

Gliwice, dn. 7. 02. 2024 r.

Recenzja w postępowaniu habilitacyjnym dr inż. Mariusza Sandomierskiego pt: „Materiały zawierające kationy dwuwartościowe jako nowe nośniki substancji aktywnych farmaceutycznie”

Recenzja została wykonana na pisemną prośbę Pani Dziekan Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej prof. dr hab. inż. Ewy Kaczorek, zgodnie z pismem z dnia 9 stycznia 2024. Recenzję sporządzono według wymogów art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023 r. poz. 742), na podstawie dokumentacji udostępnionej w formie elektronicznej.

Oświadczam, że sporządzenie recenzji leży w zakresie moich kompetencji oraz nie istnieją przeszkody natury technicznej i prawnej uniemożliwiające mi jej wykonanie.

1. Sylwetka Kandydata

Pan dr inż. Mariusz Sandomierski uzyskał dyplom inżyniera na kierunku Technologie ochrony środowiska na Wydziale Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej w 2014 roku. Rok później uzyskał dyplom magistra na kierunku Technologia chemiczna, specjalność Technologia organiczna na tym samym wydziale. Stopień naukowy doktora nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne uzyskał w lipcu 2020 roku, broniąc rozprawy doktorskiej pt: "Aktywacja powierzchni solami diazoniowymi", przed Radą Dyscypliny Nauki Chemicznej Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej. Promotorem pracy był prof. dr hab. inż. Adam Voelkel. Potwierdzenie uzyskania stopnia naukowego doktora stanowi Załącznik nr 4 przedstawionej dokumentacji.



Obecnie Habilitant zatrudniony jest na stanowisku adiunkta w Instytucie Technologii i Inżynierii Chemicznej Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej.

Z otrzymanych dokumentów wynika, że dr inż. Mariusz Sandomierski po raz pierwszy ubiega się o nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego.

2. Informacje o obowiązujących przepisach prawa na dzień wszczęcia ocenianego postępowanie habilitacyjnego, w tym obowiązujących kryteriach oceny

Oceniono, czy osiągnięcia naukowe Habilitanta spełniają wymagania określone w art. 219 ust. 1 pkt. 2 i 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2023 r. poz. 742),

- 1) posiada stopień doktora;
- 2) posiada w dorobku osiągnięcia naukowe albo artystyczne, stanowiące znaczny wkład w rozwój określonej dyscypliny, w tym co najmniej:
 - a) 1 monografię naukową wydaną przez wydawnictwo, które w roku opublikowania monografii w ostatecznej formie było ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. a, lub
 - b) 1 cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowym lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych, które w roku opublikowania artykułu w ostatecznej formie były ujęte w wykazie sporządzonym zgodnie z przepisami wydanymi na podstawie art. 267 ust. 2 pkt 2 lit. b, lub
 - c) 1 zrealizowane oryginalne osiągnięcie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne lub artystyczne;
- 3) wykazuje się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

3. Informacje o ocenianych osiągnięciach naukowych

Tytuł osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę do ubiegania się w aktualnym postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego: Materiały zawierające kationy dwuwartościowe jako nowe nośniki substancji aktywnych farmaceutycznie.

W dniu złożenia wniosku (24.09.2023) o przeprowadzenie postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk chemicznych, dr inż. Mariusz Sandomierski opublikował 47 publikacje, których sumaryczny współczynnik Impact Factor (IF) wynosił 186,841 (z roku opublikowania), natomiast liczba punktów MNiSW 4610 (2022/2023), indeks Hirscha 10, a liczba cytowań 293 (182 bez autocytowań). W okresie od uzyskania stopnia doktora do chwili złożenia wniosku, czyli w ciągu zaledwie trzech lat, Habilitant opublikował 29 prace oryginalne, z czego 15 zostało zaliczonych do monotematycznego cyklu publikacji stanowiących podstawę niniejszego wniosku awansowego. Dane naukometryczne Habilitanta za ten okres wynoszą: IF -130,039, punkty MNiSW 3060 i świadczą o znacznym wzroście jego aktywności naukowej.

Ponadto, przed uzyskaniem stopnia doktora Kandydat opublikował jedenaście rozdziałów w krajowych monografiach naukowych, a po uzyskaniu awansu naukowego kolejne dwa rozdziały. Czasopisma, w których dr. inż. Mariusz Sandomierski publikuje swoje prace są w większości przypadków wydawnictwami o wysokim współczynniku IF, znajdują się w bazie Journal Citation Report (JCR) oraz wykazach ministerialnych sporządzonych zgodnie z obowiązującymi przepisami. Należy zwrócić szczególną uwagę, że IF czasopism, w których opublikowano prace wchodzące w skład monotematycznego cyklu mieści się w zakresie 3,300-8,683, natomiast liczba przypisanych punktów MNiSW 70-140. Regularne publikowanie wyników badań w tak znaczących periodykach świadczy o ich wysokiej jakości oraz istotności.

