



UNIwersYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
Z ODDZIAŁEM MEDYCZYNY LABORATORYJNEJ

Zakład Chemii Leków

15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2D
Tel. (85) 748-57-06, FAX (85) 748-58-66

pal@umb.edu.pl

Prof. dr hab. n. farm. Jerzy Pałka

Białystok, 20.12.2022.

OCENA

dorobku naukowo-badawczego, dydaktyczno-organizacyjnego i osiągnięcia naukowego dr n. fizycznych Justyny Knapik-Kowalczyk, profesora Uniwersytetu Śląskiego zatrudnionej w Instytucie Fizyki im. Augusta Chełkowskiego, Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego, wykonana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Podstawę formalną wykonania recenzji stanowi Uchwała Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego z 24 października 2022 r. Ocenę wykonano na podstawie kryteriów stawianych kandydatom do stopnia doktora habilitowanego, określonych w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, Dz.U. z 2018 r. poz. 1668 z póź. zm., a mianowicie:

- 1. Posiadanie stopnia doktora*
- 2. Posiadanie w dorobku osiągnięcia naukowe stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny*
- 3. Wykazywanie się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej, w szczególności zagranicznej*

Wniosek spełnia wymagania ustawowe.

I. Dane biograficzne

Justyna Knapik-Kowalczyk jest absolwentką kierunku Fizyka Medyczna Instytutu Fizyki im. Augusta Chełkowskiego Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego. Studia magisterskie w specjalności dozymetria kliniczna ukończyła w 2013 roku, po czym podjęła studia doktoranckie na macierzystym Wydziale Uniwersytetu Śląskiego. Stopień doktora nauk fizycznych w dyscyplinie Fizyki uzyskała w 2016 roku, nadany uchwałą Rady Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach na podstawie rozprawy doktorskiej pt. "Metody poprawy fizycznej stabilności amorficznej formy ezetimibu". Od 2016 roku pracuje w Instytucie Fizyki im. Augusta Chełkowskiego, Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego, początkowo na stanowisku adiunkta (2016-2020), a od 2020 roku na stanowisku profesora UŚ. W okresie zatrudnienia odbyła 2 krótkoterminowe staże

naukowe (2 tygodniowy staż w Leibniz Institute of Polymer Research Dresden, 2015) oraz miesięczny staż w National Institute for Material Science, Tsukuba, Japonia, 2019).

Główny nurt zainteresowań naukowych dr Justyny Knapik-Kowalczyk dotyczy badań nad charakterystyką fizyko-chemiczną substancji leczniczych pod kątem oceny mechanizmów warunkujących ich rozpuszczalność, powstawanie form amorficznych i zapobiegających ich rekrytalizacji. Celem prowadzonych badań jest poszukiwanie sposobów amorfizacji i stabilizacji substancji leczniczych. Realizacji tego celu służy doskonalenie warsztatu badawczego z wykorzystaniem spektroskopii podczerwieni (FTIR), techniki szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej (BDS), dyfrakcji rentgenowskiej (XRD) i skaningowej kalorymetrii różnicowej (DSC), a także technik obliczeniowych.

II. Ocena dorobku naukowo-badawczego

Dorobek naukowy dr Justyny Knapik-Kowalczyk obejmuje 69 publikacji oryginalnych, 1 monografię, 4 patenty, 1 zgłoszenie patentowe, a także 12 komunikatów, prezentowanych na konferencjach międzynarodowych. Prace te posiadają łączny **IF= 324 (5075 punktów MEiN)**. Z dorobku naukowego wyodrębniono 10 prac oryginalnych o łącznym **IF = 49,479 (955 punktów MEiN)**, stanowiących szczególne osiągnięcie (**w myśl art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, t.j. Dz.U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.**).

