



**UNIWERSYTET  
MIKOŁAJA KOPERNIKA  
W TORUNIU**

Collegium Medicum  
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

**dr n. farm. inż. Maciej Przybyłek**

Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Collegium Medicum  
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy,  
Wydział Farmaceutyczny, Katedra Chemii Fizycznej,  
Kurpińskiego 5, 85-096, Bydgoszcz, Polska  
e-mail: [m.przybylek@cm.umk.pl](mailto:m.przybylek@cm.umk.pl)

# Autoreferat

**Bydgoszcz 2023**

**Spis treści**

<b>1. Dane osobowe oraz podstawowe informacje .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1. Imię i nazwisko .....</b>	<b>2</b>
<b>1.2. Posiadane dyplomy.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.) .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Tytuł osiągnięcia głównego.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2. Wykaz publikacji .....</b>	<b>3</b>
<b>2.3. Wprowadzenie i cel badań .....</b>	<b>6</b>
<b>2.4. Omówienie publikacji stanowiących osiągnięcie główne .....</b>	<b>17</b>
2.4.1. Eksperymentalne i teoretyczne badania nad kompleksami molekularnymi i binarnymi dyspersjami wybranych substancji aktywnych farmaceutycznie (A1-A9) .....	17
2.4.2. Rozpuszczalność farmaceutyków w rozpuszczalnikach organicznych i w ich mieszaninach z wodą (A10-A15).....	32
<b>2.5. Podsumowanie cyklu publikacji, dalsze perspektywy i plany badawcze.....</b>	<b>40</b>
<b>3. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury w szczególności zagranicznej .....</b>	<b>44</b>
<b>3.1. Współpraca z krajowymi i zagranicznymi ośrodkami badawczymi.....</b>	<b>44</b>
<b>3.2. Działalność redaktorska i recenzencka w czasopiśmie zagranicznych .....</b>	<b>49</b>
<b>4. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych i organizacyjnych .....</b>	<b>50</b>
<b>4.1. Prowadzone przedmioty.....</b>	<b>50</b>
<b>4.2. Opieka nad magistrantami .....</b>	<b>51</b>
<b>4.3. Pozyskiwanie funduszy na działalność badawczą .....</b>	<b>52</b>
<b>4.4. Pozostała działalność organizacyjna .....</b>	<b>53</b>
<b>5. Dodatkowe informacje i osiągnięcia .....</b>	<b>53</b>
<b>5.1. Dorobek zrealizowany po uzyskaniu doktoratu niewchodzący w skład wcześniej omówionych osiągnięć .....</b>	<b>53</b>
<b>5.2. Dorobek publikacyjny i konferencyjny przed uzyskaniem doktoratu .....</b>	<b>56</b>
<b>5.3. Nagrody i wyróżnienia za aktywność naukową .....</b>	<b>57</b>
<b>5.4. Analiza bibliometryczna .....</b>	<b>58</b>
<b>6. Literatura.....</b>	<b>59</b>

## 1. Dane osobowe oraz podstawowe informacje

### 1.1. Imię i nazwisko

Maciej Przybyłek

### 1.2. Posiadane dyplomy

**2010 rok** – dyplom magistra inżyniera technologii chemicznej (specjalność: technologia procesów chemicznych) uzyskany na Wydziale Technologii i inżynierii Chemicznej Uniwersytetu Technologiczno-Przyrodniczego im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich (obecnie Politechnika Bydgoska)

**2016 rok** – doktor nauk farmaceutycznych uzyskany na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu. Temat rozprawy: „Badania nad efektem orientacyjnym krystalitów i jego wykorzystaniem do systematycznego poszukiwania kokryształów z udziałem wybranych związków aktywnych farmakologicznie” (data nadania stopnia przez Radę Wydziału: 22.11.2016)<sup>1</sup>.

### 1.3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

**2010 rok** – uczestnik studiów doktoranckich

Po ukończeniu studiów wyższych zaangażowałem się w aktywność naukową pod kierunkiem prof. dr hab. Jerzego Gacy, wykorzystując infrastrukturę badawczą ówczesnej Katedry Chemii i Ochrony Środowiska na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Uniwersytetu Technologiczno-Przyrodniczego im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich (obecnie Politechnika Bydgoska). Ze względu na podjęcie pracy zawodowej na stanowisku naukowo-dydaktycznym w moim obecnym miejscu zatrudnienia i zajęcie się innymi obszarami badań nie ukończyłem studiów doktoranckich. Niemniej jednak, moja aktywność naukowa zaowocowała dwiema publikacjami z afiliacją poprzedniej instytucji, które dokumentują ten okres działalności<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Kopia dokumentu potwierdzającego uzyskanie stopnia doktora dostępna jest w **Załączniku 1**.

<sup>2</sup> Publikacje **D1** i **D2** (podrozdział „5.2. *Dorobek publikacyjny i konferencyjny przed uzyskaniem doktoratu*”, str. 56-57). Dodatkowo nazwy jednostek naukowych w których publikowałem artykuły udokumentowane są na profilach Web of Science (<https://www.webofscience.com/wos/author/record/D-6353-2014>, pozycja „*Published Organizations*”) i Scopus (<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55191123700>, pozycja „*Institution history*”).

**2011 rok** – asystent w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika

**2018 rok** – adiunkt w Katedrze Chemii Fizycznej na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika

## **2. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.).**

### *2.1. Tytuł osiągnięcia głównego*

Głównym osiągnięciem które chciałbym przedstawić jest monotematyczny cykl publikacji naukowych pt.

***„Eksperymentalne i teoretyczne badania nad rozpuszczalnością wybranych farmaceutyków oraz ich powinowactwem do innych substancji w fazie stałej i ciekłej”***

### *2.2. Wykaz publikacji*

Spis publikacji stanowiących cykl przedstawiono niżej w kolejności chronologicznej. W skład omawianego osiągnięcia wchodzi piętnaście oryginalnych prac o łącznym współczynniku Impact Factor (IF) wynoszącym **62,442** i sumarycznej punktacji Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN) **1365**. Wszystkie wymienione niżej publikacje zostały przedstawione w **Załączniku 2**, z kolei oświadczenia autorów o szacowanym udziale w powstaniu poszczególnych artykułów zamieszczone zostały w **Załączniku 3**.

**A1. Maciej Przybyłek**, Dorota Ziólkowska, Karina Mroczyńska, Piotr Cysewski\*, Applicability of Phenolic Acids as Effective Enhancers of Cocrystal Solubility of Methylxanthines, Cryst. Growth Des. 17 (2017) 2186–2193. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.7b00121>. IF<sub>2017</sub>: 3,972, Punktacja MEiN: 40.

**A2. Piotr Cysewski\***, **Maciej Przybyłek**, Selection of effective cocrystals former for dissolution rate improvement of active pharmaceutical ingredients based on lipoaffinity index, Eur. J. Pharm. Sci. 107 (2017) 87–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.07.004>. IF<sub>2017</sub>: 3,466, Punktacja MEiN: 35.

---

\* Autor korespondencyjny

- A3. Maciej Przybyłek\***, Piotr Cysewski, Distinguishing Cocrystals from Simple Eutectic Mixtures: Phenolic Acids as Potential Pharmaceutical Coformers, *Cryst. Growth Des.* 18 (2018) 3524–3534. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00335>. IF<sub>2018</sub>: 4,153, Punktacja MEiN: 40.
- A4. Maciej Przybyłek**, Tomasz Jeliński\*, Piotr Cysewski, Application of Multivariate Adaptive Regression Splines (MARSplines) for Predicting Hansen Solubility Parameters Based on 1D and 2D Molecular Descriptors Computed from SMILES String, *J. Chem.* 2019 (2019) 1–15. <https://doi.org/10.1155/2019/9858371>. IF<sub>2019</sub>: 1,790, Punktacja MEiN: 40.
- A5. Maciej Przybyłek\***, Łukasz Recki, Karina Mroczyńska, Tomasz Jeliński, Piotr Cysewski, Experimental and theoretical solubility advantage screening of bi-component solid curcumin formulations, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 50 (2019) 125–135. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.023>. IF<sub>2019</sub>: 2,734, Punktacja MEiN: 70.
- A6. Maciej Przybyłek\***, Tomasz Jeliński, Julia Słabuszewska, Dorota Ziółkowska, Karina Mroczyńska, Piotr Cysewski, Application of Multivariate Adaptive Regression Splines (MARSplines) Methodology for Screening of Dicarboxylic Acid Cocrystal Using 1D and 2D Molecular Descriptors, *Cryst. Growth Des.* 19 (2019) 3876–3887. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b00318>. IF<sub>2019</sub>: 4,089, Punktacja MEiN: 100.
- A7.** Piotr Cysewski, **Maciej Przybyłek\***, Predicting Value of Binding Constants of Organic Ligands to Beta-Cyclodextrin: Application of MARSplines and Descriptors Encoded in SMILES String, *Symmetry* 11 (2019) 922. <https://doi.org/10.3390/SYM11070922>. IF<sub>2019</sub>: 2,645, Punktacja MEiN: 70.
- A8. Maciej Przybyłek**, Patrycja Walczak, Dorota Ziółkowska, Izabela Grela, Piotr Cysewski\*, Studies on the solid–liquid equilibria and intermolecular interactions Urea binary mixtures with Sulfanilamide and Sulfacetamide, *J. Chem. Thermodyn.* 153 (2021) 106308. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2020.106308>. IF<sub>2021</sub>: 3,269, Punktacja MEiN: 100.
- A9.** Piotr Cysewski, Patrycja Walczak, Dorota Ziółkowska, Izabela Grela, **Maciej Przybyłek\***, Experimental and theoretical studies on the Sulfamethazine-Urea and Sulfamethizole-Urea solid-liquid equilibria, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 61 (2021) 102186. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102186>. IF<sub>2021</sub>: 5,062, Punktacja MEiN: 70.

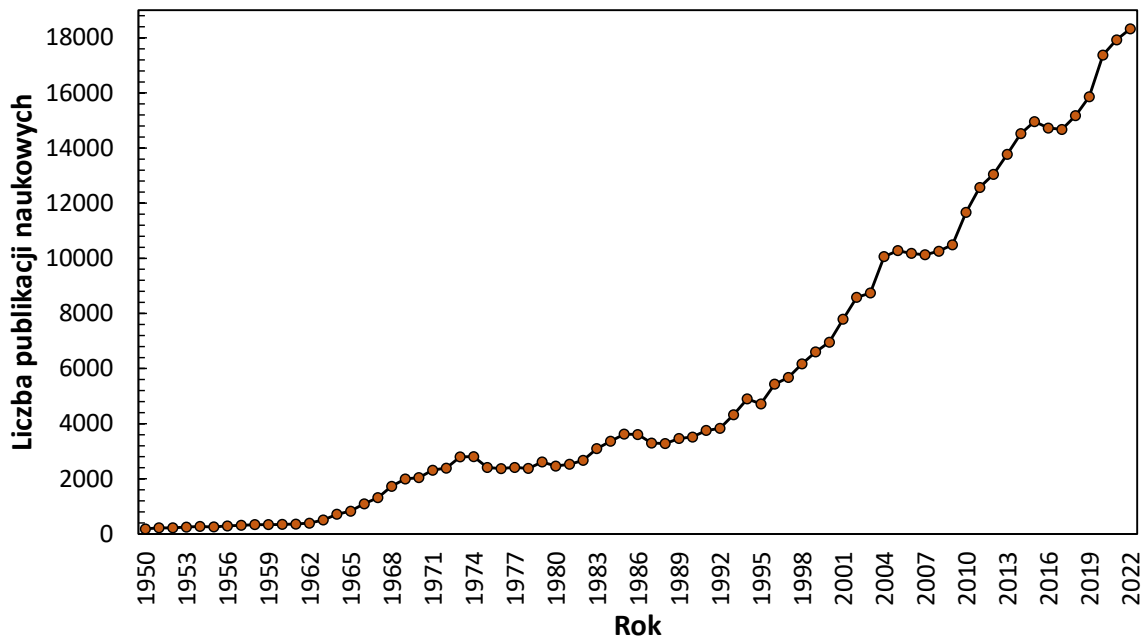
- A10.** **Maciej Przybyłek**, Anna Kowalska, Natalia Tymorek, Tomasz Dziaman, Piotr Cysewski\*, Thermodynamic characteristics of phenacetin in solid state and saturated solutions in several neat and binary solvents, *Molecules*. 26 (2021) 4078. <https://doi.org/10.3390/molecules26134078>. IF<sub>2021</sub>: 4,927, Punktacja MEiN: 140.
- A11.** Piotr Cysewski\*, **Maciej Przybyłek**, Anna Kowalska, Natalia Tymorek, Thermodynamics and intermolecular interactions of nicotinamide in neat and binary solutions: Experimental measurements and COSMO-RS concentration dependent reactions investigations, *Int. J. Mol. Sci.* 22 (2021) 7365. <https://doi.org/10.3390/ijms22147365>. IF<sub>2021</sub>: 6,208, Punktacja MEiN: 140.
- A12.** Piotr Cysewski\*, **Maciej Przybyłek**, Rafał Różalski, Experimental and Theoretical Screening for Green Solvents Improving Sulfamethizole Solubility, *Materials (Basel)*. 14 (2021) 5915. <https://doi.org/10.3390/ma14205915>. IF<sub>2021</sub>: 3,748, Punktacja MEiN: 140.
- A13.** **Maciej Przybyłek**\*, Anna Miernicka, Mateusz Nowak, Piotr Cysewski\*, New Screening Protocol for Effective Green Solvents Selection of Benzamide, Salicylamide and Ethenzamide, *Molecules*. 27 (2022) 3323. <https://doi.org/10.3390/molecules27103323>. IF<sub>2021</sub>: 4,927, Punktacja MEiN: 140.
- A14.** Piotr Cysewski\*, Tomasz Jeliński, **Maciej Przybyłek**\*, Application of COSMO-RS-DARE as a Tool for Testing Consistency of Solubility Data: Case of Coumarin in Neat Alcohols, *Molecules*. 27 (2022) 5274. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES27165274>. IF<sub>2021</sub>: 4,927, Punktacja MEiN: 140.
- A15.** Piotr Cysewski\*, Tomasz Jeliński\*, **Maciej Przybyłek**, Wiktor Nowak, Michał Olczak, Solubility Characteristics of Acetaminophen and Phenacetin in Binary Mixtures of Aqueous Organic Solvents: Experimental and Deep Machine Learning Screening of Green Dissolution Media, *Pharmaceutics*. 14 (2022) 2828. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122828>. IF<sub>2021</sub>: 6,525, Punktacja MEiN: 100.

Oprócz wymienionych wyżej artykułów naukowych jestem również autorem innych prac niewchodzących w skład osiągnięcia głównego (monotematycznego cyklu publikacji), które

ukazały się po uzyskaniu stopnia doktora. Dorobek ten przedstawiono w dalszych częściach niniejszego opracowania<sup>3</sup>.

### 2.3. Wprowadzenie i cel badań

Rozpuszczalność jest jedną z podstawowych właściwości farmaceutyków. Nic więc dziwnego, że jest ona bardzo często eksplorowanym obszarem badań. Jak można zauważyć od początku lat dziewięćdziesiątych nastąpił znaczący wzrost zainteresowania tą tematyką, który trwa do dzisiaj (**Rysunek 1**).



**Rysunek 1.** Liczba publikacji naukowych z lat 1950-2022 w których można znaleźć termin „solubility” w tytule, abstrakcie lub w słowach kluczowych (źródło: Scopus, 5 lutego 2023 roku).

Tylko w samym 2022 roku powstało ponad 18000 prac opublikowanych w źródłach indeksowanych przez bazę Scopus, w których pojawia się termin rozpuszczalność (*ang.* „solubility”) w tytule, w abstrakcie lub w słowach kluczowych. Biorąc pod uwagę cały okres od 1950-2022, publikacje poświęcone rozpuszczalności przypisywane są do 27 dyscyplin według klasyfikacji Scopus, z czego najbardziej powiązane z naukami o zdrowiu, „*biochemia, genetyka i biologia molekularna*” oraz

<sup>3</sup> Podrozdziały [„3.1. Współpraca z krajowymi i zagranicznymi ośrodkami badawczymi”](#) (str. 44-49) i [„5.1. Dorobek zrealizowany po uzyskaniu doktoratu niewchodzący w skład wcześniej omówionych osiągnięć”](#) (str. 53-55).

„farmakologia, toksykologia i farmaceutyki” zajmują odpowiednio trzecie i czwarte miejsce pod względem liczby publikacji zaraz po dyscyplinach „chemia” i „nauka o materiałach”.

Omawiając zagadnienie rozpuszczalności w farmacji, warto zwrócić uwagę na różnorodność obszarów z nią związanych. Pojęcie rozpuszczalności wiąże się prawdopodobnie najbardziej z biodostępnością, modyfikowaniem właściwości fizykochemicznych API, oraz z operacjami i procesami technologicznymi przemysłu farmaceutycznego. Związek pomiędzy rozpuszczalnością, a biodostępnością znalazł swoje odzwierciedlenie w popularnym systemie klasyfikacji biofarmaceutycznej (ang. *Biopharmaceutics Classification System, BCS*) zaproponowanym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków FDA (ang. *Food and Drug Administration*) [1]. Z technologicznego punktu widzenia rozpuszczalność odgrywa rolę w przypadku takich etapów produkcji jak krystalizacja [2–4], ekstrakcja [4–7] oraz synteza substancji aktywnej [4,8]. Tym samym stanowi ona, obok lepkości, lotności, polarności, hydrofobowości, stabilności, właściwości kwasowo-zasadowych i wielu innych cech istotną informację w kontekście wyboru rozpuszczalników w przemyśle farmaceutycznym [9]. Godnym uwagi jest fakt, że rozpuszczalniki organiczne stanowią ponad połowę wszystkich substancji stosowanych na etapie produkcji leku [10,11]. W kontekście wyboru rozpuszczalników, oprócz kwestii właściwości fizykochemicznych związanych z uzyskiwaniem odpowiednich z punktu widzenia jakości i wydajności produkcji efektów, zwraca się również uwagę na aspekty związane z ograniczeniem stosowania szkodliwych dla środowiska naturalnego i ludzi substancji [12–15]. W literaturze pojawiło się nawet pojęcie „zielonej farmacji” (ang. *green pharmacy*), a więc dziedziny związanej ze stosowaniem przyjaznych środowisku technologii w przemyśle farmaceutycznym i w badaniach nad lekami [16–19]. Jednym z elementów tej strategii jest zastępowanie tradycyjnych rozpuszczalników tak zwanymi rozpuszczalnikami „zielonymi” [20].

Oprócz wspomnianych zastosowań technologicznych i związków z biodostępnością, rozpuszczalność oraz techniki jej zwiększania odgrywają istotną rolę związaną z metodami badawczymi stosowanymi w przypadku substancji aktywnych biologicznie. Przykładowo, chociaż najbardziej zbliżonym do warunków fizjologicznych medium jest woda lub różnego rodzaju rozpuszczalniki z dominującym udziałem wody takie jak roztwory buforowe, badania *in vitro* różnych



związków włączając pomiary inhibicji enzymów oraz pomiary z użyciem kultur komórkowych, często prowadzi się z wykorzystaniem solubilizatorów np. dimetylosulfotleneku (DMSO). Dobór odpowiednich rozpuszczalników jest z resztą jednym z istotnych metodycznych aspektów na który coraz częściej zwraca się uwagę w tego typu badaniach [21–23]. Rozpuszczalność w wodzie wielu farmaceutyków jest zazwyczaj znikomo mała, co właściwie uniemożliwiłoby prowadzenie tego typu pomiarów w czystych roztworach wodnych. W przypadku rozpuszczalników organicznych i wodno-organicznych również wystąpić może problem strącania substancji w trakcie procedury analitycznej (np. wyniku obniżania temperatury próbek), co wpływa na wiarygodność uzyskiwanych wyników [24,25]. Wybór właściwego medium oraz ustalenie odpowiednich stężeń uwarunkowane rozpuszczalnością substancji w danej temperaturze nie są jak widać kwestiami trywialnymi dla tego typu badań, a wiedza o rozpuszczalności jest przydatna dla uniknięcia błędów pomiarowych w oznaczeniach aktywności farmakologicznej substancji.

Z pojęciem rozpuszczalności ciał stałych związane jest ściśle zagadnienie oddziaływań międzycząsteczkowych występujących w sieci krystalicznej i pomiędzy rozpuszczalnikiem, a substancją rozpuszczoną. Aby w pełni scharakteryzować stan równowagi układu ciało stałe-roztwór nasycony, konieczna jest więc znajomość opisujących go termodynamicznych cech, które są związane z powinowactwem występującym pomiędzy składnikami układu. Przedstawione niżej równanie 1 jest podstawową charakterystyką stanu równowagi pomiędzy osadem i roztworem nasyconym nad nim z którego wynika również kluczowa dla modelowania rozpuszczalności zależność (2):

$$\mu_p^s(T) = \mu_p^{sat}(T) \quad (1)$$

$$\ln x_{eq} = \ln a_{eq} - \ln \gamma_{eq} = \ln a_s - \ln \gamma_{eq} \quad (2)$$

gdzie  $\mu_p^s(T)$  oraz  $\mu_p^{sat}(T)$  oznaczają odpowiednio potencjały chemiczne substancji stałej i będącego z nią w równowadze roztworu nasyconego. Symbole  $x_{eq}$ ,  $a_{eq}$ ,  $a_s$ ,  $\gamma_{eq}$  oznaczają z kolei stężenie substancji rozpuszczonej w roztworze wyrażone jako ułamek molowy, aktywność substancji rozpuszczonej, aktywność fazy stałej i współczynnik aktywności substancji rozpuszczonej w roztworze. Aby opisać rozpuszczalność powstało wiele modeli teoretycznych, które opierają się na przedstawionych wyżej termodynamicznych podstawach. Wybrane przykłady zestawiono w **Tabeli 1**.

**Tabela 1.** Przykłady popularnych modeli wykorzystywanych do opisywania temperaturowych trendów rozpuszczalności ( $x$  – rozpuszczalność wyrażona jako ułamek molowy,  $T$  – temperatura [K],  $R$  – stała gazowa [ $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ]).

Model	Wzory	Opis parametrów
Model idealny (równanie van't Hoffa) [26]	$\ln(x) = A + \frac{B}{T}$ $\ln x = -\frac{\Delta H_d}{RT} + \frac{\Delta S_d}{R}$	A i B są parametrami empirycznymi powiązаныmi z $\Delta H_d$ i $\Delta S_d$ , które oznaczają odpowiednio entalpię i entropię rozpuszczania.
Model Apelblata [27,28]	$\ln x = A + \frac{B}{T} + C \ln(T)$	$A$ , $B$ , $C$ -parametry empiryczne. $A$ i $B$ wyrażają zmienność współczynników aktywności oraz nieliniowy charakter zależności, $C$ wyraża wpływ temperatury na entalpię topnienia.
Równanie Wilsona [29]	$\ln \gamma_1 = -\ln(x_1 + \Lambda_{12}x_2) + x_2 \left( \frac{\Lambda_{12}}{x_1 + \Lambda_{12}x_2} + \frac{\Lambda_{21}}{x_2 + \Lambda_{21}x_1} \right)$ $\Lambda_{12} = \frac{V_2}{V_1} \exp \left( -\frac{\lambda_{12} - \lambda_{11}}{RT} \right)$ $\Lambda_{21} = \frac{V_1}{V_2} \exp \left( -\frac{\lambda_{21} - \lambda_{22}}{RT} \right)$	$\lambda_{12}$ , $\lambda_{11}$ , $\lambda_{21}$ , $\lambda_{22}$ to są parametry modelu wyrażające energię oddziaływań pomiędzy substancją rozpuszczoną (1), a rozpuszczalnikiem (2). $V_1$ i $V_2$ to odpowiednio molowe objętości substancji rozpuszczonej i rozpuszczalnika.
Równanie Buchowskiego-Książczaka ( $\lambda h$ ) [30]	$\ln \left( 1 + \lambda \frac{1 - x_1}{x_1} \right) = \lambda h \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_m} \right)$	$\lambda$ -parametr modelu, który wyraża odchylenie od warunków idealnych, $h$ -parametr modelu określający entalpię rozтворu.
Model NRTL [31]	$\ln \gamma_1 = x_2^2 \left[ \frac{\tau_{21} G_{21}^2}{(x_1 + x_2 G_{21})^2} + \frac{\tau_{12} G_{12}^2}{(x_2 + x_1 G_{12})^2} \right]$ $G_{12} = \exp(-\alpha_{12} \tau_{12})$ $G_{21} = \exp(-\alpha_{21} \tau_{21})$ $\tau_{12} = \frac{g_{12} - g_{22}}{RT}$ $\tau_{21} = \frac{g_{21} - g_{11}}{RT}$	Różnice $g_{12} - g_{22}$ i $g_{21} - g_{11}$ są empirycznymi parametrami modelu. Parametry $\alpha_{12}$ i $\alpha_{21}$ są sobie równe i zazwyczaj przyjmuje się że wynoszą 0,3.

Model	Wzory	Opis parametrów
Model Jouyban–Acree [32–34]	$\ln x = w_1 \cdot \ln x_1 + w_2 \ln x_2 + \frac{w_1 \cdot w_2}{T} \sum_{i=0}^2 J_i \cdot (w_1 - w_2)^i$	$w_1, w_2$ oznaczają ułamki molowe składników binarnego rozpuszczalnika, $J_i$ oznacza współczynnik modelu

Warto zwrócić uwagę, że oprócz typowych zagadnień związanych z roztworami substancji stałych, modelowanie rozpuszczalności ma również zastosowanie w przypadku diagramów fazowych SLE (*ang. solid-liquid equilibria*). Jest to zrozumiałe, gdyż powiązane są one w istocie z rozpuszczalnością związków w stopionych substancjach, które po oziębieniu tworzą mieszaniny stałe z tymi składnikami. Z zagadnieniem diagramów fazowych wiążą się dobrze znane pojęcia punktu eutektycznego i mieszaniny eutektycznej. Układy będące mieszaninami o składzie charakteryzującym się najniższą temperaturą topnienia, a więc eutektyki mają szerokie zastosowanie w farmacji [35–38]. Wspomniane zastosowania wiążą się najczęściej z odnotowywaną w przypadku tych mieszanin poprawą cech farmakokinetycznych. Wyznaczanie diagramów fazowych, a tym samym charakteryzowanie binarnych dyspersji API jest więc nie tylko interesujące z czysto fizykochemicznego punktu widzenia.