Wszystkie prace wchodzących w skład dorobku naukowego Habilitanta, są wieloautorskie, przy czym wykazano, że pełnił on wiodącą rolę w powstaniu prac zaliczonych do monotematycznego cyklu publikacji stanowiącego podstawę ocenianego osiągnięcia. Kandydat był w nich odpowiedzialny za opracowanie koncepcji badań i idei wykorzystania nowych nośników środków o właściwościach farmaceutycznych, ponadto w czternastu pracach był „autorem korespondencyjnym”. Potwierdzenie kluczowej roli dr inż. M. Sandomierskiego

w powstaniu publikacji włączonych do monotematycznego cyklu stanowią oświadczenia współautorów (Załącznik nr 5). Analizując skład autorski tych publikacji docenić należy umiejętność doboru przez Habilitanta współpracowników. W prowadzonych przez siebie badaniach otoczył się specjalistami z różnych dziedzin, o wzajemnie uzupełniających się kompetencjach zapewniających wielowymiarowe podejście do problemu badawczego postawionego przez Kandydata oraz konstruktywne dyskusje uzyskanych wyników.

Wskazane przez Habilitanta osiągnięcie naukowe obejmuje 15 publikacji oryginalnych oraz dwa patenty. Suma IF cyklu wynosi 73,058 a suma punktów MNiSW 1700. Dotyczy ono nowego podejścia do kontrolowanego uwalniania leków. Nadrzędnym celem kontrolowanego uwalniania leku jest zmaksymalizowanie jego skuteczności przy równoczesnym zminimalizowaniu skutków ubocznych. Badania w kierunku opracowania skutecznych systemów dostarczania leku trwają od wielu lat i do chwili obecnej zaproponowano wiele rozwiązań. Nowe podejście oparte na wytworzeniu nośników leków, z którym substancja czynna farmaceutycznie jest związana poprzez kation dwuwartościowy zostało zaproponowane przez Kandydata.

Jako główny cel badań dr inż. Mariusz Sandomierski przyjął udowodnienie, że nośniki leków działające na zasadzie oddziaływań nośnik – kation dwuwartościowy – lek wpływają na kontrolowane uwalnianie farmaceutyków. Udowodnienie tej tezy stanowiłoby istotny wkład w rozwój zarówno nauk chemicznych jak i inżynierii materiałowej i biomateriałowej oraz miało istotne znaczenie praktyczne.

Pierwszym krokiem do zrealizowania celu było zastosowanie zeolitów jako nowych nośników umożliwiających kontrolowane uwalnianie leków na osteoporozę. W pierwszej kolejności wykazano, na podstawie badań w układach modelowych, że zeolity wapniowe, magnezowe i cynkowe mogą być stosowane w różnych formach (dożylnie, implanty) jako układy kontrolowanego uwalniania ryzedronianu i zoledronianu. Stwierdzono znaczące różnice w sorpcji leków oraz w profilach ich uwalniania w zależności od zastosowanego zeolitu oraz rodzaju leku. Różnice te mogą stanowić istotną zaletę opracowanego rozwiązania gdyż zapewnia ono możliwość elastycznego doboru zarówno sposobu podania jak również dawki leku jak i czasu jego uwalniania. Równocześnie stwierdzono, że zeolity w formach sodowych nie są odpowiednie do tego zastosowania, gdyż nie występuje oddziaływanie sól-lek, co stanowi pierwszy dowód postawionej

tezy, że nowe układy do kontrolowanego uwalniania leku powinny być oparte na kationach dwuwartościowych. Badania te zostały opisane w pracach (H1) i (H2), w których po raz pierwszy wykazano skuteczność zastosowania zeolitów jako nośników wybranych bisfosfonianów, zatrzymywanych poprzez koordynację z kationami dwuwartościowymi a uwalnianymi na drodze wymiany jonowej.

W pracy (H13) wykorzystując zdobytą wcześniej wiedzę, że zoledronian z zeolitu modyfikowanego cynkiem nie uwalnia się w środowisku obojętnym, wykazano, że zeolit ten skutecznie uwalnia lek w środowisku kwaśnym, charakterystycznym dla otoczenia zmian nowotworowych. Zastosowanie takiego układu w terapii chorób nowotworowych umożliwi podawanie wysokich, terapeutycznych dawek leku bezpośrednio w miejscu zmienionym chorobowo, bez ryzyka narażenia pacjenta na poważne efekty uboczne.

