



Warszawa 14.01.2023

Dr hab. Jakub Piwowarski
Microbiota Lab
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Recenzja

dotycząca oceny osiągnięcia naukowego "Fizyczna stabilność amorficznych substancji leczniczych oraz sposób jej poprawy" pani dr n. fiz. Justyny Knapik-Kowalczuk, działalności naukowo-badawczej, dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej w związku z postępowaniem o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Recenzja została przygotowana na zlecenie Rady Dyscypliny Nauki farmaceutyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego w oparciu o Uchwałę z dnia 24 października 2022 r. w sprawie powołania komisji habilitacyjnej dr n. fiz. Justyny Knapik-Kowalczuk.

Ocenę przygotowano na podstawie pełnej dokumentacji otrzymanej w dniu 05.12.2022 r. w oparciu o wymagania określone w art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.) oraz biorąc pod uwagę wytyczne Rady Doskonałości Naukowej.

Przedstawiona do postępowania habilitacyjnego dokumentacja dr n. fiz. Justyny Knapik-Kowalczuk zawierająca:

- wniosek z dnia 22.04.2022 r. o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplinie nauki farmaceutyczne,
- autoreferat przygotowany w języku polskim zawierający opis osiągnięcia naukowego oraz przedstawienie całokształtu aktywności naukowej, dydaktycznej i organizacyjnej Habilitantki,
- wykaz osiągnięć naukowych, stanowiących znaczny wkład w rozwój dyscypliny,
- analiza bibliometryczną przygotowana przez Bibliotekę Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach,
- kopię dyplomu nadania Habilitantce stopnia naukowego doktora nauk fizycznych w dyscyplinie fizyki 13 września 2016 uchwałą Rady Instytutu Fizyki Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach,
- kopie publikacji wchodzących w skład cyklu powiązanych tematycznie artykułów naukowych wraz z oświadczeniami współautorów,

jest zgodna z art. 219 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.



Sylwetka Habilitantki

Dr n. fiz. Justyna Knapik-Kowalczyk jest absolwentką Instytutu Fizyki im. Augusta Chełkowskiego, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego. Tytuł magistra fizyki medycznej (specjalność dozymetria kliniczna) uzyskała w 2013 roku na podstawie pracy magisterskiej "Fotoliza laserowa - badanie wybranych fotouczulaczy" pod opieką promotorki dr Agnieszki Szurko. W 2016 roku uzyskała stopień naukowy doktora nauk fizycznych na tej samej Uczelni. Tematem rozprawy doktorskiej były "Metody poprawy fizycznej stabilności amorficznej formy ezetimibu"; promotorem rozprawy był prof. dr hab. Marian Paluch.

W latach 2016-2020 dr Justyna Knapik-Kowalczyk była zatrudniona na stanowisku adiunktki w Instytucie Fizyki im. Augusta Chełkowskiego, Wydział Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego a od 2020 roku zatrudniona została na stanowisku profesora uczelni.

W 2015 roku Habilitantka odbyła dwutygodniowy staż badawczy w Leibniz Institute of Polymer Research Dresden, Drezno, Niemcy pod kierownictwem dr. Jürgena Pionteck'a gdzie uczyła się technik badawczych PVT oraz reologii. W 2019 roku odbyła miesięczny staż w National Institute for Material Science, Tsukuba, Japonia w grupie badawczej Prof. Kohsaku Kawakami'ego gdzie poszerzała swoją wiedzę z zakresu badań materiałów o nanoarchitekturze.



Ocena osiągnięcia naukowego Habilitantki.

Przedłożone do oceny osiągnięcie naukowe dr n. fiz. Justyny Knapik-Kowalczuk "Fizyczna stabilność amorficznych substancji leczniczych oraz sposób jej poprawy", stanowi zgodnie z art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (z późn. zm.) spójny tematycznie cykl 10 artykułów naukowych (H1-H10) opublikowanych w latach 2017-2021. Wszystkie prace zostały pozytywnie ocenione przez niezależnych recenzentów i opublikowane w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports. Mimo, że czasopisma, w których publikuje Habilitantka nie są bardzo różnorodne, to na uwagę zasługuje fakt, że 6 prac w całym cyklu zostało opublikowanych w czasopiśmie Molecular Pharmaceutics wydawanym przez American Chemical Society. Wyśrubowane wymagania ACS pod kątem jakości danych zawartych w składanych do czasopisma manuskryptach oraz bardzo restrykcyjny proces recenzji gwarantują wysoki poziom naukowy opublikowanych tam artykułów. Ma to szczególne znaczenie przy obserwowanym obecnie spadku jakości recenzji artykułów naukowych i zwiększenia znaczenia "dobrze punktowanych" płatnych wydawnictw oferujących szybki proces oceny manuskryptu kosztem jakości opublikowanych artykułów.