W początkowym okresie działalności badawczej zainteresowanie Habilitantki skupione było na metodologii oceny fizycznej stabilności leczniczych substancji amorficznych, wykorzystując między innymi analizę reologiczną, krystalograficzną analizę związków organicznych, ocenę izomeryzacji, pomiar zmian termodynamicznych i dynamikę molekularną. Wiele miejsca poświęcono dynamice molekularnej różnych leków w kontekście stabilności amorficznych ich form. Przykładem badań z tego zakresu jest analiza dynamiki molekularnej Ezetimibu, Chlorpromazyny, Nimesulidu, Indapamidu, Tadalafilu i niektórych leków przeciwzapalnych. Przedmiotem badań w tym okresie była również ocena wpływu różnych czynników na przewodnictwo jonowe w rozpuszczalnikach eutektycznych w kontekście zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za rozpuszczalność i stabilność związków chemicznych, zwłaszcza substancji leczniczych.

W celu doskonalenia metodologii analizy reologicznej Habilitantka odbyła krótkoterminowy staż naukowy w Leibniz Institute of Polymer Research w Dreźnie (2015). Wyniki tych badań zostały opisane w kilku publikacjach naukowych i stały się przedmiotem rozprawy doktorskiej Habilitantki pt. "Metody poprawy fizycznej stabilności amorficznej formy ezetimibu" na podstawie której uzyskała stopień doktora nauk fizycznych w dyscyplinie Fizyki w 2016 roku, nadany uchwałą Rady Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. W tym okresie działalności badawczej była stypendystką programu UE w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego „PWP-partnerstwo-informatyka-nanofizyka-PIN” (2014-2015). Uczestniczyła także w programie UE PROGRES 3 i zajęła drugie miejsce w konkursie na najlepszą pracę doktorską w kategorii "Zdrowie" (2016)

Po uzyskaniu stopnia doktora doskonalila umiejętności z zakresu analizy strukturalnej nanomateriałów w National Institute for Material Science w Tsukuba w Japonii (2019). Ten okres działalności naukowej dostarczył wiele odkryć z zakresu mechanizmów stabilizacji

amorficznych substancji leczniczych, między innymi z zastosowaniem mezoporowatych nanomateriałów. Wyniki tych badań stały się przedmiotem publikacji.

Kompetencje Habilitantki z zakresu oceny wpływu polimorfizmu substancji krystalicznych na rozpuszczalność i stabilność środków leczniczych w preparatach farmaceutycznych przyczyniły się do powstania w 2018 roku firmy Amorphus Pharma Development Sp. z o.o., której Habilitantka jest współwłaścicielem. Niektóre wyniki badań z zakresu sposobów otrzymywania amorficznych kompozycji farmaceutycznych zostały objęte ochroną patentową.

Opisany powyżej zarys działalności naukowej Habilitantki dowodzi szczególnego zainteresowania metodologią analizy fizycznej substancji leczniczych jako narzędziem oceny mechanizmów wpływających na właściwości fizykochemiczne leków, ich stabilność i rozpuszczalność oraz świadczy o opanowaniu nowoczesnego warsztatu badawczego, który przyczynił się do zgromadzenia wartościowego dorobku naukowego o znaczeniu poznawczym i potencjalnie aplikacyjnym. Wysokie kompetencje eksperckie Habilitantki dokumentują publikacje w renomowanych, specjalistycznych czasopismach naukowych (np. Trends in Analytical Chemistry, Chem. Mater., Sci. Rep., Eur. J. Pharm. Biopharm., Mol. Pharm., J. Phys. Pharm., J. Mol. Liq., Pharmaceutics i wiele innych) oraz powierzanie Kandydatce recenzji prac przez redakcje renomowanych czasopism naukowych, a także ekspertyzy dla przemysłu farmaceutycznego. Całokształt działalności naukowo-badawczej Habilitantki przyczynił się do postępu wiedzy w zakresie badań nad poszukiwaniem sposobów amorfizacji i stabilizacji substancji leczniczych.

III. Ocena osiągnięcia naukowego określonego w art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, t.j. Dz.U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.

Przedmiotem oceny znaczącego osiągnięcia naukowego jest cykl 10 oryginalnych prac współautorskich powstałych w latach 2017-2021, w których Habilitantka opisuje wyniki badań nad analizą fizyczną 13 substancji leczniczych z różnych grup farmakologicznych oraz jednej pochodnej 1,4-dihydropirydyny, zróżnicowanych pod względem struktury chemicznej. Przeprowadzona przez Kandydatkę analiza dotyczy oceny wpływu parametrów strukturalnych omawianych substancji na ich rozpuszczalność, stabilność, temperaturę topnienia, i zdolność do tworzenia różnych form polimorficznych. Parametry te, zwłaszcza amorficzność substancji wpływają bowiem bezpośrednio na biodostępność preparatów farmaceutycznych. Z tego względu poszukiwanie metod amorfizacji substancji leczniczych i zapewniających ich stabilność stanowi wyzwanie w doskonaleniu biodostępności leków.