Warto pokrótce przybliżyć istotne cechy oraz unikalne właściwości eutektyków, które odróżniają te układy od innego rodzaju mieszanin. Eutektyki po zestaleniu wykazują ograniczoną wzajemną mieszalność i można w ich przypadku wyróżnić granice faz pomiędzy składnikami [39]. Interesującą podklasą tych układów są tak zwane głębokie eutektyki, które są lepкими płynami w warunkach temperatury pokojowej. Mieszaniny głęboko eutektyczne znalazły szczególnie w ostatnich latach szerokie zastosowanie w farmacji [37,40].

Całkowicie innym pod względem cech strukturalnych przykładem mieszanin stałych są ko-kryształy farmaceutyczne. Te stałe substancje krystaliczne są kompleksami molekularnymi API z substancjami pomocniczymi, które zwyczajowo nazywane są ko-formerami (*ang. co-formers*). Ze względu na dużą różnorodność wieloskładnikowych układów krystalicznych, nie jest łatwo podać jednoznaczną definicję ko-kryształu [41]. Można jednak przyjąć, że tego typu układ jest dyspersją wieloskładnikową o rozdrobnieniu molekularnym, stabilizowaną wiązaniami wodorowymi

oraz innymi oddziaływaniami międzycząsteczkowymi. Przy czym wszystkie składniki ko-kryształów są w temperaturze pokojowej ciałami stałymi, co odróżnia te układy od solwatów. W przypadku typowych ko-kryształów nie następuje również przeniesienie protonu, co odróżnia te układy od soli. Niemniej jednak jest to kwestia często trudna do jednoznacznego rozgraniczenia i stosuje się pojęcie kontinuum sól/ko-kryształ [42–45].

Liczne badania wykazały że poprzez ko-kryształizację można znacząco zwiększyć, rozpuszczalność, szybkość rozpuszczania oraz powiązaną z nimi biodostępność leków [46–48]. Ponadto poprzez otrzymywanie ko-kryształów można modyfikować właściwości mechaniczne w tym tabletkowalność [49–51] oraz higroskopijność i stabilność substancji leczniczych [52–54]. Jak wiadomo jednak, nie wszystkie układy mogą ko-kryształizować. Zdolność do tworzenia kompleksów w fazie stałej bardzo dobrze widać na diagramach fazowych SLE, o których wcześniej wspomniano. Diagramy charakterystyczne dla prostych eutektyków przypominają literę „V” (występowanie jednego punktu eutektycznego), z kolei diagramy ko-kryształów przypominają literę „W” (dwa punkty eutektyczne). To odmienne zachowanie wykorzystuje się w praktyce do charakteryzowania mieszanin pod względem tworzenia kompleksów molekularnych w fazie stałej [55–58]. Nie jest to jednak metoda stosowana na szeroką skalę w przypadku konieczności przebadania dużej liczby układów. Otrzymywanie bowiem szczegółowych diagramów fazowych, które w sposób pewny umożliwiają rozróżnienie ko-kryształu od eutektyku jest czasochłonne. Podobnie jest z resztą z rentgenograficznymi badaniami strukturalnymi poprzedzanymi relatywnie długą hodowlą monokryształów. Na szczęście istnieją jednak również szybkie metody skryningowe, które polegają na pomiarach odpowiednio uzyskanych mieszanin stałych wykorzystując różne techniki instrumentalne takie jak proszkowa dyfraktometria rentgenowska (*ang. powder x-ray diffraction, PXRD*) [59,60], skaningowa kalorymetria różnicowa (*ang. differential scanning calorimetry, DSC*) [61–64] i spektroskopia w podczerwieni [61,64–66]. Pomimo możliwości przeprowadzania w sposób efektywny badań nad zdolnością do tworzenia ko-kryształów, przydatnym wydaje się ograniczenie zakresu poszukiwań do ko-formerów charakteryzujących się najwyższym prawdopodobieństwem tworzenia kompleksu. W tym celu opracowywane są metody teoretyczne, które umożliwiają przewidywanie zdolności ko-kryształizacyjnych w oparciu o strukturalno-energetyczne cechy związków [67,68]. Rozwijaniu metod teoretycznych umożliwiających przeprowadzanie wir-

tualnych skryningów poświęcona była znaczna część badań realizowanych w niniejszym cyklu publikacji.

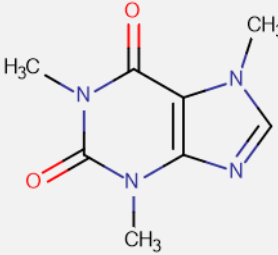
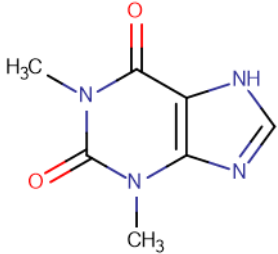
Głównym celem prowadzonych przeze mnie badań było opisanie układów wieloskładnikowych zawierających wybrane związki aktywne w kontekście istotnych z farmaceutycznego punktu widzenia cech takich jak mieszalność, zdolność do tworzenia kompleksów z innymi substancjami oraz rozpuszczalność w czystych rozpuszczalnikach organicznych i ich mieszaninach z wodą. Elementami spajającymi te obszary są pewne wspólne fizykochemiczne podstawy związane z rolą oddziaływań międzycząsteczkowych, wykorzystanie podobnych teoretycznych narzędzi oraz co najważniejsze wspólny cel związany z poszukiwaniem efektywnych solubilizatorów substancji aktywnych bez względu na to czy są cieczami czy ciałami stałymi.

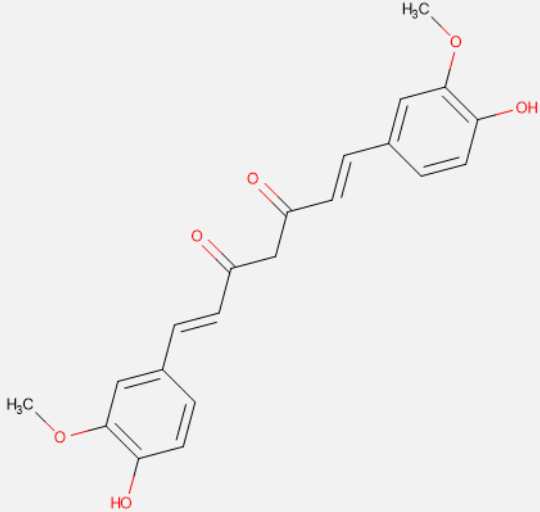
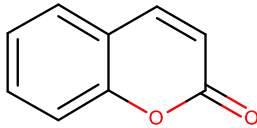
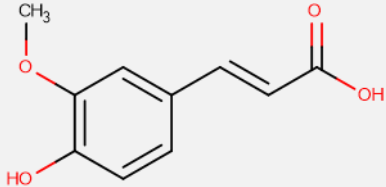
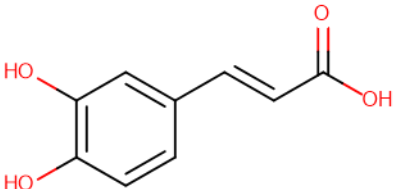
W przypadku kompleksów API i wieloskładnikowych dyspersji stałych istotną kwestią było zweryfikowanie możliwości opisywania tego typu układów z wykorzystaniem cech strukturalnych, które mogą być w sposób szybki wyznaczone na podstawie struktury 2D pojedynczych składników. Pozytywne rozstrzygnięcie tej kwestii jest istotne z praktycznego punktu widzenia, gdyż otwiera możliwości na przeprowadzanie efektywnych skryningów dla tysięcy związków w krótkim czasie. Z kolei, w przypadku badań nad rozpuszczalnością spośród wielu kwestii poruszanych w cyklu obejmujących między innymi zagadnienia termodynamiczne oraz opis oddziaływań międzycząsteczkowych, wyróżnić można próby sformułowania modeli umożliwiających wyłanianie efektywnych rozpuszczalników spośród związków uznawanych za względnie przyjazne dla środowiska i zdrowia ludzi. Istotna część badań nad rozpuszczalnością miała więc na celu zaproponowanie związków o lepszych zdolnościach do rozpuszczania API, niż stosowane do tej pory tradycyjne rozpuszczalniki wykorzystując metody modelowania molekularnego.

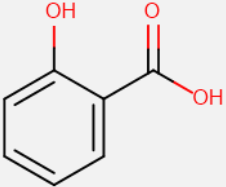
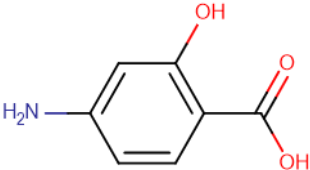
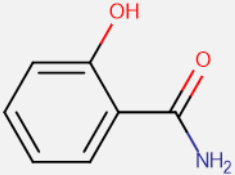
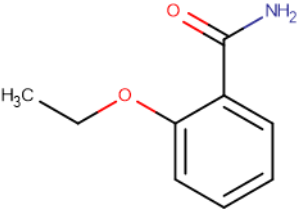
Wyznaczanie właściwości fizykochemicznych substancji aktywnych będące głównym zadaniem dziedziny zwanej farmacją fizyczną, jest istotne dla zrozumienia, przewidywania i modyfikowania istotnych z terapeutycznego punktu widzenia cech leku [69]. Oczywiście obecnie bardzo często badania fizykochemiczne łączone są z metodami obliczeniowymi. Takie podejście daje możliwość opracowywania modeli, które następnie mogą być wykorzystywane do wskazywania na potencjalnie interesujące układy o pożądanych cechach. W niniejszym cyklu publikacji punk-

tem wyjścia do modelowania były nowe dane eksperymentalne uzyskane dzięki pomiarom instrumentalnym z wykorzystaniem metod spektroskopowych, termoanalitycznych i dyfrakcyjnych. W toku prowadzonych badań wykorzystywano różne substancje będące typowymi syntetycznymi lekami (leki przeciwbakteryjne, niesteroidowe leki przeciwzapalne) oraz związki pochodzenia naturalnego, które wykazują aktywność farmakologiczną (fenolokwasy, metyloksantyny). Listę najważniejszych związków wykorzystanych w badaniach eksperymentalnych przedstawiono w **Tabeli 2**.

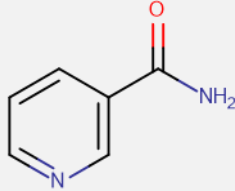
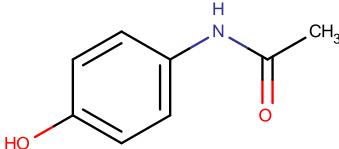
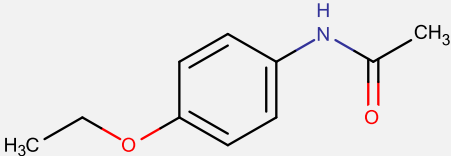
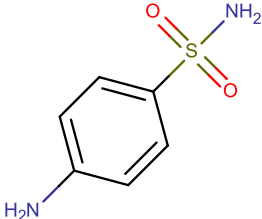
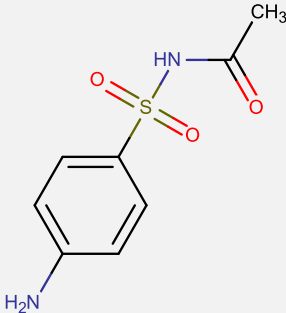
**Tabela 2.** Lista najważniejszych substancji aktywnych wykorzystywanych w badaniach fizykochemicznych zrealizowanych w ramach osiągnięcia głównego wraz z opisem istotnych właściwości (źródło baza DrugBank: <https://go.drugbank.com/>).

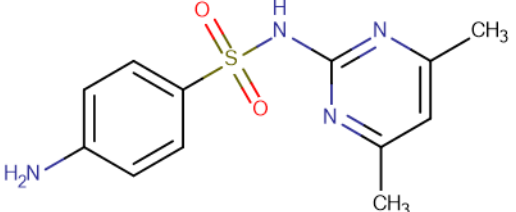
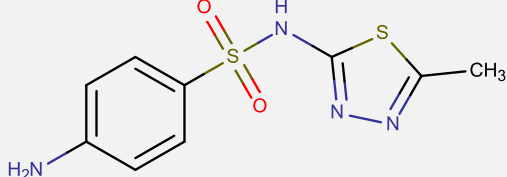
Lp.	Związek	Właściwości i aktywność	Publikacja
1	Kofeina (CAS: 58-08-2), DrugBank: DB00201 	Substancja o właściwościach pobudzających należąca do metyloksantyn, występuje naturalnie w herbacie i kawie. Wykorzystywana jest jako dodatek do środków przeciwbólowych i w produktach kosmetycznych. Zastrzyki z cytrynianu kofeiny stosowane są w leczeniu chorób układu oddechowego u wcześniaków. Kofeina wykazuje różnorodną aktywność farmakologiczną. Jest ona między innymi antagonistą receptorów adenozyliny oraz inhibitorem fosfodiesterazy.	A1, A5
2	Teofilina (CAS: 58-55-9), DrugBank: DB00277 	Związek z grupy metyloksantyn o podobnych właściwościach do kofeiny występujący naturalnie w herbacie. Teofilina wykorzystywana jest w leczeniu chorób układu oddechowego, takich jak astma, rozedma i przewlekła obturacyjna choroba płuc. Jest ona inhibitorem fosfodiesterazy, blokerem receptorów adenozyliny oraz aktywatorem deacetylazy histonowej.	A1, A5

Lp.	Związek	Właściwości i aktywność	Publikacja
3	Kurkumina (CAS: 458-37-7), DrugBank: DB11672 	Związek naturalnie występujący w kurkumie otrzymywanej z ostryża długiego ( <i>łac. Curcuma longa</i> ). Kurkumina wykazuje różnorodną aktywność farmaceutyczną, taką jak właściwości antybakteryjne, przeciwzapalne, przeciwcukrzycowe antyoksydacyjne oraz wspomagające leczenie ran. Jest ona również rozważana jako lek przeciwnowotworowy. Problematyczna w tym kontekście jest jednak jej niska biodostępność.	A5
4	Kumaryna (CAS: 91-64-5), DrugBank: DB04665 	Kumaryna i jej pochodne takie jak warfaryna są antagonistami witaminy K, dzięki czemu wykazują właściwości przeciwzakrzepowe.	A14
5	Kwas ferulowy (CAS: 1135-24-6), DrugBank: DB07767 	Kwas ferulowy jest antyutleniaczem należącym do grupy pochodnych kwasu cynamonowego. Wykazuje również właściwości przeciwbólowe, przeciwzapalne oraz obniżające ciśnienie tętnicze krwi.	A1, A3
6	Kwas kawowy (CAS: 331-39-5), DrugBank: DB01880 	Pochodna kwasu cynamonowego. Zaliczany przez bazę DrugBank jako lek eksperymentalny objęty badaniami (kategorie „Experimental” i „Investigational”)	A1

Lp.	Związek	Właściwości i aktywność	Publikacja
7	Kwas 2-hydroksybenzoesowy, kwas salicylowy (CAS: 69-72-7), DrugBank: DB00936 	Związek należący do substancji przeciwzapalnych (niesteroidowy lek przeciwzapalny, NLPZ, inhibitor COX-1 i COX-2). Wykazuje również właściwości bakterio- i grzybobójcze. Substancję tę można pozyskać z kory i liści wierzby białej lub otrzymać syntetycznie. Jest ona obecnie stosowana w leczeniu schorzeń dermatologicznych.	A5
8	Kwas 4-amino-2-hydroksybenzoesowy, kwas 4-aminosalicylowy (CAS: 65-49-6), DrugBank: DB00233 	Substancja o właściwościach przeciwzapalnych (NLPZ), pochodna kwasu salicylowego, stosowana w przypadku zapalenia jelita grubego. Wykazuje właściwości bakteriostatyczne i jest stosowana razem z izoniazidem jako środek przeciwgruźliczy.	A1
9	Salicylamid (CAS: 65-45-2), DrugBank: DB08797 	Związek o właściwościach przeciwzapalnych (należy do NLPZ), przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Wykazuje podobną aktywność do aspiryny.	A3, A13
10	Etenzamid (CAS: 938-73-8), DrugBank: DB13544 	Analog salicylamidu należący do grupy NLPZ i tym samym wykorzystywany jako lek przeciwzapalny, przeciwbólowy i przeciwgorączkowy.	A3, A13



Lp.	Związek	Właściwości i aktywność	Publikacja
11	Nikotynamid (CAS 98-92-0), DrugBank: DB02701 	Składnik preparatów witaminowych oraz składnik kosmetyków. Jest stosowany razem z biotyną i ryboflawiną przy leczeniu niedoboru witamin z grupy B. Nikotynamid ma również zastosowanie w kosmetykach (kremy, żele i szampony).	<b>A3, A5, A11</b>
12	Acetaminofen, paracetamol (CAS: 103-90-2), DrugBank: DB00316 	Substancja aktywna stosowana w popularnych lekach bez recepty. Wykazuje właściwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.	<b>A15</b>
13	Fenacetyna (CAS: 62-44-2), DrugBank: DB03783 	Substancja aktywna o właściwościach przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Wykazuje poważne efekty uboczne związane ze szkodliwym wpływem na nerki, co spowodowało, że została wycofana z użycia.	<b>A10, A15</b>
14	Sulfanilamid (CAS: 63-74-1), DrugBank: DB00259 	Związek z grupy sulfonamidów wykazujący typową dla niej aktywność bakteriostatyczną. Wykorzystywany jest w leczeniu schorzeń dermatologicznych.	<b>A8</b>
15	Sulfacetamid (CAS: 144-80-9), DrugBank: DB00634 	Związek z grupy sulfonamidów stosowany w przypadku chorób układu moczowego i w przypadku schorzeń dermatologicznych.	<b>A8</b>

Lp.	Związek	Właściwości i aktywność	Publikacja
16	Sulfametazyna (CAS: 57-68-1), DrugBank: DB01582 	Środek przeciwbakteryjny stosowany w przypadku leczenia chorób układu moczowego, zapalenia gruczołu krokowego oraz zapalenia oskrzeli.	A6, A9
17	Sulfametizol (CAS: 144-82-1), DrugBank: DB00576 	Podobnie jak w przypadku wyżej wymienionych sulfonamidów wykazuje właściwości antybakteryjne. Stosowany jest w leczeniu infekcji układu moczowego i schorzeń skórnych.	A9, A12

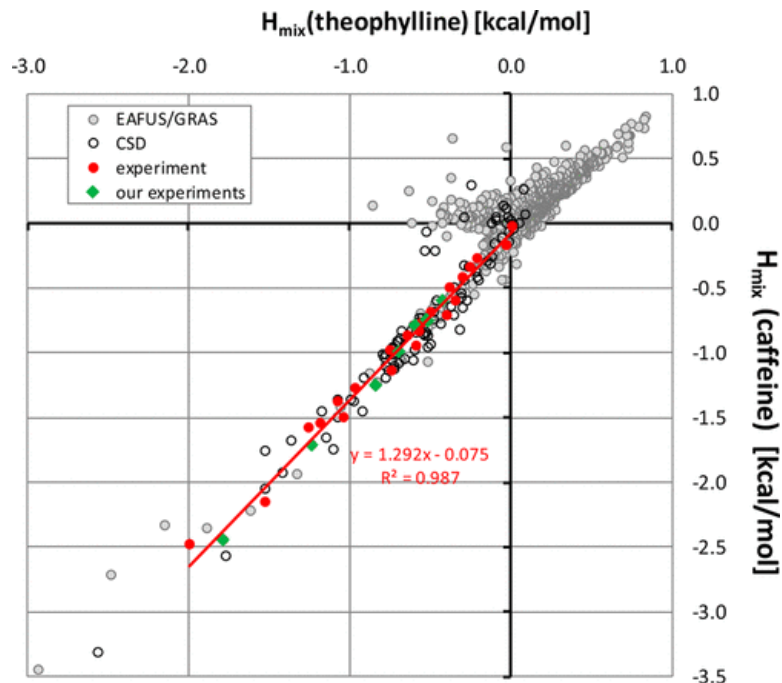
#### 2.4. Omówienie publikacji stanowiących osiągnięcie główne

2.4.1. Eksperymentalne i teoretyczne badania nad kompleksami molekularnymi i binarnymi dyspersjami wybranych substancji aktywnych farmaceutycznie (A1-A9)

Dyspersjom dwuskładnikowym substancji aktywnych, a w szczególności ko-kryształom poświęcona jest znaczna część badań które stanowią niniejszy cykl. W publikacji **A1** przeprowadzono systematyczne badania nad możliwością tworzenia ko-kryształów przez wybrane metyloksantyny z różnymi ko-formerami. Wśród przeanalizowanych substancji znalazły się fenolokwasy, które są interesującą grupą związków ze względu na aktywność farmakologiczną omówioną w **Tabeli 2**, naturalne pochodzenie oraz ciekawe cechy strukturalne związane z obecnością grup OH i COOH. Tym samym związki te mogą tworzyć relatywnie silne wiązania wodorowe z różnymi substancjami aktywnymi.

Aby w sposób ilościowy opisać powinowactwo kofeiny i teofiliny do fenolokwasów przeanalizowano teoretyczne wartości entalpii mieszania ( $H_{mix}$ ) dla przechłodzonej cieczy wyznaczone z wykorzystaniem metody COSMO-RS (*ang. conductor like screening model for real solvents*) [70–72]. Parametr  $H_{mix}$  jest dość często stosowany jako przybliżona miara zdolności do ko-kryształizacji [70,72–75]. Im bardziej egzotermiczny jest proces mieszania tym powinowactwo pomiędzy skład-

nikami jest większe. Badania opisane w pracy **A1** wykazały, że pomiędzy wartościami  $H_{mix}$  wyznaczonymi dla mieszanin kofeiny i teofiliny z różnymi ko-formerami występuje interesująca liniowa zależność (**Rysunek 2**), co świadczy o podobieństwie tendencji do tworzenia jednorodnych układów przez obie metyloksantyny.



**Rysunek 2.** Korelacja pomiędzy entalpią mieszania ( $H_{mix}$ ) kofeiny i teofiliny wyznaczona dla ko-formerów z list EAFUS i GRAS (szare znaczniki), dla ko-formerów pojawiających się w bazie CSD (czarne puste znaczniki), dla literaturowych danych eksperymentalnych (czerwone znaczniki) i dla układów zbadanych przez autora (zielone znaczniki). Rysunek pochodzi z pracy **A1**.

Przeprowadzona analiza obejmowała takie układy jak hipotetyczne ko-kryształy tworzone przez teofilinę i kofeinę ze związkami z listy EAFUS (*ang. Everything Added to Foods in the United States*) i GRAS (*ang. Generally Recognized as Safe*)<sup>4</sup>, układy tworzone przez ko-formery znalezione w bazie CSD (*ang. Cambridge Structural Database*) oraz zsyntezowane nowe kompleksy. Biorąc pod uwagę wszystkie eksperymentalne wyniki zarówno zmierzone w pracy **A1** jak i literaturowe uzyskano wysoki współczynnik determinacji  $R^2=0,987$ . Jak się okazało podobne korelacje do przedstawionej na **Rysunku 2** można było uzyskać również dla innych metyloksantyn. Co więcej, występuje również zależność liniowa pomiędzy obliczonymi wartościami rozpuszczalności ko-

<sup>4</sup> Wymienione listy związków EAFUS i GRAS zawierają uznawane za bezpieczne dla zdrowia przez Agencję Żywności i Leków FDA (*ang. U.S. Food & Drug Administration, <https://www.fda.gov/>*) dodatki do żywności.

kryształów kofeiny i teofiliny ( $R^2=0,989$ ). Zdolności solubilizacyjne ko-formerów były z resztą istotnym aspektem pracy **A1**. W ramach przeprowadzonej analizy udało się wyłonić związki które są potencjalnie zdolne do zwiększania rozpuszczalności obu metyloksantyn. Jak się okazało i co jest zgodne z intuicją najbardziej obiecującymi pod tym względem ko-formerami teofiliny i kofeiny są fenolokwasy zawierające kilka grup OH.

Eksperymentalna część badań przedstawiona w pracy **A1** polegała na identyfikacji nowych ko-kryształów kofeiny i teofiliny. Otrzymane mechanochemiczną metodą LAG (*ang. Liquid-assisted grinding*) [76,77] próbki były poddawane pomiarom z użyciem spektroskopii w podczerwieni oraz proszkowej dyfraktometrii rentgenowskiej w celu stwierdzenia czy powstaje nowy kompleks molekularny objawiający się przesunięciami pasm absorpcyjnych IR oraz zaobserwowaniem wystąpienia nowej fazy krystalicznej na dyfraktogramie. Zastosowanymi w tych badaniach ko-formerami, były w większości fenolokwasy: kwas ferulowy, kwas 4-amino-2-hydroksybenzoesowy, kwas 2-hydroksy-1-naftoesowy, kwas 3-hydroksy-2-naftoesowy, kwas kawowy oraz trzy inne aromatyczne związki (4-nitrofenol, kwas 1,2,4,5-benzenotetrakarboksylowy i kwas 2-fluorobenzoesowy). Wybór powyższych substancji nie był przypadkowy, gdyż umożliwił zilustrowanie podobieństwa teofiliny i kofeiny w kontekście zdolności do tworzenia ko-kryształów poprzez uzupełnianie brakujących przypadków (wypełnianie luk) w zbiorach ko-kryształów obu metyloksantyn. Zestawiając dane literaturowe i wyniki własnych eksperymentów można zaobserwować analogiczne zachowanie tych związków (**Tabela 3**). Przykładowo, znane były w literaturze kompleksy kofeiny z kwasami ferulowym, 2-hydroksy-1-naftoesowym, 3-hydroksy-2-naftoesowym, 1,2,4,5-benzenotetrakarboksylowym, 2-fluorobenzoesowym i kawowym. Nieznane natomiast były przed opublikowaniem pracy **A1** analogiczne układy z udziałem teofiliny. We wszystkich przypadkach wartości  $H_{mix}$  są ujemne, co świadczy o egzotermicznym charakterze mieszania, a tym samym dużym wzajemnym powinowactwie składników ko-kryształów potwierdzonym z resztą również przez pozytywny wynik eksperymentalnego skryningu. Warto wspomnieć, że niedawno pojawiła się praca odnosząca się do publikacji **A1**, w której zsyntezowano i zbadano strukturę monokryształu złożonego z teofiliny i kwasu ferulowego [78]. Ten przykład wskazuje na przydatność badań skryningowych, które umożliwiają wytypowanie potencjalnie interesujących układów, którymi warto się zająć.

**Tabela 3.** Lista zidentyfikowanych nowych ko-kryształów pochodzących z pracy **A1** zestawionych z danymi literaturowymi wraz z obliczonymi metodą COSMO-RS wartościami parametru  $H_{mix}$ .