Piszę o tym, chcąc docenić determinację Habilitantki oraz to, że gotowa była poddać wyniki swoich badań wnikliwej i krytycznej ocenie przez międzynarodowe grono specjalistów nie ulegając pokusie ich szybkiej publikacji przynoszącej krótkotrwałe korzyści ewaluacyjne o wątpliwej randze.

We wszystkich wchodzących w skład cyklu pracach Habilitantka pełniła wiodącą rolę, o czym świadczy zadeklarowany w Autoreferacie udział. W dominującej części wchodzących w skład cyklu prac, dr Knapik-Kowalczuk była odpowiedzialna za opracowanie pomysłu oraz koncepcji badań, wykonanie badań kalorymetrycznych, dielektrycznych oraz reologicznych, analizę danych, przygotowanie rycin i tabel, opracowanie planu pracy, przygotowanie pierwszej wersji oraz praca nad końcową wersją publikacji. Większość prac powstała w efekcie współprac krajowych i międzynarodowych nawiązywanych przez Habilitantkę. Jako współautorzy w jej pracach brali udział naukowcy i naukowczynie z takich instytucji jak



WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW



Katedra Farmakognozji
i Molekularnych Podstaw Fitoterapii
Środowiskowe Laboratorium Microbiota Lab

Dipartimento di Fisica, CNR-IPCF, Piza, Włochy; School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Trinity College Dublin, Irlandia; Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, Turcja; Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Gdański Uniwersytet Medyczny czy Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, CMUJ w Krakowie. Zastanawiający jest fakt, że powstała jako efekt odbytego miesięcznego stażu badawczego w National Institute for Material Science, Tsukuba praca *Importance of Mesoporous Silica Particle Size in the Stabilization of Amorphous Pharmaceuticals — The Case of Simvastatin.*, Japonia, w której Habilitantka występuje w niej w roli pierwszej i korespondującej autorki, nie została włączona do cyklu. Można się tu jednak dopatrywać nie tyle merytorycznych, co formalnych przeszkód.

W przedstawionym do oceny cyklu Habilitantka wpisuje się w jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej technologii farmaceutycznej- poprawę rozpuszczalności znanych oraz nowo odkrywanych i wprowadzanych na rynek aktywnych składników farmaceutycznych (ang. active pharmaceutical ingredient – API). Spośród kilku strategii pozwalających polepszyć rozpuszczalność API Habilitantka zgłębia możliwości jakie daje amorfizacja. Z powodzeniem zastosowała tę metodę do takich API jak probukol, chloramfenikol, nifedypina, nimodypina, nisoldypina, itrakonazol, aripiprazol, sildenafil, gryzeofulwina, atorwastatyna, symwastatyna, ezetymib oraz fenofibrat. W większości przypadków amorficzne formy otrzymywane były metodą witrifikacji. Ponieważ obecnie uważa się, że dynamika molekularna odgrywa kluczową rolę w kontrolowaniu rekrytalizacji materiału amorficznego, jej badania prowadzone przy pomocy Szerokopasmowej Spektroskopii Dielektrycznej (ang. Broadband Dielectric Spectroscopy – BDS) dominują w ujętych w cyklu publikacjach. Poza badaniami dielektrycznymi do oceny fizycznej stabilności amorficznych substancji leczniczych Habilitantka stosowała również pomiary kalorymetryczne przeprowadzane przy pomocy Skaningowej Kalorymetrii Różnicowej (ang. Differential Scanning Calorimetry – DSC) oraz eksperymenty wykonywane przy użyciu Dyfrakcji Rentgenowskiej (ang. X-Ray Diffraction – XRD). Habilitantka nie koncentrowała się jednak na samym badaniu stabilności i jej przewidywaniu, ale również prowadziła poszukiwania efektywnych metod hamowania rekrytalizacji amorficznych API. Bazowała na dwóch strategiach polegających na zastosowaniu polimerowych dodatków lub na wprowadzeniu szczególnego typu nisko-