Tematyka badawcza osiągnięcia naukowego Habilitantki jest zatem konsekwencją zainteresowań analizą fizyczną leków w kontekście oceny czynników warunkujących powstawanie różnych odmian polimorficznych, które wpływają na właściwości fizykochemiczne takie jak rozpuszczalność, stabilność, reaktywność chemiczna i inne. Zagadnienie to jest szczególnie ważne nie tylko dla opracowania nowych, lepiej rozpuszczalnych w wodzie form leków, ale także dla metodologii zapewnienia jakości leku podczas procesów technologicznych (np. suszenie, liofilizacja, tabletkowanie) które mogą przyczyniać się do przemian polimorficznych.

Ten kierunek badań konsekwentnie realizowany przez wiele lat pozwolił na podsumowanie osiągniętych wyników i zaproponowania rozwiązań technologicznych zapobiegających rekrytalizacji substancji leczniczych i zapewniających ich trwałość. Osiągnięcie naukowe pt. "Fizyczna stabilność amorficznych substancji leczniczych oraz sposób jej poprawy" stanowi cykl 10 prac oryginalnych opublikowanych w czasopismach naukowych o łącznym współczynniku oddziaływania **IF = 49,479 (955 punktów MEiN)**, We wszystkich 10 pracach opublikowanych w latach 2017-2021 dominująca rola dr Justyny Knapik-Kowalczyk w koncepcji, organizacji pracy i przeprowadzeniu doświadczeń została potwierdzona stosowymi oświadczeniami współautorów. W 9 pracach tego cyklu Kandydatka jest pierwszym autorem, w jednej, drugim autorem.

Autorka osiągnięcia naukowego wykazała na kilku przykładach, że kompresja, często stanowiąca kluczowy etap procedur technologicznych leków, destabilizuje amorficzną formę substancji leczniczych indukując powstawanie zarodków krystalizacji przyczyniając się do obniżenia ich rozpuszczalności. Wykryto mechanizm tego zjawiska polegający na przemianach izomerycznych, zwłaszcza tautomerii amidowo-imidowej i keto-enolowej. Ponadto przedstawiono dowody, że wraz ze wzrostem asymetryczności cząsteczek zmniejsza się tendencja amorficznych form substancji leczniczej do rekrytalizacji. Przykładem substancji leczniczych poddanych analizom kalorymetrycznym i dielektrycznym w zakresie oceny dynamiki molekularnej jest Nifedypina, Nisoldypina i Nimodypina. Badania te wykazały, że dynamika molekularna odzwierciedlająca relaksację strukturalną, warunkuje stopień fizycznej stabilności amorficznych form leku. W dalszych badaniach Habilitantka skupiła uwagę na metodologii stabilizacji amorficznych substancji z użyciem polimerów i substancji niskocząsteczkowych. Wykazano, że badane polimery (KVA, SOP) spowalniają dynamikę molekularną leków poprawiając ich fizyczną stabilność. Niezwykle ważne z punktu widzenia poznawczego i aplikacyjnego są wyniki badań nad stabilizacją Nifedypiny amorficzną Nimodypiną. Autorka tych badań wskazuje, że interakcja pomiędzy tymi substancjami przyczynia się do ich amorfizacji, poprawy rozpuszczalności i poprawy efektu terapeutycznego. Podobne badania nad stabilnością Ezetymibu i Simwastatyny wykazały, że połączenie tych substancji w stosunku 1:1 zapobiega rekrytalizacji ich amorficznych form przez rok przechowywania w temperaturze pokojowej, natomiast dodatek polimeru do tego układu zapewnia długoterminową stabilność w wysokich temperaturach. Ważnym parametrem ocenianym przez Habilitantkę w tych badaniach było stężenie eutektyczne badanych mieszanin wyznaczone zarówno metodą eksperymentalną jak i teoretyczną, pozwalające przewidywać fizyczną stabilność amorficznych substancji leczniczych w różnych warunkach procesu technologicznego.