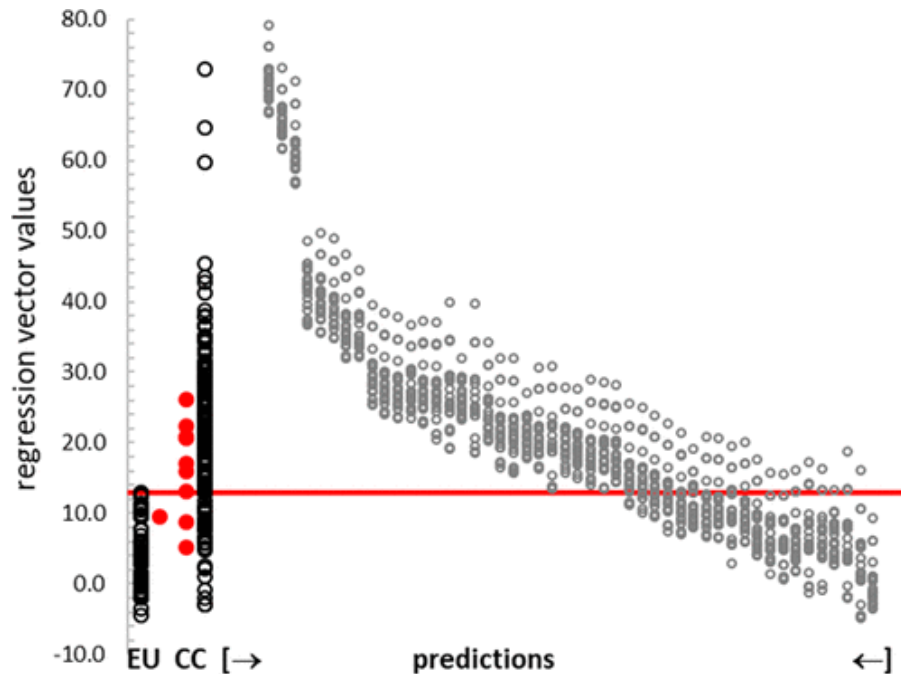
Ko-former	Kofeina		Teofilina	
	Źródło informacji o ko-kryształach	Wartość $H_{mix}$ wyznaczona w publikacji A1 [kcal/mol]	Źródło informacji o ko-kryształach	Wartość $H_{mix}$ wyznaczona w publikacji A1 [kcal/mol]
kwasy ferulowy	[79]	-0,98	[A1]	-0,69
Kwas 4-amino-2-hydroksybenzoesowy	[A1]	-1,25	[80]	-0,84
4-nitrofenol	[A1]	-0,59	[81]	-0,42
Kwas 2-hydroksy-1-naftoesowy	[82]	-0,75	[A1]	-0,52
Kwas 3-hydroksy-2-naftoesowy	[83]	-0,74	[A1]	-0,52
Kwas 1,2,4,5-benzenotetrakarboksylowy	[84]	-2,44	[A1]	-1,78
Kwas 2-fluorobenzoesowy	[85]	-0,78	[A1]	-0,59
Kwas kawowy	[79]	-1,71	[A1]	-1,23

Oczywiście przewidywanie prawdopodobieństwa tworzenia ko-kryształu jest ważną informacją, dlatego też badania poświęcone temu zagadnieniu stanowią istotną część niniejszego cyklu publikacji. Kluczową kwestią są jednak właściwości jakie dana dyspersja będzie wykazywała. W przypadku publikacji **A2** celem badań było właśnie znalezienie kryteriów umożliwiających wybór ko-formerów wykazujących zdolność do modyfikowania istotnej z farmakokinetycznego punktu widzenia właściwości jaką jest szybkość rozpuszczania. Aby to osiągnąć zebrano kolekcję danych zawierającą przypadki stwierdzonego wzrostu szybkości rozpuszczania spowodowanej utworzeniem kompleksu w fazie stałej, jak również przypadki, w których takiego wzrostu nie odnotowano. Następnie obliczono deskryptory molekularne z wykorzystaniem aplikacji ChemDes [86]. Pary API/ko-former scharakteryzowano stosując różnice pomiędzy deskryptorami obliczonymi dla API a deskryptorami wyznaczanymi dla ko-formerów. Uzyskane w ten sposób różnice strukturalne posłużyły do formułowania jednoparametrowych klasyfikatorów poprzez optymalizację wartości progowej która rozdzielała przypadki pozytywne od negatywnych. Jak się okazało, najbardziej efektywnymi deskryptorami według analizy macierzy błędów były indeksy charakteryzujące różnice hydrofobowości/hydrofilowości. Przy czym zastosowanie indeksu lipofilowości (LA) [87,88] prowadzi do uzyskania najlepszej jakości klasyfikacji. Wybór parametrów powiąza-

nych z hydrofobowością i hydrofilowością jest zgodny z intuicją, gdyż należy się spodziewać, że substancje pomocnicze o wyższej hydrofilowości niż sam lek będą zwiększały jego szybkość rozpuszczania. Wytłumaczeniem tego może być bardziej efektywna solwatacja kryształów zawierających więcej hydrofilowych grup na powierzchni, co wspiera proces rozpuszczania. Uzyskany wniosek może wydawać się dosyć oczywisty, ale należy pamiętać, że istnieje wiele dostępnych deskryptorów powiązanych z szeroko rozumianą polarnością i hydrofobowością. Przeprowadzona w pracy **A2** analiza umożliwiła wybranie najbardziej precyzyjnego parametru spośród szerokiej gamy indeksów, które oferuje aplikacja ChemDes. Istotną z praktycznego punktu widzenia kwestią jest również podanie samej wartości progowej dla  $\Delta LA$  (3,61), powyżej której szybkość rozpuszczania jest wyższa. Dzięki jej znajomości można było przeprowadzić wirtualny skryning dla wybranych substancji aktywnych jakimi były iloperydon, rytonawir, karbamazepina i etenzamid. Analizę tę poszerzono również o obliczenia wcześniej omówionego parametru  $H_{mix}$ . Podobnie jak w przypadku publikacji **A1**, rozpatrywanym zbiorem potencjalnych ko-formerów były substancje należące do EAFUS i GRAS oraz wybrane nutraceutyki w tym fenolokwasy. Co zrozumiałe, wiele spośród wytypowanych podczas omówionego skryningu związków zawiera polarne grupy OH i COOH. Nietrudno się domyśleć, że zarówno fenolokwasy jak i kwasy dikarboksylowe są bardzo często stosowanymi ko-formerami, co było wielokrotnie podkreślane w omawianych w tym opracowaniu publikacjach. Zagadnieniu ko-kryształów z udziałem kwasów fenolowych poświęcona była z resztą już wcześniej omówiona praca **A1**. Dotyczyła ona jednak wąskiej grupy farmaceutyków jakimi są metyloksantyny. Bardziej ogólne podejście do kwestii ko-kryształizacji API ze związkami zawierającymi grupy OH i COOH prezentują publikacje **A3** i **A6**. Celem tych prac było przewidywanie zdolności ko-kryształizacyjnych wykorzystując efektywne deskryptory molekularne oparte na strukturze 2D. Oprócz zaproponowanych modeli teoretycznych obie prace miały również charakter eksperymentalny, gdyż w każdej z nich poszerzono populację danych o własne wyniki uzyskane w oparciu o pomiary dyfrakcyjne i spektroskopowe w podczerwieni.

Publikacja **A3** poświęcona była poszukiwaniom strukturalnych cech umożliwiających różnicowanie ko-kryształów fenolokwasów od prostych eutektyków z udziałem tej grupy związków. W wyniku przeprowadzonych obliczeń zaproponowano kilka modeli różniących się liczbą deskryptorów obliczanych z użyciem popularnego programu PaDEL [89]. W przypadku modelu trzynasto-

parametrowego osiągnięto najwyższą dokładność predykcji, gdyż poprawnie zaklasyfikowanych zostało około 80% pozytywnych przypadków. Niemniej jednak przeanalizowano też modele prostsze (w tym dwuparametrowy), które również odznaczały się dużą dokładnością. Aby scharakteryzować pary molekularne w modelu wykorzystywano wartości bezwzględne różnic deskryptorów. Można powiedzieć, że jest to podejście nieco podobne do modelu Hansena [90–92] wykorzystywanego również w przypadku skryningu ko-kryształów [93,94] w którym pojawiają się kwadraty różnic parametrów rozpuszczalności. Różnice deskryptorów wyrażają stopień podobieństw/różnic cech strukturalnych związków tworzących daną parę. W zaproponowanym podejściu model składa się z równania będącego kombinacją liniową wybranych bezwzględnych wartości różnic deskryptorów oraz wartości progowej. Sposób klasyfikowania związków obrazuje **Rysunek 3**. Jak widać większość zsyntezowanych nowych ko-kryształów, którymi były dyspersje amidów (mocznika, benzamidu, salicylamidu, etenzamidu i nikotynamidu) z wybranymi fenolokwasami została pozytywnie zaklasyfikowana przez model. Przedstawiona analiza zawiera również wyniki obszernego wirtualnego skryningu obejmującego predykcję przeprowadzoną dla związków będących w większości popularnymi substancjami aktywnymi takimi jak worykonazol, flukonazol, adenina, sulfametazyna, trimetoprym, didanozyna, pirazynamid, teofilina, kofeina, newirapina, paliperydon, meloksykam, danazol, etofylina, stanozolol, pentoksyfilina, piroksykam, lornoksykam, metronidazol, iloperydon, etodolak, tadalafil i izoniazyd. Przeanalizowanymi ko-formerami były kwasy 1-hydroksy-2-naftoesowy, 2,3-dihydroksybenzoesowy, 2,5-dihydroksybenzoesowy, 2,6-dihydroksybenzoesowy, 2-hydroksy-1-naftoesowy, 2-hydroksybenzoesowy, 3,4,5-trihydroksybenzoesowy, 3,4-dihydroksybenzoesowy 3,5-dihydroksybenzoesowy, 3-hydroksy-2-naftoesowy, 3-hydroksybenzoesowy, 4-hydroksy-3-metoksybenzoesowy, 4-hydroksybenzoesowy, 4-hydroksycynamonowy, 6-hydroksy-2-naftoesowy, benzoesowy, kawowy, cynamonowy, ferulowy i synapinowy.



**Rysunek 3.** Klasyfikacja układów binarnych przeprowadzona z wykorzystaniem modelu opartego na kombinacji liniowej trzynastu deskryptorów. Czarne znaczniki oznaczają dane literaturowe, czerwone znaczniki oznaczają własne wyniki eksperymentalne, a szare znaczniki – wyniki predykcji. Czerwona linia oznacza wartość progową. Układy dla których wartości obliczone na podstawie równania regresji są powyżej wartości progowej klasyfikowane są jako ko-kryształy. Rysunek pochodzi z pracy **A3**.

Warto zauważyć, że późniejsze badania eksperymentalne innych autorów, które ukazały się po opublikowaniu pracy **A3** dowiodły powstawania wielu spośród układów wskazanych przez model. Jak stwierdzili inni badacze, powstawać mogą ko-kryształy worykonazolu z kwasami 3,4-dihydroksybenzoesowym i 3,4,5-trihydroksybenzoesowym [95], flukonazolu z kwasem 4-hydroksybenzoesowym i 4-hydroksy-3-metoksybenzoesowym [96], sulfametazyny z kwasem 2-hydroksybenzoesowym [97,98], pirazynamidu z kwasem 2,4-, 2,6- i 3,5-dihydroksybenzoesowym [99] oraz z kwasami 4-hydroksybenzoesowym, 4-hydroksycynamonowym, ferulowym, kawowym i sy-napinowym [100], newirapiny z kwasem 2- i 3-hydroksybenzoesowym [101], paliperydonu z kwasem benzoowym [76], stanazololu z kwasami 2,6-dihydroksybenzoesowym, 2,5-dihydroksybenzoesowym i 3,4,5-trihydroksybenzoesowym [102], pentoksyfiliny z kwasem 3,4-dihydroksybenzoesowym [103] oraz izoniazydu z kwasem cynamonowym i 4-hydroksycynamonowym [104]. Ponieważ jednak przedstawione podejście ma również swoje ograniczenia, należy wspomnieć o przypadkach eksperymentalnie stwierdzonego braku możliwości tworzenia ko-kryształu po-



mimo pozytywnej sugestii modelu. Takimi przykładami, które zostały opublikowane po ukazaniu się pracy **A3** są mieszaniny pirazynamidu z kwasami benzoowym, cynamonowym oraz salicylowym będące prostymi eutektykami [100]. Niemniej jednak większość przytoczonych przykładów wskazuje na użyteczność zaproponowanego sposobu klasyfikacji. Ciekawych wniosków dostarczają wyniki predykcji przeprowadzone dla kurkuminy. Jak się okazało ten popularny nutraceutyk nie tworzy według modelu ko-kryształu z żadnym z rozpatrywanych fenolokwasów. Warto wspomnieć, że pomimo dużej popularności kurkuminy, która jest bardzo częstym obiektem badań, w literaturze można znaleźć stosunkowo niewiele przykładów ko-kryształów. Brak znaczących zdolności do tworzenia tego typu układów przez kurkuminę potwierdzają również moje późniejsze badania przedstawione w pracy **A5**. W tej publikacji przeprowadzono eksperymentalne badania nad możliwością tworzenia kompleksów w fazie stałej z dość obszernym zestawem różnorodnych związków w tym fenolokwasów. Związkami tymi były rezorcyna, pirogalol, hydrochinon, kwas salicylowy, 3-hydroksybenzoowy, 4-hydroksybenzoowy, 2,4-dihydroksybenzoowy, 2,5-dihydroksybenzoowy, 2,6-dihydroksybenzoowy, 3,4-dihydroksybenzoowy, 2-hydroksy-1-naftoesowy, nikotynowy, szczawiowy, fumarowy, maleinowy, glikolowy, cytrynowy, D,L-jabłkowy, L-winowy, kofeina, teofilina, sacharyna, nikotynamid, glicyna, i mocznik). Jedynie w przypadku pirogalolu i rezorcyny stwierdzono tworzenie kompleksu molekularnego, co z resztą było potwierdzone już we wcześniejszych badaniach innych autorów [105]. Te dwa przykłady były więc częściowo zaproponowane w celu weryfikacji zastosowanej procedury eksperymentalnej, natomiast pozostałe badania nie zaowocowały nowymi kompleksami. Co ciekawe, analiza parametru  $H_{mix}$  obliczanego z wykorzystaniem metody COSMO-RS wskazuje na wyraźnie egzotermiczny charakter tworzenia mieszaniny, co jednak nie przekłada się jak dowiodły pomiary eksperymentalne na tworzenie kompleksu w fazie stałej. Chociaż wirtualny skryning ko-kryształów oparty na parametrze  $H_{mix}$ , prowadzi często do zbieżnych z eksperymentem konkluzji, co zostało pokazane w przypadku pracy **A1**, samo założenie poszukiwania ko-kryształów w oparciu o termodynamikę mieszania przechłodzonej cieczy jest jednak znaczącym uproszczeniem nieuwzględniającym energii sieci krystalicznej.

Warto podkreślić, że oprócz potwierdzenia przewidywań dotyczących kurkuminy przedstawionych w publikacji **A3**, istotnym aspektem pracy **A5** było opisanie właściwości solubilizacyj-

nych zastosowanych substancji pomocniczych. Uzyskane eksperymentalnie wartości rozpuszczalności umożliwiły sformułowanie modelu regresyjnego QSPR wykorzystującego metodę MARSplines (*ang. Multivariate Adaptive Regression Splines*) [106] i deskryptory 1D oraz 2D, który następnie został zastosowany do wirtualnego skryningu solubilizatorów kurkuminy i kilku jej analogów. Warto w tym miejscu omówić tę interesującą i użyteczną metodę, która zastosowana została również w przypadku innych publikacji stanowiących niniejszy cykl. MARSplines jest narzędziem które umożliwia otrzymanie relatywnie prostych modeli opartych na równaniach wielomianowych złożonych z tak zwanych funkcji bazowych. Godnym uwagi jest to, że metoda MARSplines była zastosowana z powodzeniem w modelowaniu aktywności biologicznej i właściwości fizykochemicznych różnych związków [107–112]. Dzięki zastosowaniu algorytmu GCV (*ang. Generalized Cross Validation*) nie jest konieczna wstępna selekcja zmiennych, gdyż sama procedura tworzenia modelu uwzględnia ich wybór spośród zaproponowanego zestawu danych. Niemniej jednak, w pracy **A5**, jak i z resztą w większości innych publikacji wykorzystujących metodę MARSplines dokonywano pewnych dodatkowych modyfikacji modelu takich jak normalizacja zmiennych, czy usuwanie niektórych deskryptorów o relatywnie małym znaczeniu dla jakości predykcji. W ten sposób było możliwe uzyskanie jeszcze prostszych równań przy zachowaniu satysfakcjonującej dokładności, co było oceniane w oparciu przeprowadzaną walidację.

Możliwości jakie daje metoda MARSplines są również interesujące w kontekście budowania modeli klasyfikacyjnych. Temu zagadnieniu poświęcona była częściowo publikacja **A6**, w której przeprowadzono analizę zdolności do tworzenia ko-kryształów przez kwasy dikarboksyłowe. Jak można się domyśleć, związki te wykazują dużą tendencję do tworzenia kompleksów molekularnych w ciele stałym. Niemniej jednak, istnieją przykłady prostych mieszanin eutektycznych z ich udziałem, a więc układów które nie ko-krystalizują (np. kurkumina-kwas winowy [113] i celekoksyb-kwas adypinowy [114]). Znalezienie reguł decydujących o tworzeniu ko-kryształów w tym przypadku nie jest więc kwestią trywialną.

Przeprowadzone w ramach publikacji **A6** badania obejmowały również część eksperymentalną (skryning ko-kryształów sulfametazyny), która miała na celu wzbogacenie populacji danych o nowe przypadki. Dodatkowo, mając na uwadze dobre właściwości solubilizacyjne kwasów di-

karboksylowych, otrzymane ko-kryształy zostały przebadane pod względem rozpuszczalności w wodzie. W przypadku sulfametazyny z kwasem maleinowym uzyskano największy dziesięciokrotny zysk rozpuszczalności. W ramach części teoretycznej badań opracowano model klasyfikacyjny na podstawie zebranej populacji układów mieszalnych i niemieszalnych w fazie stałej, który umożliwia z dużą dokładnością przewidywanie zdolności do tworzenia ko-kryształów przez kwasy dikarboksylowe, o czym świadczy statystyczna analiza przeprowadzona na podstawie macierzy błędów. Podobnie jak we wcześniejszych pracach, zaproponowany klasyfikator został wykorzystany do wskazania nowych potencjalnych ko-kryształów farmaceutycznych z udziałem przedstawicieli popularnych substancji aktywnych.

W odróżnieniu od wcześniejszych prac, obiektem badań w kolejnej publikacji **A7** były kompleksy inkluzyjne zwane również kompleksami gospodarz-gość lub związkami supramolekularnymi. Praca **A7** poświęcona była specyficznej grupie układów, a mianowicie kompleksom beta-cyklodekstryn. Ogólnie rzecz biorąc, cyklodekstryny mają szerokie zastosowanie w farmacji. Wykorzystywane one są między innymi w celu poprawy biodostępności [115–119], stabilności leku [115], ograniczenia efektów drażniących [115,119,120] oraz maskowania gorzkiego smaku i nieprzyjemnego zapachu [115,121]. Pierwsze z wymienionych zastosowań wynikające z solubilizacyjnych właściwości cyklodekstryn jest podobne do wykorzystania ko-kryształów. Sposób oddziaływania ko-formerów z API w przypadku ko-kryształów, związany z dominacją wiązań wodorowych jednak zasadniczo odróżnia te układy od kompleksów inkluzyjnych cyklodekstryn. Z metodycznego punktu widzenia, również innego rodzaju dane są dostępne w literaturze. W przypadku cyklodekstryn publikowane są bowiem wartości stałych równowagi kompleksowania w roztworze wodnym, w odróżnieniu od jakościowej informacji o mieszalności w fazie stałej wnioskowanej z kształtu diagramu fazowego lub innych źródeł dostępnych dla mieszanin farmaceutyków. Daje to więc możliwość uzyskania modelu regresyjnego (ciągłego), w odróżnieniu do modeli klasyfikacyjnych wykorzystywanych w przypadku ko-kryształów.

Przedstawiona w niniejszym opracowaniu publikacja **A7** była w całości oparta na wartościach literaturowych i podobnie jak wcześniej zastosowana została metoda MARSplines. Aby sformułować model zebrano dane dotyczące kompleksowania związków przez beta-cy-

klodekstrynę. Co istotne, wiele spośród nich to popularne substancje aktywne. Przykładami są flurbiprofen, ketoprofen, sulfanilamid, kortyzol i fenobarbital. Zbiór deskryptorów wyznaczonych dla tej populacji danych, zawierał parametry opisujące strukturalne cechy ligandów oraz cechy par ligand-beta-cyklodekstryna. Jak się okazuje jednym z ważnych parametrów który pojawił się w modelu był XLogP (współczynnik podziału n-oktanol/woda). Jest to zgodne z intuicją, gdyż tworzenie kompleksu inkluzyjnego przez cyklodekstrynę polega właśnie na wiązaniu przez jej hydrofobowe wnętrza farmaceutyków, które w większości również zawierają hydrofobowe fragmenty. Zdolność do kompleksowania przez beta-cyklodekstrynę może być więc skuteczna w klasyfikowaniu leków według hydrofobowości. Próbę przeprowadzenia takiej klasyfikacji podjęto z resztą w publikacji **A7** na przykładowym zestawie danych.

Kolejnym zagadnieniem związanym z analizą dyspersji dwuskładnikowych API było otrzymywanie i modelowanie diagramów fazowych (publikacje **A8** i **A9**). Dzięki przeprowadzonym pomiarom DSC udało się scharakteryzować binarne dyspersje wybranych sulfonamidów (sulfanilamidu, sulfacetamidu, oraz sulfametizolu) z mocznikiem. Wybór tych układów był arbitralny, chociaż warto zwrócić uwagę, że mieszaniny sulfonamidów z mocznikiem od dawna wykorzystywane są w leczeniu ran i schorzeń dermatologicznych [122–124]. Jak się okazało, zbadane w pracach **A8** i **A9** układy są również interesujące pod względem mieszalności i właściwości termodynamicznych. Co ciekawe pomimo obecności polarnych grup mogących być donorami i akceptorami wiązań wodorowych, wszystkie z wymienionych układów nie tworzą ko-kryształów, a więc są one prostymi eutektykami. Oprócz charakterystycznego diagramu fazowego przypominającego literę „V” potwierdziły to również badania PXRD i FTIR-ATR przeprowadzone dla czystych składników i ich mieszanin. Uzyskane diagramy fazowe posłużyły do przetestowania kilku modeli umożliwiających opisywanie równowag fazowych w układach wieloskładnikowych. Zasadniczo poruszane zagadnienie sprowadza się do modelowania rozpuszczalności sulfonamidu w stopionym moczniku i mocznika w stopionym sulfonamidzie. W przypadku obu prac **A8** i **A9** zastosowano typowe i dobrze znane modele rozpuszczalności takie jak równanie van't Hoffa (nazywane też modelem idealnym), równanie Buchowskiego–Książczaka ( $\lambda h$ ), równanie Willsona czy model NRTL<sup>5</sup> oraz zasto-

---

<sup>5</sup> Matematyczną postać każdego z tych modeli przedstawiono w Tabeli 1 na str. 9-10 (podrozdział „[2.3. Wprowadzenie i cel badań](#)”).

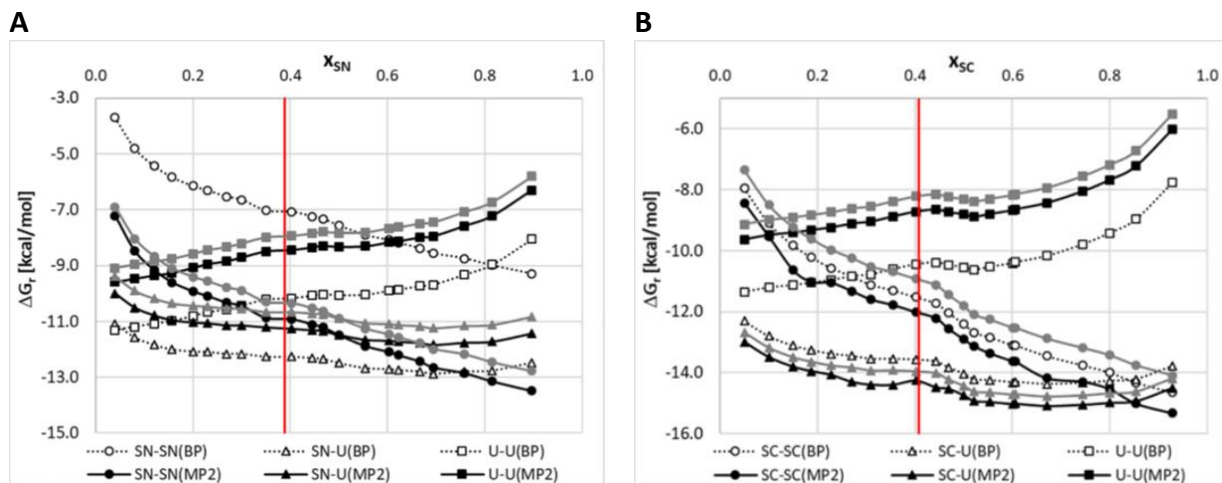
sowano również metodę COSMO-RS. W **Tabeli 4** przedstawiono zestawienie eksperymentalnych i obliczonych wartości temperatur i składów charakteryzujących punkty eutektyczne. Nieoczekiwanie najlepszym modelem okazało się stosunkowo proste równanie Buchowskiego–Książczaka. Natomiast dość ograniczone możliwości predykcyjne można było stwierdzić w przypadku zaawansowanej metody COSMO-RS, co znalazło również potwierdzenie w najnowszych badaniach [125–127] które ukazały się po publikacjach **A8** i **A9**. Obserwowane odchylenia od eksperymentalnie wyznaczonych trendów można interpretować jako trudności w przewidywaniu procesów znacząco nieidealnych.

**Tabela 4.** Zestawienie wyznaczonych eksperymentalnie i za pomocą zastosowanych modeli wartości punktów eutektycznych ( $X_{EU}$  – skład wyrażony jako ułamek molowy,  $T_{EU}$  – temperatura [K]) dla rozpatrywanych w pracach **A8** i **A9** układów.

