie stałej, cieczy oraz technik HR-MAS sprzężonych z metodami obliczeniowymi i dyfrakcją rentgenowską miało na celu

dokonanie analizy strukturalnej wielofazowych żeli supramolekularnych na bazie fenyloalaniny, a także wzmocnionych obecnością dodatkowego aminokwasu. Wpływ podstawienia pierścienia fenyloalaniny atomem lub atomami halogenu oceniano pod kątem tworzenia żeli w wodzie i DMSO, wykazując różnice w strukturze żeli oraz w tendencji do rekrytalizacji. Zrozumienie procesu samoorganizacji cząsteczek substancji czynnej i zmian dynamiki układu w procesie tworzenia żelu daje podstawę do właściwego planowania rozwoju form jako postaci leku.

Wyniki badań Habilitanta zawarte w ww. publikacjach wskazują na istotność analizy struktury substancji leczniczej i jej występowania w formie krystalicznej, amorficznej lub rozproszenia molekularnego. Obecność licznych form polimorficznych substancji czynnych w systemach koloidalnych i wielofazowych czyni analizę złożoną. Habilitant jednoznacznie uzasadnia przydatność komplementarnych metod analitycznych w celu uzyskania obiektywnej oceny przemian fizykochemicznych w badanym środowisku.

Zwraca uwagę opis cyklu publikacji, wskazanego jako osiągnięcie naukowe, zawartego w Autoreferacie. 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. Karola Nartowskiego o charakterze eksperymentalnym poruszają zagadnienia o dużym znaczeniu praktycznym w aspekcie projektowania postaci leku i jego trwałości w szerokim tego słowa znaczeniu. W badaniach zastosowano oryginalne metody, które umożliwiają wnikliwą ocenę wpływu interakcji z substancjami pomocniczymi użytymi do badań formulacyjnych oraz warunków przechowywania na przemiany fizyczne substancji leczniczej. Przewidywanie zmian we właściwościach fizykochemicznych substancji leczniczych uważam jako kluczowe do osiągnięcia sukcesu w uzyskaniu postaci leku spełniającej wymagania jakości i bezpieczeństwa stosowania. W mojej opinii osiągnięcie naukowe dr. Karola Nartowskiego stanowi oryginalny wkład do wiedzy na temat oceny polimorfizmu substancji leczniczych i układów wielofazowych, co mieści się w bardzo aktualnym i ważnym nurcie badań w dyscyplinie farmacja.

*Ocena osiągnięć stanowiących pozostałą aktywność naukową*

Wyłączając 5 publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe Habilitanta, współczynnik oddziaływania IF dla pozostałego dorobku wynosi 46,238, a liczba punktów MNiSW 381.

Jego zainteresowania naukowe koncentrują się na dwóch kierunkach badawczych:

- układy substancja lecznicza – nośnik, pod kątem modyfikacji oraz zmiany właściwości fizykochemicznych substancji leczniczych, wpływu właściwości nośników, a także analizy i oceny tworzonych układów oraz ich składników przy użyciu nowoczesnych metod analitycznych;
- projektowanie doustnych postaci leku w technologii „*drop on demand*” oraz *Fused deposition modeling* (FDM) jako przykład nowego sposobu wytwarzania tabletek metodą druku przestrzennego D3.

Wyniki badań w zakresie ww. problematyki opublikował w formie 14 artykułów naukowych, spośród których 13 ukazało się w czasopismach posiadających współczynnik oddziaływania *IF*. Habilitant niezmiennie aktywnie uczestniczy w życiu naukowym, m.in. poprzez prezentację ustną i posterową wyników badań, promując tym samym wiedzę w zakresie tematyki badawczej, w tym po uzyskaniu stopnia doktora filozofii w dziedzinie nauk farmaceutycznych, uczestnicząc w 9 konferencjach, czterokrotnie prezentował ustnie swoje osiągnięcia, a także w formie posterów.

Jego aktywność naukowa znajduje odzwierciedlenie w pracach projektowych finansowanych ze środków europejskich (POIG 2007-2013) VROVASC pt. „Ocena kurczliwości i właściwości elektrycznych tętniaków aorty brzusznej z wykorzystaniem metod *in vitro* i *in vivo* w materiale ludzkim i zwierzęcym”, a także przez MNiSW przeznaczonych na działalność statutową oraz finansowanych przez *Engineering and Physical Sciences Research Council* (EPSRC) podczas jego pobytów naukowych w Wielkiej Brytanii. Swoją wiedzę poszerza także poprzez udział w licznych szkoleniach. W okresie od 2014 roku do 2016 roku odbył szkolenia dotyczące metod obliczeniowych DFT: *CASTEP Training Workshop* (University of Oxford); *Physical manipulation, characterization and formulation of pharmaceutical* (Lille University), Zaawansowane badania materiałów przy użyciu metod analizy termicznej (Wrocław).