Wyniki tych badań pokazały zalety tworzenia układów binarnych leków w celu zapobiegania rekrytalizacji form amorficznych i poprawy parametrów farmakokinetycznych, zwłaszcza w zakresie poprawy biodostępności leków. Badania te dostarczają również wiedzy o molekularnych mechanizmach towarzyszących tym procesom. Stały się one przedmiotem wielu wartościowych publikacji, przewodów doktorskich, prac dyplomowych, 1 zgłoszenia patentowego oraz 4 patentów.

Przedstawiona przez Habilitantkę logistyka metodologiczna oceny form polimorficznych leków stanowi kolejny argument potrzeby doskonalenia jakości leków w celu zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności ich działania. Uświadamiają one również potrzebę

stałej kontroli procesów technologicznych (krystalizacja, suszenie rozpyłowe, tabletkowanie itp.) oraz oceny ich wpływu na powstawanie form polimorficznych substancji leczniczych, które mogą zmieniać właściwości fizykochemiczne i biodostępność leku.

Uwagę zwraca profesjonalizm warsztatowy Habilitantki z zakresu spektroskopii podczerwieni, szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej, dyfrakcji rentgenowskiej, skaningowej kalorymetrii różnicowej i technik obliczeniowych.

Powyższe badania realizowane były w ramach 4 projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki, w tym Miniatura w której Kandydatka pełniła funkcję kierownika projektu, 2 projekty OPUS i projekt Symfonia, w których Kandydatka była wykonawcą projektu oraz 2 projekty MNiSW w ramach Inkubatora przedsiębiorczości + i Inkubatora Innowacyjności 2.0. Wiele projektów badawczych realizowanych było we współpracy z National Institute for Material Science w Tsukuba w Japonii, Uniwersytetami w Dublinie, Ankarze i Pzie oraz Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Za działalność naukową Habilitantka została wyróżniona między innymi Stypendium Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego (2014-2016), Stypendium MNiSW dla wybitnych młodych uczonych (2019-2022) oraz Stypendium START 2017 Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (2017).

Podsumowując, odkrycie powyższych zjawisk stanowi oryginalne osiągnięcie naukowe Habilitantki dostarczające argumentów o potrzebie systemowej analizy form polimorficznych leków w celu zapewnienia stabilności, bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapeutycznej substancji farmakologicznie czynnych. Poczynione przez Habilitantkę obserwacje mają zatem charakter nie tylko poznawczy ale także aplikacyjny.

IV. Ocena dorobku dydaktyczno-organizacyjnego

Dr Knapik-Kowalczyk posiada bogate doświadczenie dydaktyczne z zakresu fizyki, biologii, ochrony środowiska i informatyki. Od wielu lat uczestniczy w tworzeniu programów dydaktycznych z tych przedmiotów. Od 2014 roku prowadzi różne formy zajęć z tych przedmiotów dla studentów różnych kierunków studiów, między innymi Biofizyki, Fizyki Medycznej, Ochrony Środowiska, Kulturoznawstwa, Informatyki Stosowanej. Prowadzi także zajęcia w Szkole Doktorskiej, prace magisterskie i seminaria dyplomowe. Jest promotorem pomocniczym w zakończonym przewodzie doktorskim (2020), promotorem zakończonej pracy magisterskiej (2020) i promotorem 4 prac dyplomowych (2017-2022). Dydaktycznym osiągnięciem organizacyjnym Habilitantki jest współtworzenie studiów magisterskich BIOPHARM Erasmus Mundus z zakresu „Bio & Pharmaceutical Materials Science” prowadzonych przez konsorcjum Uniwersytetu Śląskiego, Uniwersytetu w Lille, Uniwersytetu w Pizie i Politechnice w Barcelonie.

Prowadzi także intensywną działalność popularyzującą naukę na różnych portalach internetowych, a także w ramach zajęć stażowych dla licealistów i Dni Otwartych Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego.