Katedra Farmakognozji
i Molekularnych Podstaw Fitoterapii
Środowiskowe Laboratorium Microbiota Lab

molekularnych stabilizatorów jakimi są inne substancje lecznicze. Przeprowadzone przez Habilitantkę badania pozwoliły ocenić fizyczną stabilność trzynastu wybranych do badanych amorficznych API oraz przyczyniły się do odkrycia i udoskonalenia efektywnych metod ich stabilizacji. Wyniki przeprowadzonych badań podkreślają ponadto, jak istotne jest, żeby przy pracy nad rozwojem amorficznych API już na etapie badań pilotażowych prowadzone były eksperymenty mające na celu sprawdzenie ich fizycznej stabilności w warunkach imitujących proces ich produkcji. Co istotne, wszystkie dotychczas prowadzone przez Habilitantkę badania naukowe wykazały, że trudno w oparciu o obliczenia bazujących na danych teoretycznych jednoznacznie przewidzieć zachowania amorficznych substancji leczniczych, które mogłyby zostać wykorzystane przy stabilizacji kolejnych bezpostaciowych materiałów.

Przedstawiony do oceny cykl składa się z publikacji, które są do siebie bardzo zbliżone pod względem merytorycznym i metodologicznym. Podstawowa różnica dotyczy głównie rodzaju API wybranego do badań. Z jednej strony ta monotonia konstrukcji i strategii badawczych w opublikowanych pracach może zostać oceniona krytycznie, z drugiej strony patrząc na jakość i wnikliwość opublikowanych wyników można ten fakt postrzegać jako naturalną konsekwencję wąskiej i wysoko wyspecjalizowanej ścieżki naukowej obranej przez Habilitantkę. Jestem skłonny przychylić się do tego drugiego spojrzenia i jednocześnie bardzo docenić ogromny wkład Pani dr n. fiz. Justyny Knapik-Kowalczyk w rozwój nauk farmaceutycznych. Szczególnie, że prowadzone przez nią badania plasują się na najwyższym poziomie prowadzonych w Polsce i na Świecie badań nad technologią postaci leku.

Ocena całokształtu dorobku naukowego Habilitantki.

W przedstawionym do oceny Autoreferacie Habilitantka nie poświęca miejsca na opis działalności naukowej poza badaniami prowadzonymi do prac ujętych w cyklu. Z przedstawionej dokumentacji, analizy bibliometrycznej oraz podanych wskaźników naukometrycznych można jednak jasno wywnioskować, że oprócz prowadzenia prac badawczych do publikacji zawartych w cyklu, była zaangażowana też w inne projekty i działania. Uczestniczyła m.in. w dwóch projektach NCN: SYMFONIA 3 oraz OPUS 16 w roli wykonawcy. W ramach współpracy Habilitantki z Collegium Medicum Uniwersytetu



Katedra Farmakognozji
i Molekularnych Podstaw Fitoterapii
Środowiskowe Laboratorium Microbiota Lab

Jagiellońskiego w Krakowie powstało siedemnaście wspólnych artykułów naukowych, w tym dwie prace z cyklu (H4 i H6). Publikowane przez Habilitantkę prace naukowe stanowią cenny wkład w rozwój dziedziny nauk farmaceutycznych o czym świadczy ogromna liczba cytujących je artykułów naukowych. Ta liczba robi tym większe wrażenie, jeśli weźmiemy pod uwagę bardzo krótką- jedynie ośmioletnią aktywność publikacyjną Habilitantki. Zastanawia mnie natomiast celowość zamieszczenia w przesłanej do recenzji wersji papierowej listy wszystkich artykułów cytujących prace Habilitantki. Biorąc pod uwagę dostępność elektronicznych baz danych stanowiła ona zbędny a jednocześnie dominujący element przesłanej do recenzji dokumentacji.

Na uwagę zasługuje fakt, że pani dr n. fiz. Justyny Knapik-Kowalczuk była laureatką prestiżowego stypendium naukowego START Fundacji na Rzecz Nauki Polskiej w 2017 roku oraz Stypendium Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla wybitnych młodych naukowców w 2019. Pokazuje to, że już wtedy jej dorobek naukowy został dostrzeżony i pozytywnie oceniony przez niezależne gremia ekspertów i ekspertek.