Kandydat widząc duży potencjał aplikacyjny stworzonego przez siebie rozwiązania, w dalszym etapie prowadzonych badań wykazał skuteczność mezoporowatej krzemionki modyfikowanej polidopaminą oraz jonami cynku jako skutecznych nośników do kontrolowanego uwalniania 6-merkaptopuryny, leku stosowanego przy ostrej białaczce limfoblastycznej (H14, H15). Ze względu na brak początkowego „wyrzutu” leku oraz przedłużone uwalnianie oba materiały zostały ocenione jak posiadające duży potencjał aplikacyjny do kontrolowanego uwalniania 6-merkaptopuryny.

Następnym przykładem dużego potencjału aplikacyjnego zaproponowanego mechanizmu kontrolowanego uwalniania leków, było wykazanie, że zeolity modyfikowane kationami dwuwartościowymi są skutecznymi nośnikami galusanu epigalokatechiny, substancji o właściwościach przeciwnowotworowych (H16). Różnice w profilu uwalniania substancji czynnej w zależności od zastosowanego kationu do modyfikacji zeolitu umożliwiają wykorzystanie takich nośników w leczeniu różnego typu schorzeń.

Kolejnym etapem badań kierowanych przez Habilitanta było wykorzystanie montmorylonitu jako nośnika do kontrolowanego uwalniania leków. Montmorylonit jest już wykorzystywany do kontrolowanego uwalniania innych grup leków, jednak zaproponowana przez Kandydata zarówno grupa leków – bisfosfoniany, jak również sposób oddziaływania nośnik-jon-lek można uznać za nowatorskie. Badania prowadzono z wykorzystaniem montmorylonitu

wapniowego i sodowego a ich wyniki opublikowano w pracy (H3). Materiał oparty na montmorylonicie wykazuje znacznie mniejsze potencjalne zastosowanie w systemach kontrolowanego uwalniania leków, w porównaniu do materiałów zeolitowych (H1, H2). Jednak w pracy (H3) po raz kolejny potwierdzono, że modyfikacja nośników kationami dwuwartościowymi skutkuje lepszą efektywnością, w aspekcie kontrolowanego uwalniania leków, takiego materiału w porównaniu do jego odpowiednika zawierającego kationy jednowartościowe.

Zweryfikowano również możliwości zastosowania fitynianu wapnia i strontu do kontrolowanego uwalniania ryzedronianu (H4). Wybór nośnika nie był przypadkowy, fityniany są związkami pochodzenia naturalnego, o udowodnionej biokompatybilności i zdolności do wiązania kationów dwuwartościowych. Podobnie jak w przypadku zeolitów (H2), stwierdzono, że rodzaj kationu, którym modyfikowano sorbent wpływa na sorpcję leku oraz jego profil uwalniania, co bezpośrednio wynika z różnic w oddziaływaniach pomiędzy metalami a lekiem.

Zdobytą do tej pory wiedzę i doświadczenie w badaniach nad nośnikami proszkowymi, dr inż. M. Sandomierski zdecydował się wykorzystać do opracowania nośników leków w formie implantów stosowanych podczas terapii osteoporozy. Zaproponowany implant stanowił kompozyt oparty o zeolit wapniowy i chitozan. W porównaniu do nośników opisanych w literaturze, stwierdzono, że nowy materiał zatrzymuje więcej leku natomiast uwalnia go w mniejszych dawkach (minimalizuje skutki uboczne) (H5), ma zatem większy potencjał aplikacyjny w porównaniu do materiałów opracowanych do tej pory.

Zasadniczą wadą otrzymanego kompozytu są jego słabe właściwości mechaniczne, dlatego aby mógł być wykorzystywany jako implant Habilitant zdecydował umieścić go w porach tytanu. Zsyntezowany materiał oparty o stop tytanu modyfikowany zeolitem wapniowy wykazał potencjalnie znacznie lepsze właściwości pod kątem ilości uwalnianego leku oraz trwania tego procesu niż stosowane do tej pory rozwiązania, co szczegółowo zostało opisane w pracy (H6). Ze względu na duży potencjał aplikacyjny wytworzony materiał Ca-Zeo-Ti6AlV4 został opatentowany (H7). Podobnie jak w przypadku materiałów zeolitowych (H2), wykazano, że rodzaj zastosowanego do modyfikacji zeolitu istotnie wpływa zarówno na sorpcję leku oraz jego uwalnianie (H8). Kolejną modyfikacją materiału otrzymanego w ramach wcześniejszych prac (H6, H8) zaproponowaną przez Kandydata było pokrycie stopu tytanu tytaniem wapnia, który