Mieszanina	$X_{EU}, T_{EU}$					
	eksperyment	van't Hoff	$\lambda h$	NRTL	Wilson	COSMO-RS
sulfanilamid- mocznik [A8]	0,389,	0,338,	0,389,	0,358,	0,355,	0,372,
	378,3	375,9	379,0	384,8	381,6	378,1
sulfacetamid- mocznik [A8]	0,408,	0,255,	0,418,	0,320,	0,286,	0,302,
	386,4	385,9	391,7	382,8	398,0	398,8
sulfametazyna- mocznik [A9]	0,188,	0,155,	0,195,	0,137,	0,148,	0,006,
	403,33	392,31	405,04	412,79	403,32	412,95
sulfametizol- mocznik [A9]	0,292,	0,155,	0,293,	0,251,	0,199,	0,033,
	396,88	392,24	396,99	453,48	393,87	405,82

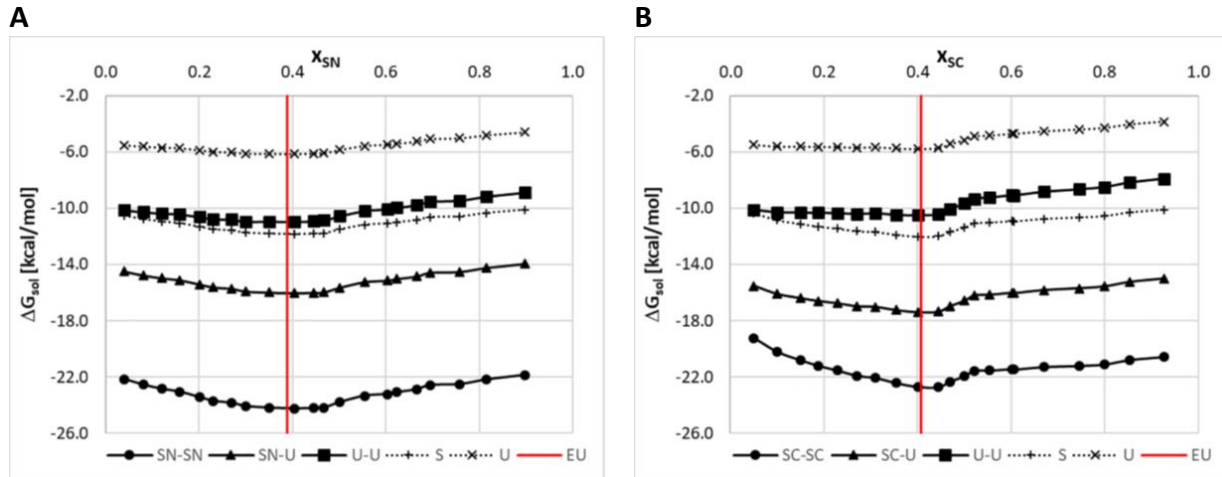
Ciekawych wniosków dostarczyły obliczone parametry termodynamiczne charakteryzujące powinowactwo pomiędzy substancją rozpuszczoną a rozpuszczalnikiem. Zarówno w pracy **A8** i **A9** przeanalizowano wartości entalpii swobodnej wyznaczone dla hipotetycznego procesu tworzenia hetero- i homodimerów ( $\Delta G_r$ ) oraz wartości entalpii swobodnej solwatacji ( $\Delta G_{sol}$ ). Pierwszy z wymienionych parametrów pozwala ocenić które z kompleksów tworzonych w danej mieszaninie mają dominujący udział. Warto zwrócić uwagę, że układy wieloskładnikowe nietworzące kompleksów molekularnych w ciele stałym mogą być mieszalne w stanie ciekłym i tworzyć relatywnie silne oddziaływania pomiędzy składnikami. Na **Rysunku 4** przedstawiono zależności  $\Delta G_r$  od składu

mieszaniny dla różnych układów. We wspomnianych badaniach analizowano wyniki uzyskane za pomocą kilku metod. Zastosowane podejścia różnią się pod względem efektu korelacji elektronicznej i obliczania korekty do energii punktu zerowego co jak widać na **Rysunku 4** ma pewien wpływ na wartości  $\Delta G_r$ . Niemniej jednak sam kształt krzywych opisujących zależność  $\Delta G_r$  w funkcji składu rozpuszczalnika jest podobny.



**Rysunek 4.** Wartości entalpii swobodnej ( $\Delta G_r$ ) obliczone dla różnych homo- i heterodimerów, które mogą powstawać w mieszaninach mocznika z sulfanilamidem (A) i z sulfacetamidem (B). Ułamek molowy sulfonamidu w mieszaninie oznaczono jako  $x$ . Symbole SN, SC i U oznaczają odpowiednio sulfanilamid, sulfacetamid i mocznik. Puste znaczniki dotyczą wyników uzyskanych metodą BP/TZVPD-fine//BP/TZVP oznaczanej w pracy jako (BP). Pełne znaczniki symbolizują dwie metody oparte na teorii zaburzeń Møllera–Plesseta oznaczone w pracy **A8** jako MP2a – czarny kolor (wykorzystuje tę samą bazę funkcyjną co BP) i MP2b – szary kolor (bardziej zaawansowana metoda wykorzystująca bazę Ahlrichs def2-QZVPP). Czerwona linia odpowiada punktowi eutektycznemu.

Szczególnie interesująca w interpretowaniu diagramów fazowych okazała się analiza wartości  $\Delta G_{sol}$ . W przypadku układów sulfanilamid-mocznik oraz sulfacetamid-mocznik można zauważyć (**Rysunek 5**), że wartość minimum opisująca najbardziej termodynamicznie korzystną solwatację jest bliska wartości odpowiadającej punktowi eutektycznemu. Dość podobne trendy pojawiają się w przypadku układów omówionych w pracy **A9**.



**Rysunek 5.** Wartości entalpii swobodnej solwatacji ( $\Delta G_{sol}$ ) obliczone dla różnych homo- i heterodimerów, które mogą powstawać w mieszaninach mocznika z sulfanilamidem (A) i z sulfacetamidem (B). Oznaczenia symboli są analogiczne do **Rysunku 4**. Przedstawiona analiza pochodzi z publikacji **A8**.

Publikacja **A4** poświęcona była zagadnieniu bardziej ogólnemu, natomiast podobnie jak w pozostałych pracach również powiązanemu z mieszalnością, wzajemnym powinowactwem składników tworzących binarne dyspersje API oraz z rozpuszczalnością. Celem tej pracy było modelowanie parametrów Hansena, które są interesującymi wielkościami fizykochemicznymi charakteryzującymi mieszaniny włączając w to dyspersje wieloskładnikowe farmaceutyków. Parametry Hansena wywodzą się z wcześniejszej koncepcji zaproponowanej przez Hildebrandta [128]. Równanie opisujące parametr rozpuszczalności zgodnie z tym podejściem można przedstawić następująco:

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta H_v - RT}{V_m}} \quad (3)$$

Powyzsza zależność łączy w sobie ważne z punktu widzenia kohezji wielkości jakimi są entalpia parowania ( $\Delta H_v$ ), objętość molowa ( $V_m$ ) i temperatura ( $T$ ). W modelu Hansena [129] z kolei wyróżnione zostały udziały odpowiedzialne za różne rodzaje oddziaływań, które mogą występować między składnikami mieszaniny. Tym samym sformułowane zostały parametry wyrażające udział polarności ( $\delta_p$ ), oddziaływań dyspersyjnych ( $\delta_d$ ) i wiązań wodorowych ( $\delta_{HB}$ ). Wprowadzone zo-

stało też pojęcie przestrzeni i odległości Hansena ( $R_a$ ), którą dla układu złożonego ze składnika A i B wyraża wzór:

$$R_a = \sqrt{4(\delta_d^B - \delta_d^A)^2 + (\delta_p^B - \delta_p^A)^2 + (\delta_{HB}^B - \delta_{HB}^A)^2} \quad (4)$$

Model Hansena jest właściwie implementacją znanej łacińskiej reguły *similia similibus solvuntur*, a więc „podobne rozpuszcza się w podobnym”. Im mniejsze różnice pomiędzy poszczególnymi parametrami tym mniejsze  $R_a$  i tym samym większe powinowactwo pomiędzy składnikami. Ten sposób opisywania cech mieszanin ma wiele zastosowań w różnych dziedzinach. Z czysto farmaceutycznego punktu widzenia można wymienić takie obszary jak skryning ko-kryształów [93,94], modelowanie rozpuszczalności [130–133], oddziaływanie lek-DNA [134], mieszalność substancji aktywnych z polimerami i ekstruzja na gorąco [135–138] oraz różne zagadnienia związane z biodostępnością, mechanizmem wchłaniania i przenikalnością API [139–141]. W badaniach nad rozpuszczalnością farmaceutyków omówionych w następnym podrozdziale również zastosowane zostały parametry Hansena w przypadku modelowania rozpuszczalności kumaryny w alkoholach (**A14**). Jak już wspomniano pewną formalną analogią do modelu Hansena są opracowane w pracach **A3** i **A6** narzędzia do wirtualnego skryningu ko-kryształów opierające się na różnicach deskryptorów, które wyrażają stopień podobieństwa/różnic związków tworzących daną parę API/ko-former.

Jak wynika z przedstawionych wyżej przykładów koncepcja zaproponowana przez Hansena jest niezwykle interesująca ze względu na jej uniwersalizm oraz możliwość wnioskowania o właściwościach mieszanin w oparciu o cechy pojedynczych składników. To podejście jest więc bardzo efektywne gdyż nie wymaga ustalania struktury ewentualnych kompleksów i klastrów, które mogą powstawać w danym układzie, jak to ma miejsce w przypadku metod kwantowo-chemicznych, które pomimo licznych zalet są jednak zdecydowanie bardziej czasochłonne.

W pracy **A4** po raz drugi wykorzystano efektywne deskryptory 1D i 2D oraz pierwszy raz zastosowano metodę MARSplines. Aby sformułować modele pozyskano eksperymentalne wartości parametrów dyspersyjnych, polaryzacyjnych i związanych z wiązaniami wodorowymi z pracy

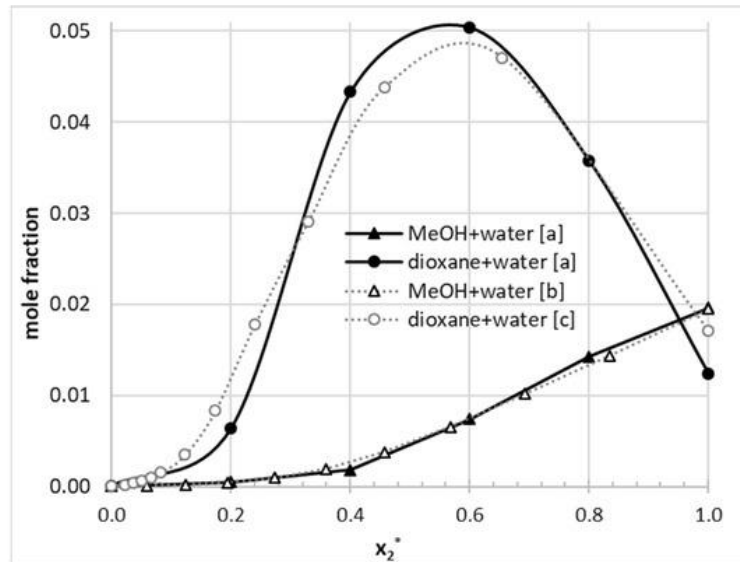


Járvása i wsp. [142]. Zbiór ten obejmował różnorodną populację polarnych, jonowych i niepolarnych związków w tym farmaceutyków. Istotnym aspektem pracy była optymalizacja modeli. Dlatego też brano pod uwagę różne stopnie złożoności równań. Rozważano również normalizację deskryptorów i ortogonalizację. Jakość uzyskanych modeli można było ocenić w oparciu o typowe dla walidacji modeli QSPR/QSAR parametry statystyczne, takie jak między innymi  $R_{adj}^2$  (skorygowany współczynnik determinacji),  $RMSE$  (pierwiastek błędu średniokwadratowego) i  $MAE$  (średni błąd bezwzględny). Ponadto aby zilustrować możliwości zaproponowanego podejścia przeprowadzono klasyfikację wybranych polimerów oraz wybranych substancji aktywnych pod względem rozpuszczalności w różnych mediach. Jak można się przekonać na podstawie przedstawionych w pracy **A4** wyników, opracowane modele pozwalają na efektywne i relatywnie dokładne opisywanie cech substancji w oparciu o przestrzeń Hansena.

2.4.2. Rozpuszczalność farmaceutyków w rozpuszczalnikach organicznych i w ich mieszaninach z wodą (A10-A15).

W najnowszych publikacjach **A10-A15** stanowiących niniejszy cykl zbadano rozpuszczalności wybranych farmaceutyków w różnych rozpuszczalnikach ze szczególnym uwzględnieniem binarnych mieszanin wodno-organiczných. W ramach eksperymentalnej części często analizowano również osady uzyskane po oddzieleniu roztworu nasyconego, które następnie poddawane były pomiarom DSC i spektroskopii IR w celu identyfikacji możliwych polimorfów i pseudopolimorfów, które mogą potencjalnie powstawać w warunkach procedury wyznaczania rozpuszczalności. Termodynamiczna charakterystyka ciała stałego ma rzecz jasna wpływ na rozpuszczalność. Niemniej jednak w żadnym ze zbadanych przypadków nie stwierdzono powstawania nowych form krystalicznych.

W dwóch pierwszych publikacjach stanowiących tę część osiągnięcia głównego (**A10, A11**) zbadano rozpuszczalność fenacetyny i nikotynamidu w wodnych mieszaninach metanolu, acetonitrylu, 1,4-dioksanu, DMSO i DMF. Przykładowe wykresy zależności rozpuszczalności fenacetyny od składu rozpuszczalnika w układach metanol-woda i 1,4-dioksan-woda przedstawiono na **Rysunku 6**.



**Rysunek 6.** Zależność rozpuszczalności fenacetyny wyrażonej jako ułamek molowy od składu rozpuszczalnika w temperaturze 25°C ( $x_2^*$  – udział składnika organicznego w mieszaninie). Symbole [a] i [b] w legendzie oznaczają wyniki pomiarów z publikacji **A10**. Dane literaturowe dotyczące rozpuszczalności w układzie metanol-woda ( $t=25^\circ\text{C}$ ) [143] oznaczono jako [b], z kolei dane dotyczące układu 1,4-dioksan-woda ( $t=24,8^\circ\text{C}$ ) [144] jako [c].

Przedstawione wyniki zestawiono z dostępnymi danymi literaturowymi. W niniejszym cyklu często oprócz nowych danych prezentowano wyniki dla wybranych układów, które były już wcześniej badane w celach porównawczych. Powyższy przykład jest interesujący, gdyż jak można wywnioskować zarówno z danych literaturowych jak i z wyników własnych pomiarów, w przypadku układu 1,4-dioksan-woda występuje znaczący efekt synergistyczny prowadzący do pojawienia się wyraźnego maksimum dla mieszaniny o składzie  $x_2=0,6$  ( $x_2$  – ułamek molowy składnika organicznego w binarnym rozpuszczalniku). Biorąc pod uwagę wszystkie publikacje poświęcone rozpuszczalności, które zostały omówione w niniejszym cyklu, podobne zachowanie (związane z występowaniem wyraźnego maksimum na wykresie rozpuszczalność vs. skład rozpuszczalnika binarnego) zaobserwowano w przypadku fenacetyny w układach acetonitryl-woda i 1,4-dioksan-woda (**A10**), nikotynamidu w układach acetonitryl-woda i DMSO-woda (**A11**), sulfametizolu w układach 1,4-dioksan-woda i acetonitryl-woda (**A12**) oraz salicylamidu w układach DMSO-woda i 4-formylomorfolina-woda (**A13**). W przypadku badań nad rozpuszczalnością sulfametizolu w wodnych mieszaninach 1,4-dioksanu podobną zależność opublikowano już wcześniej przez Delgado i wsp. [145], co pozwoliło analogicznie jak wyżej ocenić zbieżność uzyskanych wyników z danymi litera-

turowymi. Występowanie synergizmu rozpuszczalności w omawianych przypadkach jest niezwykle interesujące, gdyż woda często pełni rolę anty-rozpuszczalnika. Istnieją jednak jak widać sytuacje odwrotne, gdzie woda wspiera rozpuszczalność substancji, co doprowadza do osiągnięcia wyższych stężeń niż w przypadku czystego rozpuszczalnika organicznego. Oczywiście przyczyna takiego zachowania leży w naturze oddziaływań międzycząsteczkowych występujących w takich wieloskładnikowych układach. Im bardziej efektywna solwatacja, tym rzecz jasna wyższa rozpuszczalność.

Interesującym aspektem przedstawionym w obu publikacjach **A10** i **A11** było wykorzystanie wartości ciepła właściwych ( $C_p$ ) do modelowania rozpuszczalności. Jak wiadomo rozpuszczalność jest zależna od pojemności cieplnej substancji rozpuszczonej. Zależność tę obrazuje równanie 5 [146,147]:

$$\ln x = -\ln \gamma + \frac{\Delta H_m}{R} \left( \frac{1}{T_m} + \frac{1}{T} \right) - \frac{1}{RT} \int_{T_m}^T \Delta C_p dT + \frac{1}{R} \int_{T_m}^T \frac{\Delta C_p}{T} dT \quad (5)$$

w którym,  $x$  oznacza rozpuszczalność (wyrażoną jako ułamek molowy) w temperaturze  $T$ , parametry  $\gamma$ ,  $\Delta H_m$ ,  $T_m$  i  $\Delta C_p=f(T)$  oznaczają odpowiednio współczynnik aktywności substancji rozpuszczonej, entalpię topnienia, temperaturę topnienia oraz różnicę pomiędzy ciepłami właściwymi przechłodzonej cieczy i ciała stałego. Powyższy wzór łączy w sobie charakterystykę roztworu nasyconego wyrażoną przez  $\gamma$  oraz termodynamiczną charakterystykę ciała stałego opisywaną przez parametry  $\Delta H_m$ ,  $T_m$  i  $\Delta C_p$ . Składowa opisująca ciało stałe wiąże się z pojęciem idealnej rozpuszczalności ( $x^{id}$ ), którą można zdefiniować jako maksymalną ilość substancji rozpuszczonej w idealnym rozpuszczalniku, a więc w medium charakteryzującym się jednostkową wartością współczynnika aktywności ( $\gamma=1 \Rightarrow -\ln \gamma=0$ ) [148]. Wartości  $\Delta H_m$ ,  $T_m$  są łatwo dostępne dla wielu związków lub mogą być wyznaczone na podstawie prostej analizy piku topnienia na termogramie DSC. Z kolei, precyzyjne wyznaczanie  $\Delta C_p$  wymaga zastosowania bardziej zaawansowanych technik termodynamicznych. Oprócz tego, samo zagadnienie w jaki sposób uwzględnić  $\Delta C_p$  nie jest jednoznaczne. W literaturze można spotkać różne podejścia do tej kwestii [147,149–153]. Generalnie stosuje się cztery różne sposoby traktowania  $\Delta C_p$  w modelowaniu  $x^{id}$ : (I) wykorzystanie zależności temperatury  $C_p$  dla ciała stałego i cieczy, (II) zastosowanie wartości wyznaczonej w punkcie topnienia, (III) zastosowanie entropii topnienia obliczanej na podstawie efektu cieplnego topnienia, (IV)

ignorowanie tego parametru. Wymienione podejścia można wyrazić za pomocą poniższych wzorów.

$$\Delta C_p = q + r(T_m - T) \quad (6)$$

$$\Delta C_p \approx \Delta C_p^m = q \quad (7)$$

$$\Delta C_p \approx \frac{\Delta H_T(T = T_m)}{T_m} = \Delta S^m \quad (8)$$

$$\Delta C_p = 0 \quad (9)$$

Parametry  $q$  i  $r$  pojawiające się w równaniach 6 i 7 można wyznaczyć eksperymentalnie, co stanowiło istotną część badań omówionych w pracach **A10** i **A11**. Dzięki uzyskanemu dofinansowaniu w ramach programu „Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza” (konkurs Debiuty)<sup>6</sup> było możliwe rozbudowanie aparatu DSC tak aby przeprowadzać pomiary modulowane (metoda TMDSC, *ang. temperature-modulated differential scanning calorimetry*). W celu wyznaczenia zależności  $C_p$  od temperatury dla zakresu obejmującego ciało stałe i ciecz zastosowano interesującą metodę opisaną w pracach Rasmusona i wsp. [98,154–157]. Wykorzystuje ona pomiary DSC dla ciała stałego, a następnie dla przechłodzonej cieczy. Przykładową zależność  $C_p$  oraz  $\Delta C_p$  od temperatury wyznaczoną dla nikotynamidu przedstawiono na **Rysunku 7**. Istotnym termodynamicznym aspektem poruszonym w publikacji **A10** i **A11**, powiązany z parametrem  $\Delta C_p$  była analiza wpływów entropowych i entalpowych na wartość energii swobodnej topnienia. Opierając się na termodynamicznym prawie Kirchhoffa, entalpię ( $\Delta H^{fus}$ ) i entropię topnienia ( $\Delta S^{fus}$ ) można przedstawić następująco:

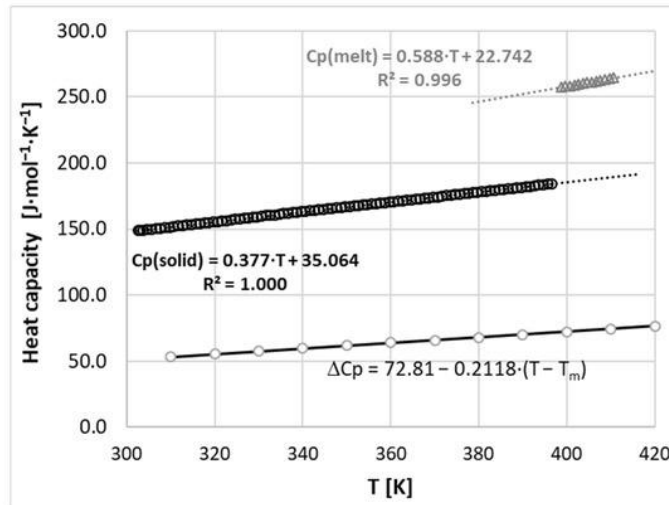
$$\Delta H^{fus} = \Delta H^{fus}(T_m) + \int_{T_m}^T \Delta C_p dT \quad (10)$$

$$\Delta S^{fus} = \frac{\Delta H^{fus}(T_m)}{T_m} + \int_{T_m}^T \frac{\Delta C_p}{T} dT \quad (11)$$

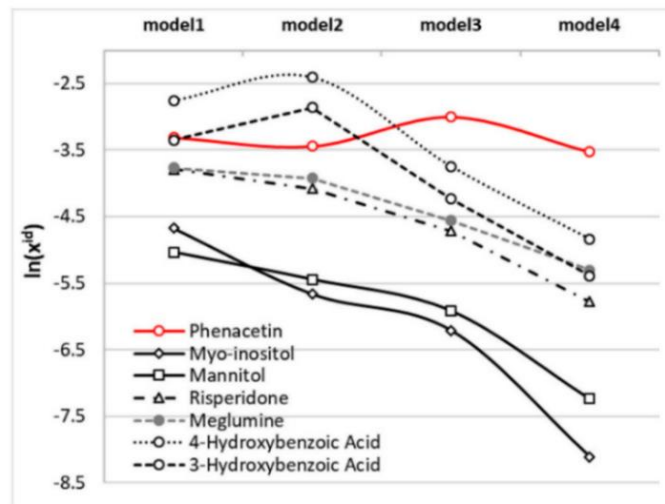
Zarówno w przypadku fenacetyny omówionej w pracy **A10** jak i nikotynamidu omówionego w pracy **A11** zauważyć można większy udział czynnika entalpowego niż entropowego. Różnica jest szczególnie duża w przypadku relatywnie niskich temperatur odległych od punktu topnienia.

<sup>6</sup> Informację o wszystkich uzyskanych dofinansowaniach można znaleźć w podrozdziale „4.3. Pozyskiwanie funduszy na działalność badawczą” str. 52-53. Kopie dokumentów potwierdzających uzyskanie dofinansowania przedstawiono w Załączniku 4.

W publikacji **A10** przeanalizowano również procentowy udział czynnika entalpowego bądź entropowego w zależności od tego jak definiowana jest różnica ciepła właściwych (równania 6-9). Jak się okazało uzyskane wyniki różniły się nieznacznie. Do podobnych wniosków można było z resztą dojść również analizując wartości  $x^{id}$ . Warto zauważyć, że fenacetyna jest dosyć unikalnym przypadkiem, o czym można się przekonać zestawiając wartości  $x^{id}$  obliczone dla niej z wartościami wyznaczonymi dla innych związków na podstawie danych literaturowych (**Rysunek 8**).

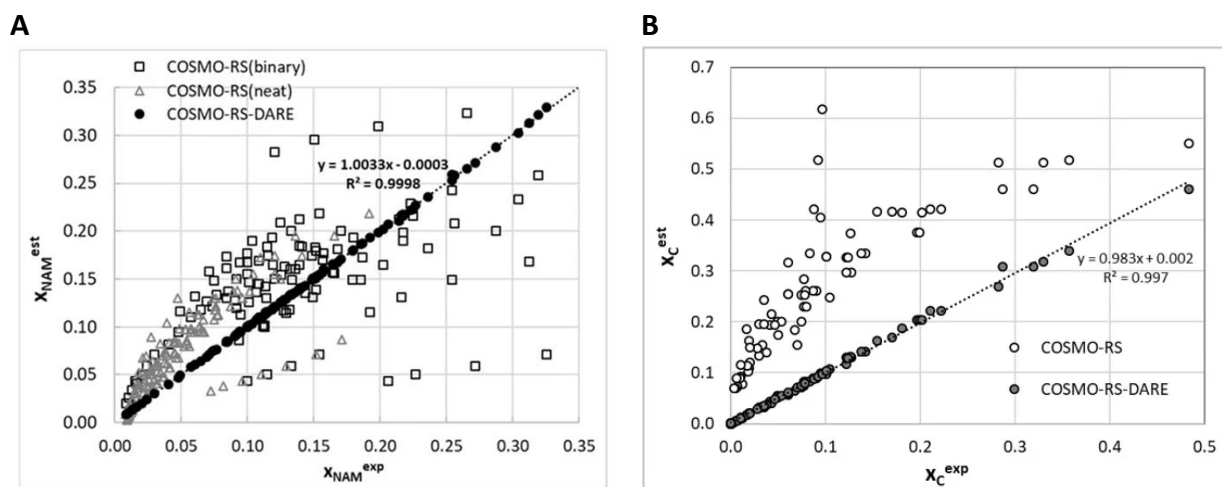


**Rysunek 7.** Zależność ciepła właściwego niktynamidu od temperatury (rysunek z publikacji **A11**).



**Rysunek 8.** Zestawienie wartości idealnej rozpuszczalności ( $x^{id}$ ) wyznaczonej dla fenacetyny (czerwony kolor) i dla wybranych przykładów z literatury (mio-inozytol i mannitol [158], rysperydon [159], meglumina [160], kwasy 3- i 4-hydroksybenzoesowe [154]). Modele 1, 2, 3 i 4 odpowiadają kolejno różnym sposobom uwzględniania parametru  $\Delta C_p$  (wzory 6-9). Rysunek pochodzi z publikacji **A10**.