Wysoko oceniam zaangażowanie Habilitantki we wdrażanie otrzymanych przez siebie wyników prac badawczych. Widoczne jest to zarówno w ilości zgłaszanych i przyznanych patentów oraz tym, że jej badania przyczyniły się do powstania spółki Amorphis Pharma Development Sp. z o.o., która współpracuje z firmami farmaceutycznymi w zakresie tworzenia innowacyjnych formułacji zawierających stabilne substancje amorficzne.

Analizując działalność naukową dr n. fiz. Justyny Knapik-Kowalczuk krytycznie oceniam natomiast brak samodzielnie uzyskanego i realizowanego grantu badawczego. Zdobywanie zewnętrznego finansowania na budowanie zespołu i realizację własnych pomysłów badawczych jest moim zdaniem jedną z kluczowych umiejętności świadczących o samodzielności naukowej. Habilitantce niestety nie udało się dotychczas potwierdzić, że potrafi nakłonić zewnętrzne agencje finansujące do zainwestowania funduszy w proponowane przez nią projekty badawcze. Żywię jednak nadzieję, że mając na koncie tak dobry dorobek publikacyjny oraz doświadczenie zdobyte przy realizacji projektów u innych badaczy i badaczek będzie w stanie w najbliższym czasie zdobyć zewnętrzne finansowanie.



Habilitantka podaje wprawdzie w wykazie osiągnięć pełnienie funkcji kierownika projektu Miniatura 9 NCN (poprawnie była kierownikiem projektu Miniatura 3), nie doprecyzowuje natomiast, że finansowanie dotyczyło stażu naukowego a nie prowadzenia badań wstępnych/pilotażowych.

Habilitantka odbyła dotychczas dwa kilkutygodniowe zagraniczne staże badawcze. Uważam, że niezrealizowanie stażu podoktorskiego za szczególnie warty nadrobienia brak w doświadczeniu naukowym. Zwłaszcza biorąc pod uwagę fakt, że Habilitantka kontynuuje karierę naukową w tej samej instytucji, w której ukończyła studia magisterskie oraz obroniła pracę doktorską.

Ocena działalności dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzatorskiej Habilitantki.

Działalność dydaktyczna stanowi istotny element pracy zawodowej Habilitantki. Prowadzi zajęcia dydaktyczne na różnych kierunkach m.in. Biofizyka, Fizyka Medyczna, Ochrona Środowiska, Kulturoznawstwo, Informatyka Stosowana. Tematyka prowadzonych zajęć związana jest z fizyką, fizyką medyczną, biologią, ochroną środowiska oraz informatyką i jej aplikacją. Habilitantka pełniła rolę promotora pomocniczego w jednym przewodzie doktorskim, wypromowała jednego magistranta oraz pięciu dyplomantów.

Jeśli chodzi o działalność organizacyjną, to Habilitantka wymienia jedynie udział w tworzeniu międzynarodowych studiów magisterskich BIOPHAM Erasmus Mundus (Bio & Pharmaceutical materials science), nie doprecyzowuje jednak jaką rolę odgrywała lub odgrywa w tym przedsięwzięciu.

Na docenienie zasługuje zaangażowanie Pani dr Justyny Knapik-Kowalczyk w działalność popularyzatorską. Chętnie dzieli się swoją wiedzą ze społeczeństwem udzielając wywiadów lub pisząc teksty popularnonaukowe na temat prowadzonych przez siebie badań.



Wniosek końcowy:

Dr n. fiz. Justyna Knapik-Kowalczyk spełnia wymogi formalne i merytoryczne określone w art. 219, ust. 1 pkt 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższymi nauce (Dz. U. z 2018 r., późn. zm.) stawiane kandydatom i kandydatkom do stopnia doktora habilitowanego. Osiągnięcie naukowe: **"Fizyczna stabilność amorficznych substancji leczniczych oraz sposób jej poprawy"** oraz zgromadzony przez Habilitantkę dorobek naukowy stanowią znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauki farmaceutycznej. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej predysponuje Habilitantkę do prowadzenia badań w charakterze samodzielnego pracownika nauki.

Na tej podstawie rekomenduję Radzie Dyscypliny Nauki farmaceutycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego dopuszczenie Pani dr n. fiz. Justyny Knapik-Kowalczyk do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Warszawa, 14 stycznia 2023 r.

dr hab. n. farm. Jakub Piwowarski