stanowił bezpośredni nośnik leku (H9). Taka modyfikacja poparta została studiami literaturowymi, z których wynika, że tytanian wapnia przyczynia się do wzrostu osteoblastów, a więc, w zamyśle Kandydata, jako materiał wykorzystany do tworzenia implantów będzie pełni dwie funkcje: nośnika umożliwiającego kontrolowane uwalnianie leku oraz odbudowę kości. Na podstawie badań w układzie modelowym, wykazano, że otrzymany materiał uwalniał lek stopniowo, w niewielkich dawkach, optymalnych przy terapii osteoporozy. Opisane rozwiązanie zostało opatentowane (H10). W kolejnej pracy (H11), wykazano, po raz kolejny, że rodzaj kationu dwuwartościowego wpływa zarówno na sorpcję jak i na profil uwalniania leku.

Tytan pokryty tytanianem metali dwuwartościowych okazał się skutecznym nośnikiem cyprofloksacyna, antybiotyku stosowanego w zapobieganiu zakażeniom pooperacyjnym (H17). Otrzymany przez Kandydata materiał stanowi nowość naukową zarówno ze względu na sposób doboru materiałów (tytan, tytaniany, antybiotyki) i mechanizm uwalniania leku, ale również na sposób zastosowania – uwalniania antybiotyków z implantów.

Kolejnym etapem badań wpisujących się w prezentowany monotematyczny cykl publikacji, było wykorzystanie struktur metaloorganicznych jako nośników leków. W publikacji (H12) Kandydat zastosował nowatorską metodę modyfikacji powierzchni stopu Ti6Al4V zeolitową strukturą imidazolową (ZIF-8), w celu otrzymania potencjalnego nośnika ryzedronianu. Właściwości uzyskanego materiału (ilość zasorbowanego leku i profil jego uwalniania) porównał z materiałem tego samego typu, jednak zsyntezowanego według procedury zaczerpniętej z literatury. Okazało się, że materiał otrzymany według autorskiej procedury Habilitanta charakteryzował się znacznie korzystniejszymi właściwościami niż ten zsyntezowany według metodyki opisanej w literaturze.

Wszystkie prace przedstawione przez Kandydata wchodzące do monotematycznego cyklu publikacji oparte są na otrzymaniu nowatorskich materiałów o właściwościach nośników leków, a przez to wymagają opracowania warunków ich syntezy, a następnie odpowiedniego ich scharakteryzowania oraz oceny skuteczności w kontrolowanym uwalniania leków. W opinii recenzenta z tych zadań Habilitant wywiązał się dobrze, umiejętnie prowadząc badania i dobierając narzędzia analityczne do poszczególnych celów. Otrzymane materiały oceniano pod kątem

równomiernego rozłożenie jonów dwuwartościowych i leków, wykonywano analizę pierwiastkową oraz cenę struktury powierzchni, a także badania sorpcji i uwalniania leków.

Podsumowując badania opisane w monotematycznym cyklu publikacji stanowiącym podstawę wniosku awansowego można stwierdzić, że Kandydat:

- zaproponował wykorzystanie oddziaływań nośnik – kation dwuwartościowy – lek jako mechanizmu umożliwiającego kontrolowane uwalnianie leków do płynów fizjologicznych na drodze wymiany jonowej i udowodnił kluczową rolę modyfikacji nośników kationami dwuwartościowymi w kontroli efektywności tego mechanizmu
- opracował warunki syntezy szeregu nowych materiałów modyfikowanych kationami dwuwartościowymi mającymi zastosowanie do kontrolowanego uwalniania różnych typów leków
- stwierdził, że otrzymane materiały umożliwiają bardzo wysoki stopień kontroli uwalniania leków oraz długi czas tego procesu, nie raportowany do tej pory dla innych systemów kontrolowanego uwalniania leków

4. Informacja o spełnieniu przez kandydata kryterium dotyczącego wykazania się istotną aktywnością naukową lub artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej

W 2022 roku Kandydat odbył trzymiesięczny staż naukowy w ramach stypendium doktorskiego ETIUDA finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki na University of New Brunswick. Pomimo, że pobyt był raczej krótki, jednak uzyskane wówczas wyniki okazały się na tyle wartościowe, że zostały opublikowane. Ponadto Kandydat deklaruje, że nawiązana współpraca naukowa jest kontynuowana. W trakcie kilkudniowego pobytu w styczniu 2023 roku w Ostrawie w ramach programu Erasmus, Habilitant nawiązał również współpracę naukową z Technical University of Ostrava.