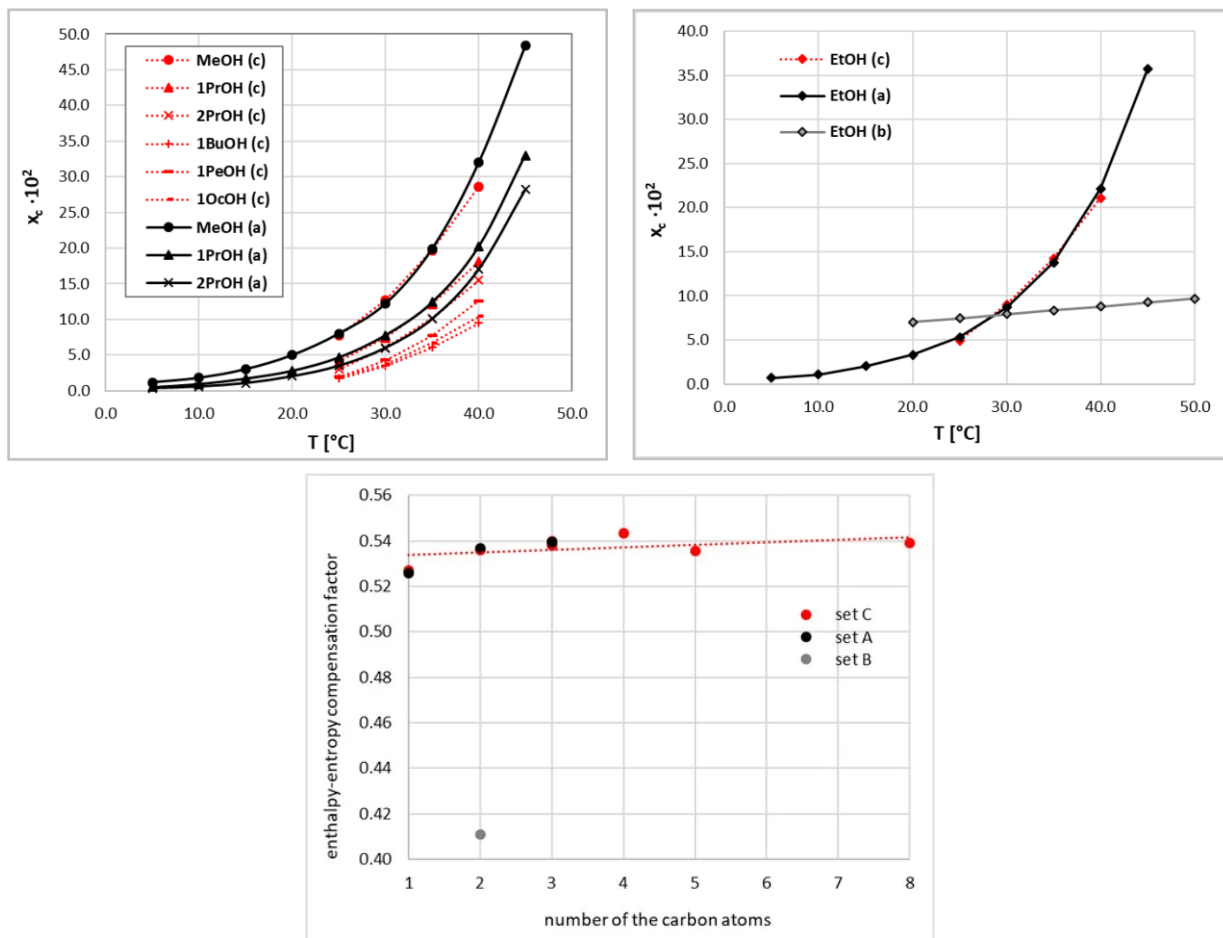
W kontekście przedstawionych w niniejszym cyklu badań nad rozpuszczalnością i ich interpretacją interesującym i niezwykle obiecującym podejściem okazał się model COSMO-RS-DARE (*ang. conductor-like screening model for realistic solvation–dimerization, aggregation, and reaction extension*) [161], który został zastosowany w publikacjach **A11** i **A14**. Metoda ta opiera się na wyznaczeniu entalpii swobodnej tworzenia klastrów molekularnych które mogą występować w danym roztworze. Dużo wyższą dokładność COSMO-RS-DARE w porównaniu z podstawową metodą COSMO-RS obrazuje **Rysunek 9**.



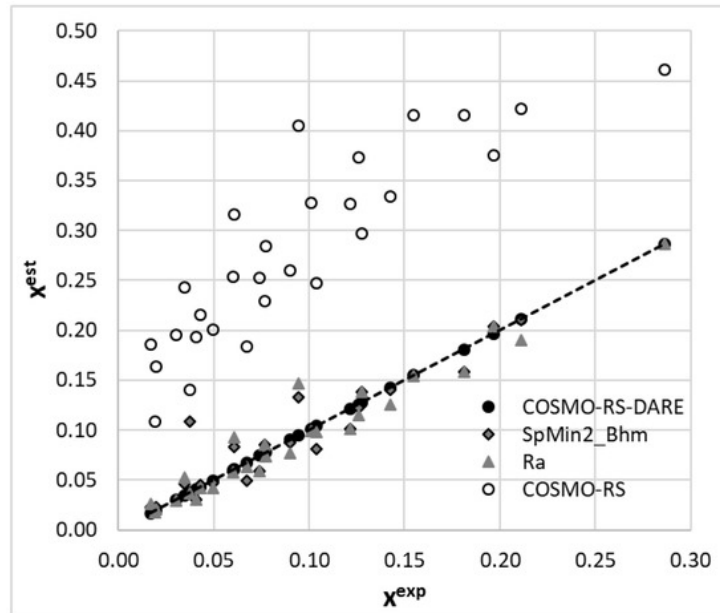
**Rysunek 9.** Porównanie wyników predykcji rozpuszczalności niktynamidu (**A**, publikacja **A11**) i kumaryny (**B**, publikacja **A14**) w różnych temperaturach przeprowadzonej wykorzystując standardową metodą COSMO-RS i metodę COSMO-RS-DARE.

Bezpośrednim powodem zajęcia się kumaryną w publikacji **A14** były pewne nieścisłości dotyczące wartości rozpuszczalności tego związku w etanolu. W literaturze dostępne były dwa zestawy danych oznaczone w pracy **A14** jako **A** [162,163] i **B** [164]. Przeprowadzone nowe pomiary rozpuszczalności dla wybranych alifatycznych alkoholi (zestaw **C**) oraz analiza trendu liniowego udziałów entalpowych energii swobodnej Gibbsa oddziaływań międzycząsteczkowych ( $G^{int}$ ) wyznaczonych metodą COSMO-RS-DARE wyraźnie wskazały prawdopodobnie błędny trend temperaturowy danych z zestawu **B** (**Rysunek 10**). Godnym uwagi jest fakt, że parametr  $G^{int}$  okazał się być dobrze skorelowany z jednym z deskryptorów 2D ( $SpMin2\_Bhm$ ) oraz z dwoma parametrami Hansena ( $\delta_p$  i  $\delta_{HB}$ ) i wartością odległości Hansena  $R_G$ . Występowanie zależności liniowej pomiędzy termodynamiczną miarą zdolności do tworzenia klastrów molekularnych a parametrami Hansena jest szczególnie interesujące ze względu na powszechne wykorzystanie ich w badaniach nad roz-

puszczalnością. Co istotne, jak można zaobserwować na **Rysunku 11** zaproponowane parametry mogą być z powodzeniem użyte do modelowania rozpuszczalności kumaryny w alkoholach alifatycznych, chociaż dopasowanie do danych eksperymentalnych jest jednak nieznacznie gorsze niż w przypadku modelu COSMO-RS-DARE. Chociaż dokładność jest niższa, jak już wielokrotnie podkreślano, możliwość modelowania właściwości fizykochemicznych w oparciu o cechy pojedynczych składników takie jak parametry Hansena i deskryptory molekularne 2D jest niezwykle efektywne, gdyż nie wymaga optymalizacji geometrii. Z drugiej jednak strony, metoda COSMO-RS jest bardzo uniwersalnym narzędziem umożliwiającym nie tylko modelowanie rozpuszczalności, ale wyznaczanie innych właściwości o czym można się przekonać również na podstawie przedstawionych w niniejszym cyklu publikacji.



**Rysunek 10.** Zestawienie temperaturowych trendów rozpuszczalności kumaryny ( $x_c$ ) w różnych alkoholach alifatycznych oraz analiza udziałów entalpowych energii swobodnej Gibbsa oddziaływań międzycząsteczkowych ( $G^{int}$ ) wyznaczonych metodą COSMO-RS-DARE (publikacja **A14**).



**Rysunek 11.** Porównanie wyników predykcji rozpuszczalności kumaryny w alkoholach przeprowadzonej metodą COSMO-RS, COSMO-RS-DARE oraz z użyciem  $G^{int}$  obliczanego z wykorzystaniem deskryptora  $SpMin2\_Bhm$  i odległości Hansena ( $R_a$ ). Rysunek pochodzi z publikacji **A14**.

Istotnym aspektem przedstawionym w niniejszym cyklu publikacji było poszukiwanie efektywnych i możliwie przyjaznych środowisku rozpuszczalników. Rozpuszczalność jest istotną właściwością określającą zakres zastosowania danego medium. Wydaje się więc, że nie może być ona pomijanym parametrem w tak zwanym skryningu „zielonych” rozpuszczalników. Rozpatrywanymi w ramach tej części badań substancjami były sulfametizol (**A12**), benzamid, salicylamid i etenzamid (**A13**) oraz acetaminofenon i fenacetyna (**A15**).

Jak już wspomniano we wprowadzeniu, rozpuszczalnik odgrywa istotną rolę na etapie badań nad API i na różnych etapach produkcji leku. Warto zauważyć, że istnieje wiele opracowań przedstawiających kryteria którymi powinien charakteryzować się tak zwany „zielony”, a więc przyjazny środowisku rozpuszczalnik [14,15,165–169]. W praktyce często jednak nie stosuje się zero-jedynkowego podziału na rozpuszczalniki „zielone” i tak zwane „tradycyjne”, tylko stawianym celem jest zastępowanie problematycznego rozpuszczalnika związkiem mniej szkodliwym [170,171]. Interesującym rozwiązaniem w kontekście poszukiwania „zielonych” substancji jest wykorzystany w pracach **A12**, **A13** i **A15** program PARIS III [172–176] aprobowany przez uznaną instytucję jaką jest Agencja Ochrony Środowiska EPA (*ang. U.S. Environmental Protection Agency*). Program PARIS III jest efektywnym narzędziem umożliwiającym wybór optymalnych rozpuszczal-



ników na podstawie analizy parametru nazywanego indeksem środowiskowym, EI (*ang. Environmental Index*), który uwzględnia takie czynniki jak przewidywana toksyczność dla ludzi w wyniku spożycia i wdychania oparów, toksyczność dla organizmów lądowych i wodnych, wpływ na globalne ocieplenie, warstwę ozonową, potencjał utleniania fotochemicznego oraz wpływ na generowanie kwaśnych deszczy. Dzięki zastosowaniu programu PARIS III udało się wyłonić wiele interesujących związków, które przeanalizowano pod względem zdolności do rozpuszczania wybranych farmaceutyków. Co istotne program PARIS III umożliwia również przeprowadzanie obliczeń dla rozpuszczalników wieloskładnikowych. Ma to istotne znaczenie w kontekście mieszanin wodno-organicznych, którym poświęcona była znaczna część badań omówionych w niniejszym cyklu publikacji.

W pracy **A13** wykorzystano standardową metodę COSMO-RS, która pomimo występowania pewnych odchyłeń dla niektórych przypadków, charakteryzuje się dostatecznie dobrą jakością do celów skryningowych. Z kolei, w przypadku publikacji **A12** i **A15** COSMO-RS była wykorzystana do obliczania deskryptorów które następnie stosowane były na etapie modelowania. Deskryptorami tymi były parametry charakteryzujące zdolności do tworzenia określonych oddziaływań międzycząsteczkowych wyznaczone w oparciu o informację pozyskaną z wykresów potencjałów sigma (*ang.  $\sigma$ -potential profile*). Wykresy te obrazują dystrybucję gęstości ładunku w cząsteczce i można w nich wyróżnić regiony odpowiedzialne za poszczególne typy oddziaływań. Modele wykorzystujące informacje pozyskiwane z profili sigma oraz metodykę sieci neuronowych okazały się dobrze odtwarzać dane eksperymentalne, co wskazuje na użyteczność tego podejścia w kontekście przeprowadzania predykcji umożliwiających selekcję potencjalnie efektywnych rozpuszczalników.

## *2.5. Podsumowanie cyklu publikacji, dalsze perspektywy i plany badawcze*

Wspólną cechą determinującą właściwości roztworów i innych rodzajów mieszanin w tym wieloskładnikowych substancji krystalicznych są oddziaływania międzycząsteczkowe. Oczywistym jest to, że trwałość takich oddziaływań jest ściśle powiązana z cechami strukturalnymi cząsteczek pomiędzy którymi one występują, co jest podstawą do formułowania modeli teoretycznych opisujących dane empiryczne związane z rozpatrywanymi w omówionym cyklu zagadnieniami. Przedstawione w niniejszym opracowaniu wyniki uzyskane zostały z wykorzystaniem metod eks-

perymentalnych oraz technik *in silico*. Część doświadczalna obejmowała pomiary fizykochemiczne z użyciem różnych metod instrumentalnych (DSC, PXRD spektroskopia IR i UV-VIS). W ramach teoretycznej części zinterpretowano wyniki eksperymentalne w oparciu o zaawansowane metody kwantowo-chemiczne, modelowanie termodynamiczne wykorzystujące znane równania takie jak modele Buchowskiego-Książszczaka i Jouyban-Acree oraz metody oparte na deskrytorach 1D i 2D. Ostatnie podejście charakteryzujące się dużą efektywnością zastosowane zostało w przypadku badań nad kompleksami molekularnymi i stałymi mieszaninami binarnymi API. Chciałbym w tym miejscu zauważyć, że zastosowanie deskrytorów 1D i 2D w połączeniu z metodami nieliniowymi takimi jak MARSplines czy sieci neuronowe jest interesującym podejściem któremu poświęciłem również niektóre omówione w kolejnych rozdziałach publikacje niewchodzące w skład osiągnięcia głównego. W ogólności opracowywanie „skryningowych” metod opartych na deskrytorach, które można szybko wyznaczyć jest szczególnie istotne z praktycznego punktu widzenia ze względu na efektywność takiego rozwiązania, gdyż można analizować tysiące związków w krótkim czasie. Uzyskanie informacji o prognozowanej tendencji do tworzenia ko-kryształu lub jej braku umożliwia ograniczenie eksperymentu do najbardziej prawdopodobnych przypadków. Przedstawione wyniki predykcji dla szerokiej populacji związków stanowią więc interesujący punkt wyjścia dla dalszych badań. W niniejszym opracowaniu przytoczono z resztą publikacje które potwierdzały eksperymentalnie niektóre przewidywania modelu opracowanego do skryningu ko-kryształów kwasów fenolowych (**A3**). Pozostaje jednak jeszcze wiele niezbadanych układów, które są godne uwagi. Opracowywanie narzędzi teoretycznych do przewidywania możliwości tworzenia ko-kryształu nie było w momencie opublikowania moich prac tak bardzo eksplorowanym obszarem jak obecnie. W ostatnich latach widać jednak pewien wzrost zainteresowania wirtualnym skryningiem ko-kryształów, o czym świadczą również dość liczne publikacje innych autorów [177–192], które odnoszą się do moich badań.

Istotną właściwością która łączyła omówione w osiągnięciu głównym zagadnienia była rozpuszczalność. W przypadku najnowszych badań, dotyczących tej tematyki wykorzystano przede wszystkim zaawansowane obliczeniowo metody, które pomimo mniejszej efektywności niż podejście oparte na deskrytorach 1D i 2D, mają jednak również istotne zalety. Korzystną stroną metod kwantowo-chemicznych jest wgląd w strukturę oddziaływań międzycząsteczko-

wych i możliwość analizowania parametrów charakteryzujących się relatywnie prostą interpretacją. Szczególnie interesująca okazała się metoda COSMO-RS-DARE zastosowana w publikacjach **A11** i **A14**. W przypadku ostatniej z wymienionych prac udało się wykorzystać modelowanie rozpuszczalności do weryfikacji poprawności wcześniej opublikowanych zestawów danych, co jest interesującym nieczęsto pojawiającym się zastosowaniem metod *in silico*. Co istotne, metoda COSMO-RS-DARE odznacza się bardzo wysoką dokładnością w porównaniu do zwykłej metody COSMO-RS. Oczywiście lepsze zdolności predykcyjne bardziej zaawansowanego podejścia uwzględniającego w sposób bardziej adekwatny oddziaływania międzycząsteczkowe nie są niespodzianką. Z drugiej jednak strony, warto zwrócić uwagę również na satysfakcjonujące rezultaty uzyskiwane z zastosowaniem zwykłej metody COSMO-RS w przypadku modelowania rozpuszczalności amidów aromatycznych w rozpuszczalnikach wodno-organicznych, co zostało omówione w pracy **A13**. Oprócz domyślnych metod modelowania właściwości fizykochemicznych opartych na statystyczno-termodynamicznym formalizmie, parametry COSMO-RS mogą być traktowane jako deskryptory molekularne, jak to miało miejsce w przypadku publikacji **A12** i **A15**. Wydaje się, że to podejście jak i wcześniej omówiona metoda COSMO-RS-DARE są najbardziej obiecujące i zasługują w związku z tym na wykorzystanie w przyszłych badaniach nad rozpuszczalnością API. Chociaż metody oparte na podejściu kwantowo-chemicznym okazały się bardzo użyteczne, warto zwrócić uwagę na dość słabe możliwości COSMO-RS w przypadku modelowania diagramów fazowych (prace **A8**, **A9**). Również zastosowanie analizy  $H_{mix}$  do przewidywania zdolności do tworzenia kompleksów molekularnych w fazie stałej może w pewnych sytuacjach być zawodne, o czym świadczy wirtualny skryning przeprowadzony dla binarnych dyspersji kurkuminy (**A5**). Z drugiej jednak strony, analiza  $H_{mix}$  okazała się przydatna w przypadku ko-kryształów kofeiny i teofiliny (**A1**).

W kontekście badań nad rozpuszczalnością ważnym aspektem był skryning tak zwanych „zielonych” rozpuszczalników (**A12**, **A13** i **A15**). W tej części cyklu istotne więc było nie tylko znalezienie cieczy które będą miały zdolność do rozpuszczania maksymalnej ilości leku, co sprawia, że w takich mediach można uzyskać szerokie spektrum stężeń, ale również ważny był potencjalny wpływ tych substancji na ludzi i środowisko naturalne. Kwestie wpływu produkcji leków na środowisko są z resztą moim dodatkowym obszarem zainteresowań któremu poświęciłem pewną

część badań omówionych w następnym rozdziale. Przy wyborze dowolnej substancji stosowanej na etapie badań lub produkcji leków, nie można pominąć istotnych aspektów związanych z jej oddziaływaniem na organizmy żywe. O ograniczeniu szkodliwego wpływu rozpuszczalników w przemyśle farmaceutycznym mówiła już wprost dyrektywa europejska z 1999 roku „w sprawie ograniczenia emisji lotnych związków organicznych spowodowanej użyciem organicznych rozpuszczalników podczas niektórych czynności i w niektórych urządzeniach” (1999/13/WE). Ten zbiór regulacji zastąpiony został następnie przez obowiązującą obecnie dyrektywę 2010/75/UE „w sprawie emisji przemysłowych (zintegrowane zapobieganie zanieczyszczeniom i ich kontrola)”, która również odnosi się do racjonalnego wykorzystywania rozpuszczalników w przemyśle farmaceutycznym. Bez wątplenia projektowanie zrównoważonych technologii produkcji leków oraz opracowywanie „zielonych” technik badawczych w farmacji jest obecnie ważnym wymogiem związanym również ściśle z kwestiami zdrowia. W publikacjach poświęconych poszukiwaniu efektywnych i możliwie mało oddziałujących na środowisko i ludzi rozpuszczalników zaproponowano strategię skryningu oparte na opracowanych modelach rozpuszczalności oraz uznanym narzędziu do wyboru zielonych rozpuszczalników PARIS III. Chociaż istnieją prace poświęcone selekcji bezpiecznych dla ludzi i środowiska rozpuszczalników w kontekście różnych dziedzin w tym zastosowań farmaceutycznych [14,15,165–169], aspekt rozpuszczalności był w nich uwzględniany zazwyczaj bardzo pobieżnie. Wydaje się jednak, że szczegółowa informacja o rozpuszczalności nie powinna być pomijana w tego typu analizach, gdyż jest ona właściwością limitującą zastosowania określonego rozpuszczalnika w odniesieniu do danej substancji.

Oczywiście rozpuszczalność jest bardzo obszernym zagadnieniem wartym dalszego eksplorowania. Z interesujących kierunków, które wychodzą już poza zakres omówionego osiągnięcia głównego są badania nad naturalnymi głębokimi eutektykami (NADES, *ang. natural deep eutectic solvent*), którymi zacząłem się zajmować w ostatnich latach<sup>7</sup> i co planuję kontynuować. W ramach mojej dodatkowej działalności zainteresowałem się również biopolimerami które są rozpuszczalne w wodzie takie jak kwas hialuronowy i chitozan, co zostało omówione w następnym roz-

---

<sup>7</sup> Publikacje, które ukazały się po uzyskaniu stopnia doktora i które nie wchodzą w skład głównego osiągnięcia przedstawiono w podrozdziałach „3.1. Współpraca z krajowymi i zagranicznymi ośrodkami badawczymi” (str. 44-49) i „5.1. Dorobek zrealizowany po uzyskaniu doktoratu niewchodzący w skład wcześniej omówionych osiągnięć” (str. 53-55)

dziale. Aktualnie badania prowadzone na tym polu związane są z innym obszarem niż rozpuszczalność, chociaż również powiązanych z wzajemnym powinowactwem substancji, solwatacją i oddziaływaniami międzycząsteczkowymi. Natomiast interesującym wydaje się w przyszłości modelowanie solubilizacji farmaceutyków w roztworach zawierających tego typu makromolekuły.

Oprócz omówionych w cyklu badań związanych z szeroko rozumianą rozpuszczalnością, mieszalnością i wzajemnym powinowactwem substancji w fazie stałej i ciekłej zajmuję się również jak wspomniałem wcześniej innymi zagadnieniami. Staram się w ramach tej działalności aktywnie współpracować z wieloma instytucjami wykorzystując zdobyte umiejętności i doświadczenie z zakresu modelowania właściwości fizykochemicznych i metod *in silico*. Osiągnięcia te omówione zostały w kolejnych częściach niniejszego opracowania.

### **3. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury w szczególności zagranicznej**

#### ***3.1. Współpraca z krajowymi i zagranicznymi ośrodkami badawczymi***

W przypadku omówionego wcześniej osiągnięcia głównego, część badań eksperymentalnych związana z binarnymi dyspersjami stałymi realizowana była na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Politechniki Bydgoskiej (wówczas Uniwersytecie Technologiczno-Przyrodniczym im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich). Ponadto zanim zostałem zatrudniony w mojej obecnej instytucji prowadziłem badania na tamtej uczelni w ramach studiów doktoranckich<sup>8</sup>. Owocem tej współpracy były dwie publikacje z afiliacją Uniwersytetu Technologiczno-Przyrodniczego oznaczone w dalszej części tego opracowania jako **D1** i **D2**<sup>9</sup>. Pomimo zmiany zatrudnienia i głównego obszaru moich badań, kontynuuję współpracę z tym ośrodkiem. Prowadzenie badań na Uniwersytecie Technologiczno-Przyrodniczym było moją pierwszą aktywnością naukową, która trwała mniej więcej od października 2010 roku (rozpoczęcie działalności w ramach studiów doktoranckich) do grudnia 2011 roku (zatrudnienie na stanowisku asystenta w mojej

---

<sup>8</sup>Informację o zatrudnieniu można znaleźć w podrozdziale [„1.3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych”](#) str. 2-3.

<sup>9</sup>Spis dorobku przed uzyskaniem stopnia doktora (publikacje **D1-D13**) przedstawiony został w podrozdziale [„5.2. Dorobek publikacyjny i konferencyjny przed uzyskaniem doktoratu”](#), str. 56-57. Kopie artykułów opublikowanych z moją poprzednią afiliacją umieszczono w **Załączniku 4**.

obecnej jednostce). Chciałbym podkreślić, że w tym okresie zapoznałem się z metodami kwantowo-chemicznymi, co było istotne dla mojego dalszego rozwoju naukowego. Wykorzystałem te umiejętności po raz pierwszy w publikacji **D2**, wysłanej do redakcji czasopisma *Chemical Papers* jeszcze zanim zostałem zatrudniony na UMK. Przed zrealizowaniem badań do tego artykułu uzyskałem grant obliczeniowy w Gdańsku, co uwzględniłem w sekcji „*Acknowledgments*” publikacji **D2**. W ramach tego grantu prowadzone były również inne badania, które powstały gdy byłem już zatrudniony w mojej obecnej instytucji (publikacje **D6** i **D10**<sup>10</sup> oraz artykuł **B1** przedstawiony w dalszej części tego podrozdziału). Ta działalność współrealizowana była z zespołem prof. dr hab. Jerzego Gacy. Do dorobku uzyskanego przed doktoratem w ramach współpracy z ówczesnym Uniwersytetem Technologiczno-Przyrodniczym zaliczyć można również publikacje **D7**, **D8**, **D9**, **D11**, **D12** i **D13**, które dotyczyły jednak zupełnie innych zagadnień niż wcześniej wymienione prace.