Dowodem osiągnięć organizacyjnych Habilitantki jest udział w realizacji wielu grantów badawczych. W latach 2015-2022 realizowała 4 projekty finansowane przez Narodowe Centrum Nauki (MINIATURA, OPUS, SYMFONIA), 2 projekty MNiSW oraz projekty realizowane we współpracy z National Institute for Material Science w Tsukuba w Japonii,

Uniwersytetami w Dublinie, Ankarze i Pzie oraz Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Za działalność naukową Habilitantka została wyróżniona między innymi Stypendium Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego (2014-2016), Stypendium MNiSW dla wybitnych młodych uczonych (2019-2022) oraz Stypendium START 2017 Fundacji na rzecz Nauki Polskiej (2017).

Reasumując stwierdzam, że dr Justyna Knapik-Kowalczuk jest doświadczonym dydaktykiem i sprawnym organizatorem, pełniącym wiele ważnych funkcji w działalności dydaktycznej, naukowej i organizacyjnej Uniwersytetu Śląskiego.

V. Podsumowanie i wniosek końcowy

Dorobek naukowy dr Justyny Knapik-Kowalczuk obejmuje 69 publikacji oryginalnych, 1 monografię, 4 patenty, 1 zgłoszenie patentowe, a także 12 komunikatów konferencyjnych prezentowanych na konferencjach międzynarodowych. Prace te posiadają łączny **IF= 324 (5075 punktów MEiN)**. Indeks cytowani wynosi 1177, a indeks Hirscha = 22, według *Web of Science*.

Z dorobku naukowego wyodrębniono 10 prac oryginalnych o łącznym **IF = 49,479 (955 punktów MEiN)**, stanowiących szczególne osiągnięcie (w myśl art. 219 ust. 1 pkt 2 Ustawy z 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, t.j. Dz.U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.). W 9 pracach tego cyklu Kandydatka jest pierwszym autorem, w jednej, drugim autorem.

W okresie zatrudnienia odbyła 2 krótkoterminowe staże naukowe (2 tygodniowy staż w Leibniz Institute of Polymer Research Dresden, 2015) oraz miesięczny staż w National Institute for Material Science, Tsukuba, Japonia, 2019).

Powyzsze badania realizowane były w ramach 4 projektów finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki, w tym Miniatura w której Kandydatka pełniła funkcję kierownika projektu, 2 projekty OPUS i projekt Symfonia, w których Kandydatka była wykonawcą projektu oraz 2 projekty MNiSW w ramach Inkubatora przedsiębiorczości + i Inkubatora Innowacyjności 2.0. Wiele projektów badawczych realizowanych było we współpracy z National Institute for Material Science w Tsukuba w Japonii, Uniwersytetami w Dublinie, Ankarze i Pzie oraz Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Powyzsze badania stanowią oryginalny i twórczy wkład do metodologii analizy fizycznej substancji farmakologicznie czynnych. Dostarczają one argumentów o potrzebie systemowej analizy form polimorficznych leków w celu zapewnienia stabilności, bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapeutycznej substancji leczniczych.

Na uwagę zasługuje również aktywna działalność dydaktyczna oraz organizacyjna na rzecz Uczelni.

Powyzsze argumenty upoważniają mnie do przedłożenia Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o nadanie dr Justynie Knapik-Kowalczuk stopnia naukowego doktora habilitowanego w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY
Z ODDZIAŁEM MEDYCZYNY LABORATORYJNEJ

Zakład Chemii Leków

15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2D

Tel. (85) 748-57-06, FAX (85) 748-58-66

pal@umb.edu.pl

Białystok, 20.12.2022.

Prof. dr hab. Jacek Sapa
Dziekan
Wydziału Farmaceutycznego
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Medyczna 9
30-688 Kraków

Szanowny Panie Dziekanie,

W załączeniu przesyłam ocenę dorobku naukowo-badawczego, dydaktyczno-organizacyjnego i osiągnięcia naukowego dr n. fiz. Justyny Knapik-Kowalczyk, profesora Uniwersytetu Śląskiego zatrudnionej w Instytucie Fizyki im. Augusta Chełkowskiego, Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego, wykonaną na zlecenie Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Łączę wyrazy szacunku,

Prof. dr hab. Jerzy Pałka