Zwraca także uwagę łatwość nawiązywania przez Habilitanta kontaktów naukowych w celu rozwiązywania problemów badawczych. Oprócz jednostek naukowych z Wielkiej Brytanii, tj. uniwersytetów w Norwich, Warwick Nottingham i Cambridge, liczne są również jego kontakty z krajowymi instytucjami, m.in. z Politechniką Wrocławską, Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi oraz jednostkami macierzystej uczelni.

Ponadto Habilitant jest członkiem towarzystw naukowych tj. Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, *Academy of Pharmaceutical Science*. Przez 3 lata był członkiem *General Pharmaceutical Council*. O uznaniu jego doświadczenia badawczego świadczy powierzenie

mu wykonania recenzji prac zgłoszonych do publikacji w czasopismach: Pharmaceutical Development and Technology oraz CrystEngComm.

W mojej opinii całkowity dorobek naukowy dr Karola Nartowskiego jest wartościowy i oryginalny pod względem poznawczym i praktycznym. Podejmowane zagadnienia badawcze świadczą jednoznacznie o jego dużej wiedzy i doświadczeniu w prowadzeniu prac w obszarze badań preformulacyjnych i formulacyjnych w zakresie technologii farmaceutycznej.

### **Ocena aktywności dydaktycznej i organizacyjnej**

Całokształt aktywności naukowej Habilitanta dobrze uzupełnia aktywność dydaktyczną. Dr Karol Nartowski prowadzi zajęcia ze studentami na kierunku farmacja z przedmiotów technologia farmaceutyczna i biofarmacja. Przebywając w ramach stypendium doktorskiego na uniwersytecie w Norwich prowadził także zajęcia w zakresie przedmiotów: farmacja fizyczna, formułacje farmaceutyczne, technologia przemysłowa, mikrobiologia, farmakokinetyka. Od bieżącego roku jest również wykładowcą w ramach realizowanego na Wydziale kształcenia ciągłego farmaceutów. Na przestrzeni 3 ostatnich lat był promotorem 6 prac magisterskich, a od ubiegłego roku jest opiekunem studenckiego koła naukowego Farmacji Praktycznej działającego przy macierzystej Katedrze. Pełnił także funkcję opiekuna 4 prac magisterskich realizowanych w Katedrze i Zakładzie Technologii Postaci Leku UM we Wrocławiu oraz 6 prac magisterskich na Uniwersytecie w Norwich. Jest także promotorem pomocniczym 2 rozpraw doktorskich: mgr Macieja Nowaka pt. „Analiza polimorfizmu modelowych substancji leczniczych w nośnikach polimerowych”; Katarzyny Malec pt. „Interakcja lek-substancja powierzchniowo-czynna w micelarnych nośnikach substancji aktywnych farmaceutycznie”.

Habilitant angażuje się również w działalność organizacyjną i popularyzatorską na rzecz uczelni poprzez uczestnictwo w Dolnośląskim Festiwalu Nauki, a także organizacji konferencji. Był członkiem Komitetu Organizacyjnego II Kongresu Naukowego Polskiego Towarzystwa farmaceutycznego Farmacja 21 pt. „Farmaceuci w ochronie zdrowia”.

Za ważne i twórcze osiągnięcia w pracy naukowo-badawczej, dydaktycznej i organizacyjnej został uhonorowany przez JM Rektora UM we Wrocławiu indywidualną nagrodą II stopnia.

## Podsumowanie

W podsumowaniu mojej recenzji stwierdzam, że dr Karol Przemysław Nartowski jest przygotowany do samodzielnej działalności naukowo-badawczej. Cykl publikacji wskazany jako osiągnięcie naukowe i pozostały dorobek naukowy opublikowany w większości w czasopiśmie z Listy filadelfijskiej stanowią oryginalny i istotny wkład w zakresie badań w technologii farmaceutycznej. Umiejętność Habilitanta do współpracy z zespołami badawczymi krajowymi i zagranicznymi, także zaangażowanie w działalność popularyzatorską, kształcenia młodej kadry zostały docenione przez władze macierzystej uczelni oraz Uniwersytetu Wschodniej Anglii w Norwich.

### *Wniosek końcowy*

W świetle przedstawionych danych uznaję dorobek naukowy dr. Karola Przemysława Nartowskiego za spełniający wymagania ustawowe w sprawie kryteriów osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego. Zwracam się więc do Wysokiej Komisji powołanej przez Centralną Komisję ds. Stopni i Tytułów z wnioskiem o dopuszczenie do przeprowadzenia dalszej procedury dającej podstawę nadania Kandydatowi stopnia doktora habilitowanego.

Kierownik  
Katedry i Zakładu Technologii  
Postaci Leku i Bioproduktów CM UJ  
*Renata Jachowicz*  
Prof. dr hab. Renata Jachowicz