Łączenie metod teoretycznych z eksperymentem, interdyscyplinarność oraz angażowanie się we współpracę z innymi ośrodkami badawczymi stały się ważnymi elementami mojej działalności realizowanej również w ostatnich latach. Oprócz wymienionej wcześniej **Politechniki Bydgoskiej**, pozostałe ośrodki (włączając instytucje zagraniczne) z którymi miałem okazję brać udział we wspólnych przedsięwzięciach badawczych po uzyskaniu doktoratu to: **Uniwersytet Śląski w Katowicach**, **KTH Royal Institute of Technology** (Sztokholm, Szwecja), **RISE Research Institutes of Sweden** (Sztokholm, Szwecja) i **Helmholtz-Zentrum Hereon: Institute for metallic Biomaterials** (Geesthacht, Niemcy). W ramach tej współpracy z ostatnich lat powstało dziesięć prac obejmujących siedem publikacji wydanych w czasopismach zagranicznych, dwa materiały zjazdowe z konferencji o zasięgu międzynarodowym oraz rozdział w monografii wydanej przez wydawnictwo Elsevier. Zestawienie tego dorobku przedstawiono niżej:

**B1.** Waldemar Studziński, Alicja Gackowska, **Maciej Przybyłek\***, Jerzy Gaca, Studies on the formation of formaldehyde during 2-ethylhexyl 4-(dimethylamino)benzoate demethylation in the presence of reactive oxygen and chlorine species, *Environ. Sci.*

---

<sup>10</sup> Spis dorobku przed uzyskaniem stopnia doktora (publikacje **D1-D13**) przedstawiony został w podrozdziale [„5.2. Dorobek publikacyjny i konferencyjny przed uzyskaniem doktoratu”](#), str. 56-57.

- Pollut. Res. 24 (2017) 8049–8061. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8477-8>. IF<sub>2017</sub>: 2,800, Punktacja MEiN: 30.
- B2. Maciej Przybyłek\***, Waldemar Studziński, Alicja Gackowska, Jerzy Gaca, The use of fast molecular descriptors and artificial neural networks approach in organochlorine compounds electron ionization mass spectra classification, Environ. Sci. Pollut. Res. 26 (2019) 28188–28201. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-05968-4>. IF<sub>2019</sub>: 3,056, Punktacja MEiN: 100.
- B3. Piotr Bełdowski\***, **Maciej Przybyłek**, Przemysław Raczyński, Andra Dédinaité, Krzysztof Górny, Florian Wieland, Zbigniew Dendzik, Alina Sionkowska, Per M. Claesson, Albumin–hyaluronan interactions: Influence of ionic composition probed by molecular dynamics, Int. J. Mol. Sci. 22 (2021) 12360. <https://doi.org/10.3390/ijms222212360>. IF<sub>2021</sub>: 6,208, Punktacja MEiN: 140.
- B4. Piotr Bełdowski\***, **Maciej Przybyłek**, Alina Sionkowska, Piotr Cysewski, Magdalena Gadomska, Katarzyna Musiał, Adam Gadomski, Effect of Chitosan Deacetylation on Its Affinity to Type III Collagen: A Molecular Dynamics Study, Materials (Basel). 15 (2022) 463. <https://doi.org/10.3390/ma15020463>. IF<sub>2021</sub>: 3,748, Punktacja MEiN: 140.
- B5. Piotr Bełdowski\***, **Maciej Przybyłek**, Alina Sionkowska, Piotr Cysewski, The structural and energetical consequences of chitosan deacetylation degree on its affinity to collagen, The International Conference Simulations of Functional Materials (SFM'2022), Poznań.
- B6. Piotr Bełdowski\***, **Maciej Przybyłek**, Natalia Kruszewska, Alina Sionkowska, Piotr Cysewski, The structural and energetical consequences of proline hydroxylation on collagen-chitosan/hyaluronan affinity, N.I.C.E. Conference on Bio-inspiration & Biobased Materials, International Rendez-Vous for mobility, innovation, biomimicry connection, Nicea, Francja (2022).
- B7. Piotr Bełdowski\***, **Maciej Przybyłek**, Damian Bełdowski, Andra Dédinaité, Alina Sionkowska, Piotr Cysewski, Per M. Claesson, Collagen type II–hyaluronan interactions – the effect of proline hydroxylation: a molecular dynamics study, J. Mater. Chem. B. 10 (2022) 9713–9723. <https://doi.org/10.1039/D2TB01550A>, IF<sub>2021</sub>: 7,571, Punktacja MEiN: 140.

- B8. Maciej Przybyłek\***, Piotr Bełdowski, Florian Wieland, Piotr Cysewski, Alina Sionkowska\*, Collagen Type II—Chitosan Interactions as Dependent on Hydroxylation and Acetylation Inferred from Molecular Dynamics Simulations, *Molecules* 28 (2023) 154.  
<https://doi.org/10.3390/molecules28010154>, IF<sub>2021</sub>: 4,927, Punktacja MEiN: 140.
- B9.** Waldemar Studziński, **Maciej Przybyłek\***, Alicja Gackowska, Application of gas chromatographic data and 2D molecular descriptors for accurate global mobility potential prediction, *Environ. Pollut.* 317 (2023) 120816.  
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120816>, IF<sub>2021</sub>: 9,988, Punktacja MEiN: 100.
- B10.** Waldemar Studziński, **Maciej Przybyłek**. 2023. Treatment Innovation Using solar/UV w książce „The Treatment of Pharmaceutical Wastewater: Innovative Technologies and the Adaptation of Treatment Systems”, pod redakcją Afzal Husain Khan, Nadeem A. Khan, Mu. Naushad, i Hamidi Abdul Aziz, Amsterdam, Oxford, Cambridge, Elsevier, 179–216. ISBN 978-0-323-99160-5, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99160-5.00005-9>, Punktacja MEiN: 20.

Wymienione prace **B1-B10** składają się na dwa różne obszary badań które stanowią moje dodatkowe osiągnięcia po uzyskaniu stopnia doktora. Chciałbym, po krótko omówić najważniejsze aspekty związane z nimi.

Publikacje **B1**, **B2**, **B9** i **B10** dotyczą w ogólności różnych kwestii związanych z identyfikacją, badaniami nad degradacją i fotodegradacją oraz mobilnością w środowisku związków które klasyfikuje się jako PPCPs (*ang. pharmaceuticals and personal care products*) oraz tak zwanych nowych zanieczyszczeń (*ang. Emerging Pollutants, EP*). Warto zauważyć, że produkty przemysłu farmaceutycznego i kosmetycznego oraz ich pochodne są obecnie bardzo często eksplorowanym obszarem badań związanym z tak zwanym zagadnieniem zdrowia środowiskowego [193–195]. W wymienionym dorobku poruszane były kwestie takie jak powstawanie szkodliwych dla zdrowia substancji, między innymi formaldehydu i związków chloroorganicznych. Chociaż ten obszar wydaje się dosyć odległy od moich głównych zainteresowań, zająłem się nim właśnie dzięki doświadczeniu jakie mam w badaniach opartych na modelowaniu molekularnym, sieciach neuronowych i przewidywaniu właściwości fizykochemicznych z wykorzystaniem deskryptorów molekularnych. Na szczególną uwagę w tym kontekście zasługuje najnowsza praca **B9** opublikowana w czasopi-



śmie *Environmental Pollution* o wysokim wskaźniku IF=9,988. Mój znaczący wkład w powstanie tego artykułu obejmujący między innymi koncepcję badań opisany został w sekcji „*Credit author statement*”<sup>11</sup>. Ponadto, pełniłem w nim rolę autora korespondencyjnego, podobnie z resztą jak w pracach **B1** i **B2**.

Kolejnym obszarem moich zainteresowań, są badania nad biomakromolekułami i biomateriałami (**B3-B8**) w kontekście opisu oddziaływań międzycząsteczkowych z ich udziałem. W ramach tego projektu miałem okazję współpracować z prof. Perem M. Claessonem<sup>12</sup> i prof. Andrą Dédinaité<sup>13</sup> ze Szwecji (publikacje **B3** i **B7**), którzy są wiodącymi autorami w dziedzinie zjawisk powierzchniowych również z udziałem biopolimerów. Celem badań realizowanych w ramach tego obszaru moich zainteresowań było opisanie oddziaływań występujących w cieczy synowialnej, chrząstce stawowej oraz pomiędzy biomateriałami wykorzystywanymi do regeneracji stawów. Warto zauważyć, że choroby stawów, są obecnie narastającym problemem który dotyka coraz więcej osób [196]. Biopolimery szczególnie z grupy glikozaminoglikanów i ich analogów mają szerokie zastosowanie w leczeniu chorób stawów, regenerowaniu tkanek oraz w kosmetologii [197–199]. Przykładowo, hialuronian sodu jest zarejestrowaną substancją leczniczą (*Natrii hyaluronas*, kod ATC: M09AX01) podawaną w formie zastrzyków dostawowych w celu ich wiskosuplementacji [200,201]. Interesującym zamiennikiem, który rozważany jest w terapii chorób stawów i który również był badany w kontekście oddziaływań międzycząsteczkowych z kolagenem w publikacjach **B4**, **B5**, **B6** i **B8** jest chitozan [202,203]. Najważniejszym osiągnięciem zrealizowanym do tej pory w ramach prowadzonych badań nad biopolimerami stosowanymi w leczeniu schorzeń układu ruchu była praca **B7** opublikowana w wysoko punktowanym czasopiśmie *Journal of Materials Chemistry B* o wskaźniku IF=7,571. W przypadku tej publikacji jak i w pozostałych pracach opublikowanych w czasopismach naukowych (**B3**, **B4** i **B8**) pełniłem istotną rolę opisaną w sekcjach „*Author contributions*” tych artykułów.

Omawiając swoją współpracę z innymi instytucjami, chciałbym jeszcze dodać, że jestem członkiem grupy badawczej, która realizuje projekt „*Modelowanie oddziaływań między składnikami cieczy stawowej*” (kierownik dr inż. Piotr Bełdowski). W tym przedsięwzięciu

---

<sup>11</sup> Kopie publikacji **B1-B10** dostępne są w **Załączniku 4**.

<sup>12</sup> Link do profilu Scopus: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7004868793>

<sup>13</sup> Link do profilu Scopus: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=6701475018>

bezpośrednio powiązanych z badaniami nad biopolimerami wykorzystywane są zasoby Centrum Informatycznego Trójmiejskiej Akademickiej Sieci Komputerowej CI TASK<sup>14</sup>.

### 3.2. Działalność redaktorska i recenzencka w czasopismach zagranicznych

Po uzyskaniu stopnia doktora miałem okazję współpracować z kolegami redaktorskimi czasopism zagranicznych w ramach recenzowania prac naukowych i działalności redaktorskiej. Lista osiągnięć na tym polu jest następująca:

- Członkostwo w Komitecie redakcyjnym czasopisma *Frontiers in Plant Science* (ISSN: 1664-462X) o współczynniku  $IF_{2021}=6,627$  pełniąc rolę redaktora recenzującego („*review editor*”)<sup>15</sup>
- Pełnienie roli redaktora gościnnego w numerach specjalnych zagranicznych czasopism *Applied Sciences* (ISSN: 2076-3417, tytuł numeru specjalnego: "*Advances in Improving Drug Dissolution, Solubility, and Bioavailability*"<sup>16</sup>) oraz w *Molecules* (ISSN 1420-3049, tytuł numeru specjalnego: "*New Insights into Thermodynamics of Solutes in Neat and Complex Solvents*"<sup>17</sup>). W przypadku drugiego z wymienionych numerów specjalnych udało się zaprosić do przedstawienia swoich najnowszych wyników badań dwóch wiodących i wysoko cytowanych autorów w dziedzinie modelowania rozpuszczalności prof. Williama E. Acree<sup>18</sup> z University of North Texas (USA) oraz prof. Abolghasem Jouyban<sup>19</sup> z Tabriz University of Medical Sciences (Iran). Obaj badacze są twórcami popularnego modelu Jouyban-Acree [32–34].
- recenzowanie prac nadsyłanych przez redakcje następujących czasopism: *Pharmaceutics* (ISSN 1999-4923), *Water* (ISSN 2073-4441), *Environmental Science and Pollution Research* (ISSN 0944-1344), *Molecules* (ISSN 1420-3049), *Biomedicines* (ISSN: 2227-9059), *BMC Research Notes* (ISSN 1756-0500), *International Journal of Environmental Research and*

<sup>14</sup> Link do projektu: [https://task.gda.pl/pl/zasoby/superkomputer/zastosowania/?project\\_id=822](https://task.gda.pl/pl/zasoby/superkomputer/zastosowania/?project_id=822)

<sup>15</sup> Informacja o aktywności redaktorskiej w czasopismach wydawanych przez grupę Frontiers Media do której należy *Frontiers in Plant Science* jest udostępniana na profilach [loop.frontiersin.org](http://loop.frontiersin.org) (link do mojego profilu: <https://loop.frontiersin.org/people/464652/overview>).

<sup>16</sup> Link: [https://www.mdpi.com/journal/applsci/special\\_issues/drug\\_solubility](https://www.mdpi.com/journal/applsci/special_issues/drug_solubility).

<sup>17</sup> Link: [https://www.mdpi.com/journal/molecules/special\\_issues/thermodynamic\\_solvents](https://www.mdpi.com/journal/molecules/special_issues/thermodynamic_solvents).

<sup>18</sup> Profil Scopus: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=35496753700>

<sup>19</sup> Profil Scopus: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7003522866>

*Public Health* (ISSN 1660-4601), *Processes* (ISSN 2227-9717), *Coatings* (ISSN 2079-6412), *International Journal of Molecular Sciences* (ISSN 1422-0067), *Pharmacy* (ISSN 2226-4787), *Sustainability* (ISSN 2071-1050), *Applied Sciences* (ISSN 2076-3417), *Materials* (ISSN 1996-1944), *Pharmaceuticals* (ISSN 1424-8247), *Cancers* (ISSN 2072-6694), *Polymers* (ISSN 2073-4360), *Agronomy* (ISSN 2073-4395), *Mathematics* (ISSN 2227-7390), *The Journal of Physical Chemistry B* (ISSN 1520-5207), *ACS Omega* (ISSN 2470-1343), *ChemEngineering* (ISSN 2305-7084), *Crystal Growth & Design* (ISSN 1528-7505), *Crystals* (ISSN: 2073-4352), *Entropy* (ISSN 1099-4300), *Environmental Processes* (ISSN 2198-7491), *Inorganic Chemistry* (ISSN 1520-510X), *Scientia Pharmaceutica* (ISSN 2218-0532), *Chemosphere* (ISSN 0045-6535), *Food Chemistry* (ISSN 0308-8146), *Food Hydrocolloids for Health* (ISSN 2667-0259), *Industrial Crops and Products* (ISSN 0926-6690); *Journal of Cleaner Production* (ISSN 0959-6526), *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (ISSN 1773-2247), *Journal of Molecular Structure* (ISSN 0022-2860), *Science of the Total Environment* (ISSN 0048-9697), *Sustainable Chemistry and Pharmacy* (ISSN 2352-5541), *Arabian Journal of Chemistry* (ISSN 1878-5352)<sup>20</sup>.

#### 4. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych i organizacyjnych

##### 4.1. Prowadzone przedmioty

W ramach pracy dydaktycznej w okresie po uzyskaniu stopnia doktora prowadziłem zajęcia w większości ze studentami Wydziału Farmaceutycznego (kierunki: analityka medyczna, farmacja) oraz w mniejszym zakresie ze studentami Wydziału Lekarskiego (kierunek: biotechnologia medyczna). Miałem okazję prowadzić takie przedmioty jak: chemia analityczna – laboratorium, ćwiczenia specjalistyczne i metodologia badań, seminarium magisterskie, chemia ogólna i nieorganiczna – laboratorium, ćwiczenia rachunkowe z chemii, analiza instrumentalna – laboratorium oraz chemia fizyczna – laboratorium. Moja aktywność dydaktyczna była oceniana przez studentów pozytywnie. Średnie wyniki anonimowych ankiet studenckich w latach akademickich

---

<sup>20</sup> Spis zweryfikowanych recenzji w przypadku większości czasopism jest dostępny i automatycznie uaktualniany na moim profilu ORCID (link: <https://orcid.org/0000-0002-3399-6129>). W pozostałych przypadkach (czasopisma wydawane przez Elsevier) dołączono certyfikaty potwierdzające moją aktywność recenzencką (**Załącznik 4**).

2016/17, 2017/18, 2018/19, 2019/20, 2020/21, 2021/22 wynosiły odpowiednio, 4,60; 4,89; 4,69; 5,00; 4,79 i 4,69 (skala od 1 do 5).

#### 4.2. Opieka nad magistrantami

Pod moim kierunkiem obroniło się dziesięciu magistrantów. Listę prac magisterskich nad których powstaniem miałem okazję sprawować opiekę przedstawiono niżej:

1. Krzysztof Piątkowski – Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Farmaceutyczny, Analityka Medyczna, Tytuł pracy: *Adaptacja metody wykorzystującej cukry redukujące do ilościowej charakterystyki potencjału inhibicyjnego aktywności alfa-amylazy na przykładzie kwasu kawowego* (obrona: lipiec 2018).
2. Patrycja Nieduża – Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Farmaceutyczny, Analityka Medyczna, Tytuł pracy: *Opracowanie metodyki ilościowej oceny efektywności inhibicji aktywności alfa-amylazy w oparciu o pomiary zmętnieniowe* (obrona: lipiec 2018).
3. Małgorzata Bzinkowska – Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Farmaceutyczny, Analityka Medyczna, Tytuł pracy: *Zastosowanie metod spektrofotometrycznych do wyznaczenia wartości IC50 dla kwasu 2,5-dihydroksybenzoesowego oraz kwasu 2,6-dihydroksybenzoesowego jako potencjalnych inhibitorów aktywności alfa-amylazy* (obrona: czerwiec 2019).
4. Kamila Pukownik – Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Farmaceutyczny, Analityka Medyczna, Tytuł pracy: *Zastosowanie metod spektrofotometrycznych do wyznaczenia IC50 dla kwasu 4-aminosalicylowego oraz kwasu 2,4 – dihydroksybenzoesowego jako potencjalnych inhibitorów aktywności alfa-amylazy* (obrona: czerwiec 2019).
5. Katarzyna Czerniawska – Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Farmaceutyczny, Analityka Medyczna, Tytuł pracy: *Spektrofotometryczne wyznaczenie parametru IC50 dla układu alfa-amylaza z kwasem 3,4-dihydroksybenzoesowym oraz z kwasem 3,5-dihydroksybenzoesowym* (obrona: czerwiec 2019).
6. Karolina Goszczyńska – Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Farmaceutyczny, Analityka Medyczna, Tytuł pracy: *Ocena przydatności kwasu 4-hydroksybenzoesowego i kwasu 3-hydroksybenzoesowego jako potencjalnych inhibitorów alfa-amylazy poprzez pomiar wartości IC50* (obrona: czerwiec 2019).

7. Marzena Wesołowska – Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Farmaceutyczny, Analityka Medyczna, Tytuł pracy: *Zastosowanie metod termoanalitycznych do ilościowej charakterystyki równowag fazowych wybranych aromatycznych amidów z mocznikiem* (obrona: lipiec 2020).
8. Patrycja Walczak – Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Farmaceutyczny, Analityka Medyczna, Tytuł pracy: *Zastosowanie metod termoanalitycznych do ilościowej charakterystyki równowag fazowych wybranych sulfonamidów z mocznikiem* (obrona: lipiec 2020).
9. Natalia Waszyk – Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Farmaceutyczny, Analityka Medyczna, Tytuł pracy: *Wykorzystanie wybranych metod instrumentalnych do poszukiwania kokryształów aromatycznych kwasów karboksylowych z mocznikiem* (obrona: lipiec 2020).
10. Aleksandra Lachowska – Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Wydział Farmaceutyczny, Farmacja, Tytuł pracy: *Ocena efektywności wybranych wodnych mieszanin aprotycznych protoakceptorowych rozpuszczalników do rozpuszczania sulfametizolu, sulfametoksazolu oraz sulfatiazolu* (obrona: czerwiec 2022).

#### 4.3. Pozyskiwanie funduszy na działalność badawczą

Po uzyskaniu doktoratu otrzymałem środki finansowe na działalność badawczą w ramach trzech konkursów:

**2017 rok**, grant wewnątrzuczelniany dla młodych naukowców – Badania nad modyfikowaniem rozpuszczalności wybranych związków aktywnych farmakologicznie poprzez kokrystalizację z fenolokwasami, Nr Id: MN-2/WF/2017.

**2020 rok**, grant „Debiuty” (pierwsza edycja) w ramach programu „Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza” (IDUB) – The modulated differential scanning calorimetry measurements of heat capacity temperature profiles and their application for solubility modelling of selected active pharmaceutical ingredients. Nr Id: 125.

**2022 rok**, grant „Grupy naukowe” w ramach programu „Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza” (IDUB) uzyskany dla zespołu „Biomaterials and Cosmetics Research Group” do którego należę (lider zespołu: prof. dr hab. Alina Sionkowska, dziedzina: Nauki o Życiu)<sup>21</sup>.

Podjąłem również próby pozyskiwania funduszy z Narodowego Centrum Nauki w ramach dwóch konkursów, które jednak nie uzyskały finansowania<sup>22</sup>:

**2016 rok** – Termodynamiczna charakterystyka dwuskładnikowych dyspersji wybranych substancji aktywnych farmaceutycznie z kwasami fenolowymi, Typ: SONATA, Nr Id: 355688.

**2021 rok** – Poszukiwanie efektywnych i przyjaznych środowisku rozpuszczalników wybranych sulfonamidów, Typ: Miniatura-5, Nr Id: 531120.

#### *4.4. Pozostała działalność organizacyjna*

**2023 rok** – Uczestnictwo w komitetach naukowym i organizacyjnym IV Sympozjum Biomateriały w medycynie i kosmetologii, które odbyło się 22 lutego 2023 roku w Toruniu ([https://uroda.umk.pl/pages/Sympozjum\\_2023/](https://uroda.umk.pl/pages/Sympozjum_2023/)). Sympozjum organizowane było pod patronatem Polskiego Stowarzyszenia Biomateriałów.

## **5. Dodatkowe informacje i osiągnięcia**

### *5.1. Dorobek zrealizowany po uzyskaniu doktoratu niewchodzący w skład wcześniej omówionych osiągnięć*

Oprócz omówionych poprzednio publikacji jestem również współautorem innych prac, które ukazały się po uzyskaniu stopnia doktora. Prace te powstały w wyniku mojej dodatkowej aktywności naukowej i nie wchodzą w skład głównego osiągnięcia (monotematycznego cyklu publikacji). Ponadto, zrealizowane zostały one w odróżnieniu od dorobku omówionego w **Rozdziale 3** w całości wyłącznie dzięki zasobom instytucji w której jestem zatrudniony. Listę tych publikacji przedstawiłem niżej:

---

<sup>21</sup> Informacje o grupach naukowych można znaleźć na stronie: <https://idub.umk.pl/zespoly/grupy-naukowe/> (Nauki o Życiu, Składy osobowe). Pozostałe informacje potwierdzające uzyskanie dofinansowania przedstawiono w **Załączniku 4**.

<sup>22</sup> Kopie wydruków wniosków do NCN z pominięciem stron zawierających dane osobowe przedstawione zostały w **Załączniku 4**

- C1.** Tomasz Jeliński\*, **Maciej Przybyłek**, Piotr Cysewski, Natural Deep Eutectic Solvents as Agents for Improving Solubility, Stability and Delivery of Curcumin, *Pharm. Res.* 36 (2019) 116. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2643-2>. IF<sub>2019</sub>: 3,242, Punktacja MEiN: 70.
- C2.** Tomasz Jeliński\*, **Maciej Przybyłek**, Piotr Cysewski, Solubility advantage of sulfanilamide and sulfacetamide in natural deep eutectic systems: experimental and theoretical investigations, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 45 (2019) 1120–1129. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1597104>. IF<sub>2019</sub>: 2,365, Punktacja MEiN: 70.
- C3.** Tomasz Jeliński\*, Natalia Bugalska, Kinga Koszucka, **Maciej Przybyłek**, Piotr Cysewski, Solubility of sulfanilamide in binary solvents containing water: Measurements and prediction using Buchowski-Ksiazczak solubility model, *J. Mol. Liq.* 319 (2020) 114342. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114342>. IF<sub>2020</sub>: 6,165, Punktacja MEiN: 100.
- C4.** **Maciej Przybyłek**\*, Application 2D Descriptors and Artificial Neural Networks for Beta-Glucosidase Inhibitors Screening, *Molecules.* 25 (2020) 5942. <https://doi.org/10.3390/molecules25245942>. IF<sub>2020</sub>: 4,412, Punktacja MEiN: 140.
- C5.** Piotr Cysewski\*, Tomasz Jeliński, Patryk Cymerman, **Maciej Przybyłek**, Solvent screening for solubility enhancement of theophylline in neat, binary and ternary NADES solvents: New measurements and ensemble machine learning, *Int. J. Mol. Sci.* 22 (2021) 7347. <https://doi.org/10.3390/ijms22147347>. IF<sub>2021</sub>: 6,208, Punktacja MEiN: 140.
- C6.** Piotr Cysewski\*, Tomasz Jeliński, **Maciej Przybyłek**, Intermolecular Interactions of Edaravone in Aqueous Solutions of Ethaline and Glyceline Inferred from Experiments and Quantum Chemistry Computations, *Molecules* 28 (2023) 629. <https://doi.org/10.3390/molecules28020629>. IF<sub>2021</sub>: 4,927, Punktacja MEiN: 140.

Spośród wymienionych wyżej prac na szczególną uwagę zasługuje jedno-autorska publikacja **C4**, która ukazała się w wydaniu specjalnym poświęconym badaniom QSAR i QSPR ("QSAR and QSPR: Recent Developments and Applications II"<sup>23</sup>, redaktor: dr Alla Toropova). W publikacji **C4** opracowany został model klasyfikacyjny do skryningu inhibitorów beta-glukozydazy, wykorzystując informację zawartą w kodach SMILES. Przy okazji chciałbym wspomnieć, że

---

<sup>23</sup> Link: [https://www.mdpi.com/journal/molecules/special\\_issues/QSAR\\_QSPR\\_II](https://www.mdpi.com/journal/molecules/special_issues/QSAR_QSPR_II)

poszukiwanie inhibitorów hydrolaz jest dla mnie interesującym zagadnieniem z którym wiąże się również tematyka części prac magisterskich zrealizowanych pod moim kierunkiem<sup>24</sup>. Do zainteresowania się tą tematyką skłoniły mnie ciekawe właściwości i aktywność biologiczna różnych nutraceutyków, z którymi miałem często do czynienia w swoich badaniach. Chociażby dość często wykorzystywane przeze mnie fenolokwasy wykazują nie tylko znaczne powinowactwo do innych substancji małowcząsteczkowych, co można wykorzystać do otrzymywania ko-kryształów farmaceutycznych ale również mogą być one wiązane przez białka w tym hydrolazy [204].