Dr inż. Mariusz Sandomierski jest członkiem American Chemical Society, Polskiego Towarzystwa Chemicznego oraz Polskiego Stowarzyszenia Biomateriałów.



Jako wyraz rozpoznawalności Habilitanta na forum międzynarodowym należy uznać zlecenie mu wykonania recenzji manuskryptów przesyłanych do międzynarodowych wydawnictw naukowych (John Wiley & Sons Ltd, Elsevier i inne).

Aktywność Kandydata w tym obszarze nie jest bardzo rozbudowana, jednak przynosi wymierne efekty w postaci nawiązywania współpracy naukowej, zarówno w zakresie rozwijania nowych tematów badawczych (University of New Brunswick) jak również poszerzania obszarów badań w zakresie prowadzonych tematów (Technical University of Ostrava). Takie postępowanie sprzyja rozwojowi i jest dobrym prognostykiem dla dalszej kariery naukowej Habilitanta.

5. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę kandydata do stopnia doktora habilitowanego

Do tej pory Kandydat prowadził zajęcia laboratoryjne z zakresu chemii organicznej oraz metod kontroli procesów technologicznych dla studentów różnych kierunków, był promotorem kilku prac inżynierskich i magisterskich. Obecnie jest promotorem pomocniczym w przewodzie doktorskim pani mgr inż. Joanny Szczuki.

Na szczególną uwagę zasługuje aktywizacja studentów w badania naukowe. Dowodem tej aktywizacji są liczne prace opublikowane przez Habilitanta we współautorstwie z studentami. Taka działalność umożliwia studentom zdobycie doświadczenia z zakresu prowadzenia badań naukowych i funkcjonowania w grupach badawczych, co jest bardzo ważne w procesie kształcenia młodych ludzi na poziomie uniwersyteckim. Ponadto stanowi dowód, że Habilitant potrafi zainteresować młodych ludzi prowadzonymi badaniami i przekazywać im swoją wiedzę.

Działalność związana z popularyzowaniem nauki prowadzona przez Kandydata związana jest niemal całkowicie z wydarzeniami organizowanymi przez Politechnikę Poznańską. Brak jest jednoznacznej informacji, które wydarzenia odbyły się po uzyskaniu przez Habilitanta stopnia naukowego doktora.

Reasumując, pomimo pewnego niedosytu w zakresie działalności organizacyjnej Kandydata, jego osiągnięcia z zakresu pracy dydaktycznej, organizacyjnej i popularyzującej naukę postrzegam pozytywnie uwzględniając krótki czas jaki upłynął od uzyskania stopnia doktora

JB

a złożeniem wniosku habilitacyjnego oraz bardzo dużą (i z pewnością czasochłonną) aktywność naukową.

Dokumentacja przygotowana została bardzo starannie, zauważono nieliczne błędy stylistyczne i skróty myślowe, które jednak nie utrudniają odbioru tekstu, ani nie wypaczają jego wartości merytorycznej.

6. Podsumowanie i wniosek końcowy

Analiza otrzymanych materiałów dotyczących postępowania w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego, które zostało wszczęte na wniosek bezpośrednio zainteresowanego – dr inż. Mariusza Sandomierskiego oraz danych pochodzących z tematycznych, elektronicznych baz wiedzy, pozwalają mi na stwierdzenie, że tematyka badań podjętych przez Habilitanta i opublikowanych w postaci monotematycznego cyklu publikacji pt: „Materiały zawierające kationy dwuwartościowe jako nowe nośniki substancji aktywnych farmaceutycznie”, dostarcza nowych, istotnych informacji leżących na pograniczu nauk chemicznych, inżynierii materiałowej i inżynierii biomateriałów. Ponadto, prowadzone prace naukowe zyskały też wymiar praktyczny. Czas jaki upłynął od uzyskania stopnia doktora do dnia złożenia wniosku habilitacyjnego Kandydat wykorzystał nie tylko na rozwój kariery naukowej, ale również był aktywnym dydaktykiem i popularyzatorem nauki.

Stwierdzam zatem, że osiągnięcia dr inż. Mariusza Sandomierskiego spełniają wymagania stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego i upoważniają mnie do poparcia wniosku o nadanie Panu dr inż. Mariuszowi Sandomierskiemu stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauk chemicznych.

J. Kodziuszka