Warto zauważyć, że beta-glukozydaza, której poświęcona była praca **C4** jest stosunkowo mało eksplorowanym biokatalizatorem w porównaniu do alfa-glukozydazy i alfaamylazy, których blokowanie odgrywa rolę przy leczeniu cukrzycy typu drugiego [205,206]. Inhibicja jednej z odmian beta-glukozydazy ( $\beta$ -glukocerebrozydazy) związana jest z chorobą Gauchera, a więc z zdecydowanie rzadziej występującym zaburzeniem metabolicznym. Paradoksalnie, chociaż choroba ta wiąże się z genetycznie uwarunkowanym zmniejszeniem aktywności beta-glukozydazy, w jednej z metod leczenia stosuje się właśnie inhibitory tego enzymu [207]. Wykorzystywane do tego celu związki będące zazwyczaj analogami cukrów wykazują odwracalną inhibicję, a mechanizm działania tłumaczy się wymuszaniem osiągnięcia odpowiedniej konformacji centrum aktywnego w wyniku oddziaływania z inhibitorem, który następnie jest wypierany przez naturalny substrat [207]. Chociaż w publikacji **C4** opracowano bardzo ogólne „skryningowe” narzędzie do selekcji inhibitorów beta-glukozydazy na podstawie danych zebranych w bazie ChEMBL<sup>25</sup>, wiele spośród związków które wykorzystano w modelu było typowymi lekami stosowanymi w chorobie Gauchera lub związkami o podobnej strukturze. W modelach wykorzystano metodykę sieci neuronowych oraz podobnie jak w przypadku badań nad ko-kryształami szybkie do obliczania deskryptory 2D. Dzięki temu rozwiązaniu udało się uzyskać bardzo efektywne i proste narzędzie. Opracowane w pracy **C4** klasyfikatory wykorzystane zostały z resztą do wyłonienia nowych potencjalnych inhibitorów beta-glukozydazy.

---

<sup>24</sup> Tematy prac magisterskich, które realizowane były pod moim kierunkiem przedstawione zostały w rozdziale [„4.2. Opieka nad magistrantami”](#) (str. 51-52).

<sup>25</sup> <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>



## 5.2. Dorobek publikacyjny i konferencyjny przed uzyskaniem doktoratu

Poniżej przedstawiono listę publikacji mojego autorstwa oraz materiałów konferencyjnych, które powstały przed uzyskaniem stopnia doktora:

- D1. Maciej Przybyłek**, Jerzy Gaca, Oxychlorination of organic compounds, CHEMIK. 65 (2011) 299–300. Punktacja MEiN: 8.
- D2. Maciej Przybyłek\***, Jerzy Gaca, Reaction of aniline with ammonium persulphate and concentrated hydrochloric acid: Experimental and DFT studies, Chem. Pap. 66 (2012) 699–708. <https://doi.org/10.2478/s11696-012-0163-1>. IF<sub>2012</sub>: 0,879, Punktacja MEiN: 20.
- D3. Piotr Cysewski\***, Tomasz Jeliński, **Maciej Przybyłek**, Aleksander Shyichuk, Color prediction from first principle quantum chemistry computations: A case of alizarin dissolved in methanol, New J. Chem. 36 (2012) 1836–1843. <https://doi.org/10.1039/c2nj40327g>. IF<sub>2012</sub>: 2,966, Punktacja MEiN: 30.
- D4. Maciej Przybyłek\***, Piotr Cysewski, Optimization of analytical conditions of a fluorimetric method for the cortisol determination (materiały konferencyjne), Modelling & Design of Molecular Materials 2012, Wrocław, Polska (2012).
- D5. Maciej Przybyłek\***, Studies on the charge density distribution in p-substituted phenylnitrenium cation, Ekologia i Technika 21 (2013) 230–236. Punktacja MEiN: 5.
- D6. Alicja Gackowska**, **Maciej Przybyłek\***, Waldemar Studziński, Jerzy Gaca, Experimental and theoretical studies on the photodegradation of 2-ethylhexyl 4-methoxycinnamate in the presence of reactive oxygen and chlorine species, Cent. Eur. J. Chem. 12 (2014) 612–623. <https://doi.org/10.2478/s11532-014-0522-6>. Punktacja MEiN: 25.
- D7. Maciej Przybyłek\***, Piotr Cysewski, Tomasz Miernik, Mirosław Kobierski, Dorota Ziólkowska. On the origin of benzoic acid crystals morphology trimming by surfaces in thin films crystallization (materiały konferencyjne), Modeling & Design of Molecular Materials 2014. Kudowa Zdrój, Polska (2014).
- D8. Piotr Cysewski\***, **Maciej Przybyłek**, Tomasz Miernik, Mirosław Kobierski, Dorota Ziólkowska, On the origin of surfaces-dependent growth of benzoic acid crystal inferred through the droplet evaporation method, Struct. Chem. 26 (2015) 705–712. <https://doi.org/10.1007/s11224-014-0528-x>. IF<sub>2015</sub>: 1,854, Punktacja MEiN: 25.

- D9. Maciej Przybyłek\***, Piotr Cysewski, Maciej Pawelec, Dorota Ziólkowska, Mirosław Kobierski, On the origin of surface imposed anisotropic growth of salicylic and acetylsalicylic acids crystals during droplet evaporation., J. Mol. Model. 21 (2015) 49. <https://doi.org/10.1007/s00894-015-2599-z>. IF<sub>2015</sub>: 1,438, Punktacja MEiN: 20.
- D10.** Alicja Gackowska, **Maciej Przybyłek\***, Waldemar Studziński, Jerzy Gaca, Formation of chlorinated breakdown products during degradation of sunscreen agent, 2-ethylhexyl-4-methoxycinnamate in the presence of sodium hypochlorite, Environ. Sci. Pollut. Res. 23 (2016) 1886–1897. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5444-0>. IF<sub>2016</sub>: 2,741, Punktacja MEiN: 30.
- D11.** **Maciej Przybyłek**, Dorota Ziólkowska, Mirosław Kobierski, Karina Mroczyńska, Piotr Cysewski\*, Utilization of oriented crystal growth for screening of aromatic carboxylic acids cocrystallization with urea, J. Cryst. Growth. 433 (2016) 128–138. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgro.2015.10.015>. IF<sub>2016</sub>: 1,751, Punktacja MEiN: 25.
- D12.** **Maciej Przybyłek**, Dorota Ziólkowska, Karina Mroczyńska, Piotr Cysewski\*, Propensity of salicylamide and ethenzamide cocrystallization with aromatic carboxylic acids, Eur. J. Pharm. Sci. 85 (2016) 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.02.010>. IF<sub>2016</sub>: 3,756, Punktacja MEiN: 35.
- D13.** Piotr Cysewski\*, **Maciej Przybyłek**, Dorota Ziólkowska, Karina Mroczyńska, Exploring the cocrystallization potential of urea and benzamide, J. Mol. Model. 22 (2016) 103. <https://doi.org/10.1007/s00894-016-2964-6>. IF<sub>2016</sub>: 1,425, Punktacja MEiN: 20.

### 5.3. Nagrody i wyróżnienia za aktywność naukową

Moja aktywność naukowa była wielokrotnie nagradzana. Listę nagród i wyróżnień które otrzymałem (z uwzględnieniem podziału na okres przed i po uzyskaniu stopnia doktora) przedstawiono niżej<sup>26</sup>.

#### Nagrody uzyskane po doktoracie:

- stypendium dla wybitnych młodych naukowców przyznane przez Prezydenta Miasta Bydgoszczy (2020 rok)

---

<sup>26</sup> Kopie dyplomów przedstawiono w **Załączniku 4**.

- wyróżnienie w uznaniu szczególnych wartości naukowych rozprawy doktorskiej przyznane przez Radę Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu (2016 rok)
- nagroda indywidualna III stopnia JM Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia uzyskane w dziedzinie naukowo-badawczej w roku 2016, za rozprawę doktorską
- nagrody zespołowe JM Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia uzyskane w dziedzinie naukowej w roku 2017, 2018, 2019, 2020, 2021
- wyróżnienia za dorobek publikacyjny w formie dodatku do wynagrodzenia przyznane przez Panią Prorektor ds. Collegium Medicum prof. dr hab. Grażynę Odrowąż-Sypniewską w 2018 i w 2019 roku
- cztery jednorazowe stypendia za wysoko punktowane publikacje uzyskane w 2021 roku i jedno stypendium uzyskane w 2022 roku
- jednorazowe świadczenie pieniężne Rektora za publikację w prestiżowym czasopiśmie w 2023 roku

#### Nagrody uzyskane przed doktoratem:

- nagroda zespołowa JM Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu I stopnia za osiągnięcia uzyskane w dziedzinie naukowo-badawczej w roku 2012
- zespołowe wyróżnienie JM Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu za osiągnięcia uzyskane w dziedzinie naukowo-badawczej w roku 2015

#### *5.4. Analiza bibliometryczna*

Informacje dotyczące mojego dorobku można znaleźć na kilku profilach naukowych (Scopus Author ID: 55191123700<sup>27</sup>, ResearcherID: D-6353-2014<sup>28</sup>, ORCID: 0000-0002-3399-

---

<sup>27</sup> Link do profilu Scopus: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=55191123700>

<sup>28</sup> Link do profilu Web of Science: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/599541>

6129<sup>29</sup>, Google Scholar<sup>30</sup>). Najważniejsze dane zebrane na podstawie analizy baz Web of Science i Scopus zestawiono niżej<sup>31</sup>:

- **Łączna wartość punktacji MEiN:** 3078 (243 przed uzyskaniem stopnia doktora)
- **Sumaryczna wartość wskaźnika IF:** 144,869 (16,810 przed uzyskaniem stopnia doktora)
- **Cytowania (Web of Science Core Collection):** 469 (351 bez autocytowań)
- **Indeks Hirscha:** 14 (Web of Science Core Collection, Scopus)
- **Cytowania (Scopus):** 488 (368 bez autocytowań)

## 6. Literatura

- [1] G.L. Amidon, H. Lennernäs, V.P. Shah, J.R. Crison, A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability, *Pharm. Res. An Off. J. Am. Assoc. Pharm. Sci.* 12 (1995) 413–420. <https://doi.org/10.1023/A:1016212804288>.
- [2] B.Y. Shekunov, P. York, Crystallization processes in pharmaceutical technology and drug delivery design, *J. Cryst. Growth.* 211 (2000) 122–136. [https://doi.org/10.1016/S0022-0248\(99\)00819-2](https://doi.org/10.1016/S0022-0248(99)00819-2).
- [3] S. Rohani, Applications of the crystallization process in the pharmaceutical industry, *Front. Chem. Eng. China.* 4 (2010) 2–9. <https://doi.org/10.1007/s11705-009-0297-z>.
- [4] N.P. Mendis, J. Wang, R. Lakerveld, Simultaneous Solvent Selection and Process Design for Continuous Reaction–Extraction–Crystallization Systems, *Ind. Eng. Chem. Res.* 61 (2022) 11504–11517. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.1c05012>.
- [5] E. Reverchon, I. De Marco, Supercritical fluid extraction and fractionation of natural matter, *J. Supercrit. Fluids.* 38 (2006) 146–166. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2006.03.020>.
- [6] A.G. Carr, R. Mammucari, N.R. Foster, A review of subcritical water as a solvent and its utilisation for the processing of hydrophobic organic compounds, *Chem. Eng. J.* 172 (2011) 1–17. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2011.06.007>.
- [7] L. Wang, C.L. Weller, Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants, *Trends Food Sci. Technol.* 17 (2006) 300–312. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2005.12.004>.
- [8] L. Ferrazzano, D. Corbisiero, G. Martelli, A. Tolomelli, A. Viola, A. Ricci, W. Cabri, Green solvent mixtures for solid-phase peptide synthesis: A dimethylformamide-free highly efficient

<sup>29</sup> Link do profilu ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3399-6129>

<sup>30</sup> Link do profilu Google Scholar: <https://scholar.google.pl/citations?user=LGZwEgMAAAAJ&hl=pl>

<sup>31</sup> Dane z dnia 03.04.2023 na podstawie oficjalnego zestawienia sporządzonego przez Bibliotekę Medyczną Collegium Medicum UMK (Załącznik 5).

synthesis of pharmaceutical-grade peptides, *ACS Sustain. Chem. Eng.* 7 (2019) 12867–12877. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b01766>.

[9] G. Yaseen, M. Ahmad, M. Zafar, A. Akram, S. Sultana, O. Kilic, G.D. Sonmez, Current status of solvents used in the pharmaceutical industry, in: Inamuddin, R. Boddula, M.I. Ahamed, A.M. Asiri (Red.), *Green Sustain. Process Chem. Environ. Eng. Sci.*, Elsevier, 2021: str. 195–219. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821885-3.00004-9>.

[10] L. Rogers, K.F. Jensen, Continuous manufacturing – the Green Chemistry promise?, *Green Chem.* 21 (2019) 3481–3498. <https://doi.org/10.1039/C9GC00773C>.

[11] C. Jimenez-Gonzalez, C.S. Ponder, Q.B. Broxterman, J.B. Manley, Using the Right Green Yardstick: Why Process Mass Intensity Is Used in the Pharmaceutical Industry To Drive More Sustainable Processes, *Org. Process Res. Dev.* 15 (2011) 912–917. <https://doi.org/10.1021/op200097d>.

[12] P. Kolář, J.-W. Shen, A. Tsuboi, T. Ishikawa, Solvent selection for pharmaceuticals, *Fluid Phase Equilib.* 194–197 (2002) 771–782. [https://doi.org/10.1016/S0378-3812\(01\)00716-6](https://doi.org/10.1016/S0378-3812(01)00716-6).

[13] S. Kumaravel, P. Thiruvengadam, S. Kundu, Biosolvents as green solvents in the pharmaceutical industry, in: *Green Sustain. Process Chem. Environ. Eng. Sci.*, Elsevier, 2021: str. 105–149. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821885-3.00007-4>.

[14] T. Welton, Solvents and sustainable chemistry, *Proc. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* 471 (2015). <https://doi.org/10.1098/rspa.2015.0502>.

[15] F.P. Byrne, S. Jin, G. Paggiola, T.H.M. Petchey, J.H. Clark, T.J. Farmer, A.J. Hunt, C. Robert McElroy, J. Sherwood, Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides, *Sustain. Chem. Process.* 4 (2016). <https://doi.org/10.1186/s40508-016-0051-z>.

[16] A. Toma, O. Crişan, Green Pharmacy – A Narrative Review, *Med. Pharm. Reports.* 91 (2018) 391–398. <https://doi.org/10.15386/cjmed-1129>.

[17] C.G. Daughton, I.S. Ruhoy, Green pharmacy and pharmEcovigilance: prescribing and the planet, *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 4 (2011) 211–232. <https://doi.org/10.1586/ecp.11.6>.

[18] C.G. Daughton, Cradle-to-cradle stewardship of drugs for minimizing their environmental disposition while promoting human health. I. Rationale for and avenues toward a green pharmacy., *Environ. Health Perspect.* 111 (2003) 757–774. <https://doi.org/10.1289/ehp.5947>.

[19] I. Nugrahani, Sustainable Pharmaceutical Preparation Methods and Solid-state Analysis Supporting Green Pharmacy, *Curr. Pharm. Anal.* 17 (2021) 969–982. <https://doi.org/10.2174/1573412916999200711150729>.

[20] T. Islam, M.Z. Islam Sarker, A.H. Uddin, K. Bin Yunus, R. Prasad, M.A.R. Mia, S. Ferdosh, Kamlet Taft Parameters: A Tool to Alternate the Usage of Hazardous Solvent in Pharmaceutical

and Chemical Manufacturing/Synthesis - A Gateway towards Green Technology, *Anal. Chem. Lett.* 10 (2020) 550–561. <https://doi.org/10.1080/22297928.2020.1860124>.

[21] L. Misuri, M. Cappiello, F. Balestri, R. Moschini, V. Barracco, U. Mura, A. Del-Corso, The use of dimethylsulfoxide as a solvent in enzyme inhibition studies: the case of aldose reductase, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 32 (2017) 1152–1158. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1363744>.

[22] C. MacDonald, W. Lyzenga, D. Shao, R.U. Agu, Water-soluble organic solubilizers for in vitro drug delivery studies with respiratory epithelial cells: Selection based on various toxicity indicators, *Drug Deliv.* 17 (2010) 434–442. <https://doi.org/10.3109/10717541003777548>.

[23] M. Timm, L. Saaby, L. Moesby, E.W. Hansen, Considerations regarding use of solvents in in vitro cell based assays, *Cytotechnology.* 65 (2013) 887–894. <https://doi.org/10.1007/s10616-012-9530-6>.

[24] I. Popa-Burke, J. Russell, Compound Precipitation in High-Concentration DMSO Solutions, *SLAS Discov.* 19 (2014) 1302–1308. <https://doi.org/10.1177/1087057114541146>.

[25] L. Di, E.H. Kerns, Biological assay challenges from compound solubility: strategies for bioassay optimization, *Drug Discov. Today.* 11 (2006) 446–451. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.03.004>.

[26] D.J.W. Grant, M. Mehdizadeh, A.H.L. Chow, J.E. Fairbrother, Non-linear van't Hoff solubility-temperature plots and their pharmaceutical interpretation, *Int. J. Pharm.* 18 (1984) 25–38. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(84\)90104-2](https://doi.org/10.1016/0378-5173(84)90104-2).

[27] A. Apelblat, E. Manzurola, Solubilities of o-acetylsalicylic, 4-aminosalicylic, 3,5-dinitrosalicylic, and p-toluic acid, and magnesium-DL-aspartate in water from T = (278 to 348) K, *J. Chem. Thermodyn.* 31 (1999) 85–91. <https://doi.org/10.1006/jcht.1998.0424>.

[28] E. Manzurola, A. Apelblat, Solubilities of L-glutamic acid, 3-nitrobenzoic acid, p-toluic acid, calcium-L-lactate, calcium gluconate, magnesium-DL-aspartate, and magnesium-L-lactate in water, *J. Chem. Thermodyn.* 34 (2002) 1127–1136. <https://doi.org/10.1006/jcht.2002.0975>.

[29] G.M. Wilson, Vapor-Liquid Equilibrium. XI. A New Expression for the Excess Free Energy of Mixing, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 127–130. <https://doi.org/10.1021/ja01056a002>.

[30] H. Buchowski, A. Ksiazczak, S. Pietrzyk, Solvent activity along a saturation line and solubility of hydrogen-bonding solids, *J. Phys. Chem.* 84 (1980) 975–979. <https://doi.org/10.1021/j100446a008>.

[31] H. Renon, J.M. Prausnitz, Local compositions in thermodynamic excess functions for liquid mixtures, *AIChE J.* 14 (1968) 135–144. <https://doi.org/10.1002/aic.690140124>.

- [32] E. Rahimpour, S. Alvani-Alamdari, W.E. Acree, A. Jouyban, Drug Solubility Correlation Using the Jouyban–Acree Model: Effects of Concentration Units and Error Criteria, *Molecules*. 27 (2022) 1998. <https://doi.org/10.3390/molecules27061998>.
- [33] A. Jouyban, W.E. Acree, Prediction of drug solubility in ethanol-ethyl acetate mixtures at various temperatures using the Jouyban-Acree model, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 17 (2007) 159–160. [https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(07\)50025-0](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(07)50025-0).
- [34] A. Jouyban, W.E. Acree, Mathematical derivation of the Jouyban-Acree model to represent solute solubility data in mixed solvents at various temperatures, *J. Mol. Liq.* 256 (2018) 541–547. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.01.171>.
- [35] S. Cherukuvada, A. Nangia, Eutectics as improved pharmaceutical materials: design, properties and characterization, *Chem. Commun.* 50 (2014) 906–923. <https://doi.org/10.1039/C3CC47521B>.
- [36] S. Jin, J. Jang, S. Lee, I.W. Kim, Binary Mixtures of Some Active Pharmaceutical Ingredients with Fatty Alcohols—The Criteria of Successful Eutectic Formation and Dissolution Improvement, *Pharmaceutics*. 12 (2020) 1098. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111098>.
- [37] F. Wolbert, C. Brandenbusch, G. Sadowski, Selecting Excipients Forming Therapeutic Deep Eutectic Systems—A Mechanistic Approach, *Mol. Pharm.* 16 (2019) 3091–3099. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00336>.
- [38] D. Law, W. Wang, E.A. Schmitt, Y. Qiu, S.L. Krill, J.J. Fort, Properties of Rapidly Dissolving Eutectic Mixtures of Poly(ethylene glycol) and Fenofibrate: The Eutectic Microstructure, *J. Pharm. Sci.* 92 (2003) 505–515. <https://doi.org/10.1002/jps.10324>.
- [39] S. Akamatsu, M. Plapp, Eutectic and peritectic solidification patterns, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* 20 (2016) 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2015.10.002>.
- [40] S. Emami, A. Shayanfar, Deep eutectic solvents for pharmaceutical formulation and drug delivery applications, *Pharm. Dev. Technol.* 25 (2020) 779–796. <https://doi.org/10.1080/10837450.2020.1735414>.
- [41] S. Aitipamula, R. Banerjee, A.K. Bansal, K. Biradha, M.L. Cheney, A.R. Choudhury, G.R. Desiraju, A.G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P.P. Ghogale, S. Ghosh, P.K. Goswami, N.R. Goud, R.R.K.R. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A.S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C.M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R.D. Rogers, T.N.G. Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C.C. Sun, J.A. Swift, R. Thaimattam, T.S. Thakur, R. Kumar Thaper, S.P. Thomas, S. Tothadi, V.R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D.R. Weyna, M.J. Zaworotko, Polymorphs, Salts, and Cocrystals: What’s in a Name?, *Cryst. Growth Des.* 12 (2012) 2147–2152. <https://doi.org/10.1021/cg3002948>.

- [42] S.L. Childs, G.P. Stahly, A. Park, The Salt–Cocrystal Continuum: The Influence of Crystal Structure on Ionization State, *Mol. Pharm.* 4 (2007) 323–338. <https://doi.org/10.1021/mp0601345>.
- [43] C.L. Jones, J.M. Skelton, S.C. Parker, P.R. Raithby, A. Walsh, C.C. Wilson, L.H. Thomas, Living in the salt-cocrystal continuum: indecisive organic complexes with thermochromic behaviour, *CrystEngComm*. 21 (2019) 1626–1634. <https://doi.org/10.1039/C8CE02066C>.
- [44] S. Ishihara, Y. Hattori, M. Otsuka, T. Sasaki, Cocrystal Formation through Solid-State Reaction between Ibuprofen and Nicotinamide Revealed Using THz and IR Spectroscopy with Multivariate Analysis, *Crystals*. 10 (2020) 760. <https://doi.org/10.3390/cryst10090760>.
- [45] P.T. Edwards, L.K. Saunders, A.R. Pallipurath, A.J. Britton, E.A. Willneff, E.J. Shotton, S.L.M. Schroeder, Proton Transfer on the Edge of the Salt/Cocrystal Continuum: X-Ray Photoelectron Spectroscopy of Three Isonicotinamide Salts, *Cryst. Growth Des.* 21 (2021) 6332–6340. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00807>.
- [46] G. Kuminek, F. Cao, A. Bahia de Oliveira da Rocha, S. Gonçalves Cardoso, N. Rodríguez-Hornedo, Cocrystals to facilitate delivery of poorly soluble compounds beyond-rule-of-5, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 101 (2016) 143–166. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.022>.
- [47] H. Yamashita, C.C. Sun, Harvesting Potential Dissolution Advantages of Soluble Cocrystals by Depressing Precipitation Using the Common Coformer Effect, *Cryst. Growth Des.* 16 (2016) 6719–6721. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.6b01434>.
- [48] I. Sathisaran, S. Dalvi, Engineering Cocrystals of Poorly Water-Soluble Drugs to Enhance Dissolution in Aqueous Medium, *Pharmaceutics*. 10 (2018) 108. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030108>.
- [49] M.K.C. Mannava, A. Gunnam, A. Lodagekar, N.R. Shastri, A.K. Nangia, K.A. Solomon, Enhanced solubility, permeability, and tabletability of nicorandil by salt and cocrystal formation, *CrystEngComm*. 23 (2021) 227–237. <https://doi.org/10.1039/D0CE01316A>.
- [50] S. Chatteraj, L. Shi, C.C. Sun, Understanding the relationship between crystal structure, plasticity and compaction behaviour of theophylline, methyl gallate, and their 1 : 1 co-crystal, *CrystEngComm*. 12 (2010) 2466. <https://doi.org/10.1039/c000614a>.
- [51] G.R. Krishna, L. Shi, P.P. Bag, C.C. Sun, C.M. Reddy, Correlation Among Crystal Structure, Mechanical Behavior, and Tabletability in the Co-Crystals of Vanillin Isomers, *Cryst. Growth Des.* 15 (2015) 1827–1832. <https://doi.org/10.1021/cg5018642>.
- [52] S.K. Pagire, C.C. Seaton, A. Paradkar, Improving Stability of Effervescent Products by Co-Crystal Formation: A Novel Application of Crystal Engineered Citric Acid, *Cryst. Growth Des.* 20 (2020) 4839–4844. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00616>.



- [53] D. Yang, J. Cao, L. Jiao, S. Yang, L. Zhang, Y. Lu, G. Du, Solubility and Stability Advantages of a New Cocrystal of Berberine Chloride with Fumaric Acid, *ACS Omega*. 5 (2020) 8283–8292. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00692>.
- [54] L. Liu, J.-R. Wang, X. Mei, Enhancing the stability of active pharmaceutical ingredients by the cocrystal strategy, *CrystEngComm*. 24 (2022) 2002–2022. <https://doi.org/10.1039/D1CE01327K>.
- [55] R. Seera, S. Cherukuvada, T.N. Guru Row, Evolution of Cocrystals from Solid Solutions in Benzoic Acid–Mono/poly-fluorobenzoic Acid Combinations, *Cryst. Growth Des.* 21 (2021) 4607–4618. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00458>.
- [56] T. Rajbongshi, K. Kumar Sarmah, R. Ganduri, S. Cherukuvada, M. Arhangelskis, R. Thakuria, Mechanosynthesis of Eutectics of Anti-Inflammatory Drug Ethenzamide – A Comparison with Analogous Cocrystals, *Chemistry–Methods*. 1 (2021) 408–414. <https://doi.org/10.1002/cmt.d.202100016>.
- [57] S. Cherukuvada, T.N. Guru Row, Comprehending the Formation of Eutectics and Cocrystals in Terms of Design and Their Structural Interrelationships, *Cryst. Growth Des.* 14 (2014) 4187–4198. <https://doi.org/10.1021/cg500790q>.
- [58] R.D. Patel, M.K. Raval, Formulation of Diacerein Cocrystal Using  $\beta$ -Resorcylic Acid for Improvement of Physicomechanical and Biopharmaceutical Properties, *Org. Process Res. Dev.* 25 (2021) 384–394. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00298>.
- [59] M.R. Shimpi, S.L. Childs, D. Boström, S.P. Velaga, New cocrystals of ezetimibe with l-proline and imidazole, *CrystEngComm*. 16 (2014) 8984–8993. <https://doi.org/10.1039/C4CE01127A>.
- [60] M.D. Charpentier, J.-J. Devogelaer, A. Tijink, H. Meekes, P. Tinnemans, E. Vlieg, R. de Gelder, K. Johnston, J.H. ter Horst, Comparing and Quantifying the Efficiency of Cocrystal Screening Methods for Praziquantel, *Cryst. Growth Des.* 22 (2022) 5511–5525. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c00615>.
- [61] P. Garbacz, M. Wesolowski, DSC, FTIR and Raman Spectroscopy Coupled with Multivariate Analysis in a Study of Co-Crystals of Pharmaceutical Interest, *Molecules*. 23 (2018) 2136. <https://doi.org/10.3390/molecules23092136>.
- [62] P. Saganowska, M. Wesolowski, DSC as a screening tool for rapid co-crystal detection in binary mixtures of benzodiazepines with co-formers, *J. Therm. Anal. Calorim.* 133 (2018) 785–795. <https://doi.org/10.1007/s10973-017-6858-3>.
- [63] E. Lu, N. Rodríguez-Hornedo, R. Suryanarayanan, A rapid thermal method for cocrystal screening, *CrystEngComm*. 10 (2008) 665. <https://doi.org/10.1039/b801713c>.

- [64] H.-L. Lin, P.-C. Hsu, S.-Y. Lin, Theophylline–citric acid co-crystals easily induced by DSC–FTIR microspectroscopy or different storage conditions, *Asian J. Pharm. Sci.* 8 (2013) 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2013.07.003>.
- [65] M. Allesø, S. Velaga, A. Alhalaweh, C. Cornett, M.A. Rasmussen, F. van den Berg, H.L. de Diego, J. Rantanen, Near-Infrared Spectroscopy for Cocrystal Screening. A Comparative Study with Raman Spectroscopy, *Anal. Chem.* 80 (2008) 7755–7764. <https://doi.org/10.1021/ac8011329>.
- [66] M. Rodrigues, J. Lopes, M. Sarraguça, Vibrational Spectroscopy for Cocrystals Screening. A Comparative Study, *Molecules.* 23 (2018) 3263. <https://doi.org/10.3390/molecules23123263>.
- [67] A. Kumar, A. Nanda, In-silico methods of cocrystal screening: A review on tools for rational design of pharmaceutical cocrystals, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 63 (2021) 102527. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102527>.
- [68] M. Khalaji, M.J. Potrzebowski, M.K. Dudek, Virtual Cocrystal Screening Methods as Tools to Understand the Formation of Pharmaceutical Cocrystals—A Case Study of Linezolid, a Wide-Range Antibacterial Drug, *Cryst. Growth Des.* 21 (2021) 2301–2314. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c01707>.
- [69] E.F. Fiese, General pharmaceuticals—The new physical pharmacy, *J. Pharm. Sci.* 92 (2003) 1331–1342. <https://doi.org/10.1002/jps.10366>.
- [70] Y.A. Abramov, C. Loschen, A. Klamt, Rational Coformer or Solvent Selection for Pharmaceutical Cocrystallization or Desolvation, *J. Pharm. Sci.* 101 (2012) 3687–3697. <https://doi.org/10.1002/jps.23227>.
- [71] A. Klamt, Conductor-like Screening Model for Real Solvents: A New Approach to the Quantitative Calculation of Solvation Phenomena, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 2224–2235. <https://doi.org/10.1021/j100007a062>.
- [72] A. Klamt, Solvent-screening and co-crystal screening for drug development with COSMO-RS, *J. Cheminform.* 4 (2012) O14. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-S1-O14>.
- [73] M. Guidetti, R. Hilfiker, M. Kuentz, A. Bauer-Brandl, F. Blatter, Exploring the Cocrystal Landscape of Posaconazole by Combining High-Throughput Screening Experimentation with Computational Chemistry, *Cryst. Growth Des.* 23 (2023) 842–852. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c01072>.
- [74] P. Cysewski, In silico screening of dicarboxylic acids for cocrystallization with phenylpiperazine derivatives based on both cocrystallization propensity and solubility advantage, *J. Mol. Model.* 23 (2017) 136. <https://doi.org/10.1007/s00894-017-3287-y>.

- [75] C. Loschen, A. Klamt, Solubility prediction, solvate and cocrystal screening as tools for rational crystal engineering, *J. Pharm. Pharmacol.* 67 (2015) 803–811. <https://doi.org/10.1111/jphp.12376>.
- [76] E. Radha-Rani, G. Venkata-Radha, Engineering cocrystals of Paliperidone with enhanced solubility and dissolution characteristics, *Arh. Farm. (Belgr)*. 71 (2021) 393–409. <https://doi.org/10.5937/arhfarm71-32997>.
- [77] T. Friščić, S.L. Childs, S.A.A. Rizvi, W. Jones, The role of solvent in mechanochemical and sonochemical cocrystal formation: a solubility-based approach for predicting cocrystallisation outcome, *CrystEngComm*. 11 (2009) 418–426. <https://doi.org/10.1039/B815174A>.
- [78] H. Liu, H.C.S. Chan, X. Yu, J. Li, J. Li, Z. Zhou, Two Polymorphic Cocrystals of Theophylline with Ferulic Acid, *Cryst. Growth Des.* (2023). <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.3c00200>.
- [79] S. Mukherjee, *Crystal Engineering of Pharmaceutical Cocrystals*, University of South Florida, 2011.
- [80] J.A. Fernandes, M. Sardo, L. Mafra, D. Choquesillo-Lazarte, N. Masciocchi, X-ray and NMR Crystallography Studies of Novel Theophylline Cocrystals Prepared by Liquid Assisted Grinding, *Cryst. Growth Des.* 15 (2015) 3674–3683. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.5b00279>.
- [81] K. Aoki, T. Ichikawa, Y. Koinuma, Y. Iitaka, A 1:1 complex of theophylline and p-nitrophenol, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* 34 (1978) 2333–2336. <https://doi.org/10.1107/S0567740878008092>.
- [82] D.-K. Bučar, R.F. Henry, R.W. Duerst, X. Lou, L.R. MacGillivray, G.G.Z. Zhang, A 1:1 Cocrystal of Caffeine and 2-Hydroxy-1-Naphthoic Acid Obtained via a Slurry Screening Method, *J. Chem. Crystallogr.* 40 (2010) 933–939. <https://doi.org/10.1007/s10870-010-9766-y>.
- [83] D.-K. Bučar, R.F. Henry, X. Lou, R.W. Duerst, T.B. Borchardt, L.R. MacGillivray, G.G.Z. Zhang, Co-Crystals of Caffeine and Hydroxy-2-naphthoic Acids: Unusual Formation of the Carboxylic Acid Dimer in the Presence of a Heterosynthon, *Mol. Pharm.* 4 (2007) 339–346. <https://doi.org/10.1021/mp070004b>.
- [84] H.D. Arman, E.R.T. Tiekink, Benzene-1,2,4,5-tetracarboxylic acid bis(1,3,7-trimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1 H -purine-2,6-dione), *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*. 69 (2013) o1443–o1443. <https://doi.org/10.1107/S1600536813022563>.
- [85] D.-K. Bučar, G.M. Day, I. Halasz, G.G.Z. Zhang, J.R.G. Sander, D.G. Reid, L.R. MacGillivray, M.J. Duer, W. Jones, The curious case of (caffeine)·(benzoic acid): how heteronuclear seeding allowed the formation of an elusive cocrystal, *Chem. Sci.* 4 (2013) 4417. <https://doi.org/10.1039/c3sc51419f>.
- [86] J. Dong, D.-S. Cao, H.-Y. Miao, S. Liu, B.-C. Deng, Y.-H. Yun, N.-N. Wang, A.-P. Lu, W.-B. Zeng, A.F. Chen, ChemDes: an integrated web-based platform for molecular descriptor and

fingerprint computation, *J. Cheminform.* 7 (2015) 60. <https://doi.org/10.1186/s13321-015-0109-z>.

[87] R. Liu, S.-S. So, Development of Quantitative Structure–Property Relationship Models for Early ADME Evaluation in Drug Discovery. 1. Aqueous Solubility, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 41 (2001) 1633–1639. <https://doi.org/10.1021/ci010289j>.

[88] R. Liu, H. Sun, S.-S. So, Development of Quantitative Structure–Property Relationship Models for Early ADME Evaluation in Drug Discovery. 2. Blood-Brain Barrier Penetration, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 41 (2001) 1623–1632. <https://doi.org/10.1021/ci010290i>.

[89] C.W. Yap, PaDEL-descriptor: An open source software to calculate molecular descriptors and fingerprints, *J. Comput. Chem.* 32 (2011) 1466–1474. <https://doi.org/10.1002/jcc.21707>.

[90] C.M. Hansen, The Three Dimensional Solubility Parameter - Key to Paint Component Affinities II. - Dyes, Emulsifiers, Mutual Solubility and Compatibility, and Pigments, *J. Paint Technol.* 39 (1967) 505–510.

[91] C.M. Hansen, The universality of the solubility parameter, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* 8 (1969) 2–11. <https://doi.org/10.1021/i360029a002>.

[92] C.M. Hansen, The Three Dimensional Solubility Parameter and Solvent Diffusion Coefficient. Their Importance in Surface Coating Formulation, *J. Paint Technol.* (1967) 104.

[93] E.R. Gaikwad, S.S. Khabade, T.B. Sutar, M.R. Bhat, S.A. Payghan, Three-dimensional Hansen solubility parameters as predictors of miscibility in cocrystal formation, *Asian J. Pharm.* 11 (2017) 302–318.

[94] M.A. Mohammad, A. Alhalaweh, S.P. Velaga, Hansen solubility parameter as a tool to predict cocrystal formation, *Int. J. Pharm.* 407 (2011) 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.01.030>.

[95] H.-M. Yu, B.-X. Zhang, W.-H. Xing, M.-J. Liu, F.-F. Wang, N.-B. Gong, L. Zhang, Y. Lu, G.-H. Du, Investigation into the structures and physicochemical properties of multi-component crystals of voriconazole, *Chinese Chem. Lett.* (2022). <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2022.07.011>.

[96] A.O. Surov, A.P. Voronin, N.A. Vasilev, A. V. Churakov, G.L. Perlovich, Cocrystals of Fluconazole with Aromatic Carboxylic Acids: Competition between Anhydrous and Hydrated Solid Forms, *Cryst. Growth Des.* 20 (2020) 1218–1228. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b01490>.

[97] D. Ahuja, M. Svärd, Å.C. Rasmuson, Investigation of solid–liquid phase diagrams of the sulfamethazine–salicylic acid co-crystal, *CrystEngComm.* 21 (2019) 2863–2874. <https://doi.org/10.1039/C9CE00124G>.

- [98] M. Svärd, D. Ahuja, Å.C. Rasmuson, Calorimetric Determination of Cocrystal Thermodynamic Stability: Sulfamethazine-Salicylic Acid Case Study, *Cryst. Growth Des.* 20 (2020) 4243–4251. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b01253>.
- [99] J.S. Al-Otaibi, Y.S. Mary, S. Armaković, R. Thomas, Hybrid and bioactive cocrystals of pyrazinamide with hydroxybenzoic acids: Detailed study of structure, spectroscopic characteristics, other potential applications and noncovalent interactions using SAPT, *J. Mol. Struct.* 1202 (2020) 127316. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127316>.
- [100] T. Rajbongshi, K.K. Sarmah, A. Sarkar, R. Ganduri, S. Cherukuvada, T.S. Thakur, R. Thakuria, Preparation of Pyrazinamide Eutectics versus Cocrystals Based on Supramolecular Synthons Variations, *Cryst. Growth Des.* 18 (2018) 6640–6651. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.8b00878>.
- [101] R.N. Costa, A.L. Reviglio, S. Siedler, S.G. Cardoso, Y.G. Linck, G.A. Monti, A.M.G. Carvalho, J.A.L.C. Resende, M.H.C. Chaves, H.V.A. Rocha, D. Choquesillo-Lazarte, L. Infantes, S.L. Cuffini, New Multicomponent Forms of the Antiretroviral Nevirapine with Improved Dissolution Performance, *Cryst. Growth Des.* 20 (2020) 688–698. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.9b01129>.
- [102] X. Wang, M. Kong, D. Li, J. Fang, Z. Deng, H. Zhang, Stanazolol–aromatic carboxylic acid crystalline complexes: flexible tautomeric/ionization states and supramolecular synthons, *CrystEngComm.* 21 (2019) 2144–2153. <https://doi.org/10.1039/C8CE01439F>.
- [103] O.A. Fulas, A. Laferrière, T.J. Coderre, Novel Co-crystal of Pentoxifylline and Protocatechuic Acid Relieves Allodynia in Rat Models of Peripheral Neuropathic Pain and CRPS by Alleviating Local Tissue Hypoxia, *ACS Chem. Neurosci.* 12 (2021) 3855–3863. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.1c00312>.
- [104] S.M.A. Mashhadi, D. Yufit, H. Liu, P. Hodgkinson, U. Yunus, Synthesis and structural characterization of cocrystals of isoniazid and cinnamic acid derivatives, *J. Mol. Struct.* 1219 (2020) 128621. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128621>.
- [105] P. Sanphui, N.R. Goud, U.B.R. Khandavilli, A. Nangia, Fast Dissolving Curcumin Cocrystals, *Cryst. Growth Des.* 11 (2011) 4135–4145. <https://doi.org/10.1021/cg200704s>.
- [106] J.H. Friedman, Multivariate Adaptive Regression Splines, *Ann. Stat.* 19 (1991) 1–67. <https://doi.org/10.1214/aos/1176347963>.
- [107] M. Koba, T. Bączek, The Evaluation of Multivariate Adaptive Regression Splines for the Prediction of Antitumor Activity of Acridinone Derivatives, *Med. Chem. (Los. Angeles)* 9 (2013) 1041–1050. <https://doi.org/10.2174/1573406411309080005>.
- [108] M. Jalali-Heravi, A. Mani-Varnosfaderani, QSAR Modeling of 1-(3,3-Diphenylpropyl)-Piperidinyl Amides as CCR5 Modulators Using Multivariate Adaptive Regression Spline and

Bayesian Regularized Genetic Neural Networks, *QSAR Comb. Sci.* 28 (2009) 946–958.

<https://doi.org/10.1002/qsar.200860136>.

[109] M. Jalali-Heravi, M. Asadollahi-Baboli, A. Mani-Varnosfaderani, Shuffling multivariate adaptive regression splines and adaptive neuro-fuzzy inference system as tools for QSAR study of SARS inhibitors, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 50 (2009) 853–860.

<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2009.07.009>.

[110] V. Nguyen-Cong, G. Van Dang, B. Rode, Using multivariate adaptive regression splines to QSAR studies of dihydroartemisinin derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 31 (1996) 797–803.

[https://doi.org/10.1016/0223-5234\(96\)83973-0](https://doi.org/10.1016/0223-5234(96)83973-0).

[111] Q.-S. Xu, D.L. Massart, Y.-Z. Liang, K.-T. Fang, Two-step multivariate adaptive regression splines for modeling a quantitative relationship between gas chromatography retention indices and molecular descriptors, *J. Chromatogr. A.* 998 (2003) 155–167.

[https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(03\)00604-6](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(03)00604-6).

[112] J. Antanasijević, D. Antanasijević, V. Pocajt, N. Trišović, K. Fodor-Csorba, A QSPR study on the liquid crystallinity of five-ring bent-core molecules using decision trees, MARS and artificial neural networks, *RSC Adv.* 6 (2016) 18452–18464. <https://doi.org/10.1039/C5RA20775D>.

[113] N.R. Goud, K. Suresh, P. Sanphui, A. Nangia, Fast dissolving eutectic compositions of curcumin, *Int. J. Pharm.* 439 (2012) 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.09.045>.

[114] S.-M. Hyun, B.J. Lee, S.M. Abuzar, S. Lee, Y. Joo, S.-H. Hong, H. Kang, K.-A. Kwon, S. Velaga, S.-J. Hwang, Preparation, characterization, and evaluation of celecoxib eutectic mixtures with adipic acid/saccharin for improvement of wettability and dissolution rate, *Int. J. Pharm.* 554 (2019) 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.10.044>.

[115] G. Tiwari, R. Tiwari, A. Rai, Cyclodextrins in delivery systems: Applications, *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2 (2010) 72. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.67003>.

[116] H. Arima, K. Yunomae, K. Miyake, T. Irie, F. Hirayama, K. Uekama, Comparative Studies of the Enhancing Effects of Cyclodextrins on the Solubility and Oral Bioavailability of Tacrolimus in Rats, *J. Pharm. Sci.* 90 (2001) 690–701. <https://doi.org/10.1002/jps.1025>.

[117] J.C. de Miranda, T.E.A. Martins, F. Veiga, H.G. Ferraz, Cyclodextrins and ternary complexes: technology to improve solubility of poorly soluble drugs, *Brazilian J. Pharm. Sci.* 47 (2011) 665–681. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502011000400003>.

[118] T. Loftsson, M.E. Brewster, Pharmaceutical applications of cyclodextrins. 1. Drug solubilization and stabilization, *J. Pharm. Sci.* 85 (1996) 1017–1025.

<https://doi.org/10.1021/js950534b>.

[119] A. Rasheed, A. Kumar C.K., V.V.N.S.S. Sravanthi, Cyclodextrins as drug carrier molecule: A review, *Sci. Pharm.* 76 (2008) 567–598. <https://doi.org/10.3797/scipharm.0808-05>.

- [120] S. Shimpi, B. Chauhan, P. Shimpi, Cyclodextrins: application in different routes of drug administration., *Acta Pharm.* 55 (2005) 139–56.
- [121] N. Sharma, A. Baldi, Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview, *Drug Deliv.* 23 (2016) 729–747. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.938839>.
- [122] J.J. Leyden, G. Grove, C. Zerweck, A double-blind, comparative facial tolerance study of a new 10% sodium sulfacetamide & 5% sulfur aqueous gel (in a 10% urea vehicle) vs. a 10% sodium sulfacetamide & 5% sulfur topical suspension in rosacea & acne subjects with sensitive skin, *J. Am. Acad. Dermatol.* 50 (2004) P17. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.10.071>.
- [123] R.B. Rees, E.M. Hamlin, J.P. McGinley, Treatment of impetigo with sulfonamide-urea powder, *Calif. Med.* 76 (1952) 344–345.
- [124] M. Leavitt, A. Katona, D. Perez, Z. Anderson, A multicenter evaluation of 10% sulfacetamide sodium in a 10% urea vehicle scalp treatment lotion and a 10% urea deep cleansing antibacterial shampoo for the treatment of seborrheic dermatitis of the scalp, *J. Am. Acad. Dermatol.* 52 (2005) P111. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.10.454>.
- [125] Z. Song, J. Wang, K. Sundmacher, Evaluation of COSMO-RS for solid–liquid equilibria prediction of binary eutectic solvent systems, *Green Energy Environ.* 6 (2021) 371–379. <https://doi.org/10.1016/j.gee.2020.11.020>.
- [126] M.M. Abdallah, S. Müller, A. González de Castilla, P. Gurikov, A.A. Matias, M. do R. Bronze, N. Fernández, Physicochemical Characterization and Simulation of the Solid–Liquid Equilibrium Phase Diagram of Terpene-Based Eutectic Solvent Systems, *Molecules.* 26 (2021) 1801. <https://doi.org/10.3390/molecules26061801>.
- [127] A. Shishov, P. Makoś-Chełstowska, A. Bulatov, V. Andruch, Deep Eutectic Solvents or Eutectic Mixtures? Characterization of Tetrabutylammonium Bromide and Nonanoic Acid Mixtures, *J. Phys. Chem. B.* 126 (2022) 3889–3896. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c00858>.
- [128] H. Hildebrandt, Joel, *The Solubility of Non-Electrolytes*, Reinhold, New York, NY, USA, 1936.
- [129] C.M. Hansen, *The three dimensional solubility parameter and solvent diffusion coefficient, their importance in surface coating formulation*, Danish Technical Press, Copenhagen, Denmark, 1967.
- [130] D.M. Aragón, J.E. Rosas, F. Martínez, Thermodynamic study of the solubility of ibuprofen in acetone and dichloromethane, *Brazilian J. Pharm. Sci.* 46 (2010) 227–235. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502010000200009>.
- [131] P.R.S. Babu, C. V. Subrahmanyam, J. Thimmasetty, R. Manavalan, K. Valliappan, Extended Hansen’s solubility approach: meloxicam in individual solvents., *Pak. J. Pharm. Sci.* 20 (2007) 311–316.

- [132] P. Bustamante, B. Escalera, A. Martin, E. Sellés, Predicting the solubility of sulfamethoxypyridazine in individual solvents I: Calculating partial solubility parameters, *J. Pharm. Sci.* 78 (1989) 567–573. <https://doi.org/10.1002/jps.2600780712>.
- [133] J. Barra, F. Lescure, E. Doelker, P. Bustamante, The expanded hansen approach to solubility parameters. Paracetamol and citric acid in individual solvents, *J. Pharm. Pharmacol.* 49 (1997) 644–651. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1997.tb06086.x>.
- [134] C.M. Hansen, Polymer science applied to biological problems: Prediction of cytotoxic drug interactions with DNA, *Eur. Polym. J.* 44 (2008) 2741–2748. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2008.07.005>.
- [135] P.K. Mididoddi, M.A. Repka, Characterization of hot-melt extruded drug delivery systems for onychomycosis, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 66 (2007) 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.08.013>.
- [136] A.M. Agrawal, M.S. Dudhedia, E. Zimny, Hot Melt Extrusion: Development of an Amorphous Solid Dispersion for an Insoluble Drug from Mini-scale to Clinical Scale, *AAPS PharmSciTech.* 17 (2016) 133–147. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0425-7>.
- [137] S. Just, F. Sievert, M. Thommes, J. Breitreutz, Improved group contribution parameter set for the application of solubility parameters to melt extrusion, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 85 (2013) 1191–1199. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.04.006>.
- [138] Y. Zhang, R. Luo, Y. Chen, X. Ke, D. Hu, M. Han, Application of carrier and plasticizer to improve the dissolution and bioavailability of poorly water-soluble baicalein by hot melt extrusion, *AAPS PharmSciTech.* 15 (2014) 560–568. <https://doi.org/10.1208/s12249-013-0071-x>.
- [139] D. Obradović, F. Andrić, M. Zlatović, D. Agbaba, Modeling of Hansen’s solubility parameters of aripiprazole, ziprasidone, and their impurities: A nonparametric comparison of models for prediction of drug absorption sites, *J. Chemom.* 32 (2018). <https://doi.org/10.1002/cem.2996>.
- [140] S. Scheler, A. Fahr, X. Liu, Linear combination methods for prediction of drug skin permeation, *ADMET DMPK.* 2 (2014) 199–220. <https://doi.org/10.5599/admet.2.4.147>.
- [141] B. Hossin, K. Rizi, S. Murdan, Application of Hansen Solubility Parameters to predict drug-nail interactions, which can assist the design of nail medicines, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 102 (2016) 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.02.009>.
- [142] G. Járvas, C. Quellet, A. Dallos, Estimation of Hansen solubility parameters using multivariate nonlinear QSPR modeling with COSMO screening charge density moments, *Fluid Phase Equilib.* 309 (2011) 8–14. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2011.06.030>.



- [143] Z.J. Cárdenas, O.A. Almanza, A. Jouyban, F. Martínez, W.E. Acree, Solubility and preferential solvation of phenacetin in methanol + water mixtures at 298.15 K, *Phys. Chem. Liq.* 56 (2018) 16–32. <https://doi.org/10.1080/00319104.2016.1233185>.
- [144] C. Bustamante, P. Bustamante, Nonlinear Enthalpy–Entropy Compensation for the Solubility of Phenacetin in Dioxane–Water Solvent Mixtures, *J. Pharm. Sci.* 85 (1996) 1109–1111. <https://doi.org/10.1021/js950497o>.
- [145] D.R. Delgado, M.Á. Peña Fernández, F. Martínez, Preferential solvation of some sulfonamides in 1,4-dioxane + water co-solvent mixtures at 298.15 K according to the inverse Kirkwood-Buff integrals method, *Rev. La Acad. Colomb. Ciencias Exactas, Físicas y Nat.* 38 (2014) 104–114.
- [146] B. Long, T. Li, Y. Xia, X. Li, Y. Ding, Calorimetric properties of 1,9-Nonanedioic acid and its solubility in selected organic solvents, *J. Mol. Liq.* 272 (2018) 930–936. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.10.068>.
- [147] G.D. Pappa, E.C. Voutsas, K. Magoulas, D.P. Tassios, Estimation of the Differential Molar Heat Capacities of Organic Compounds at Their Melting Point, *Ind. Eng. Chem. Res.* 44 (2005) 3799–3806. <https://doi.org/10.1021/ie048916s>.
- [148] G.M. Kontogeorgis, G.K. Folas, *Thermodynamic Models for Industrial Applications*, Wiley, 2010. <https://doi.org/10.1002/9780470747537>.
- [149] H. Hojjati, S. Rohani, Measurement and Prediction of Solubility of Paracetamol in Water–Isopropanol Solution. Part 2. Prediction, *Org. Process Res. Dev.* 10 (2006) 1110–1118. <https://doi.org/10.1021/op060074g>.
- [150] S.H. Yalkowsky, M. Wu, Estimation of the ideal solubility (crystal–liquid fugacity ratio) of organic compounds, *J. Pharm. Sci.* 99 (2010) 1100–1106. <https://doi.org/10.1002/jps.21897>.
- [151] V.H. Alvarez, M.D.A. Saldaña, Modeling Solubility of Polycyclic Aromatic Compounds in Subcritical Water, *Ind. Eng. Chem. Res.* 50 (2011) 11396–11405. <https://doi.org/10.1021/ie201019b>.
- [152] S.H. Neu, S. V. Bhandarkar, E.W. Hellmuth, Differential molar heat capacities to test ideal solubility estimations, *Pharm. Res.* 14 (1997) 601–605. <https://doi.org/10.1023/A:1012148910975>.
- [153] H. Hildebrandt, Joel, J.M. Prausnitz, R.L. Scott, *Regular and Related Solutions*, Van Nostrand Reinhold: New York, 1970.
- [154] F.L. Nordström, Å.C. Rasmuson, Determination of the activity of a molecular solute in saturated solution, *J. Chem. Thermodyn.* 40 (2008) 1684–1692. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2008.06.016>.

- [155] M. Svärd, L. Zeng, M. Valavi, G.R. Krishna, Å.C. Rasmuson, Solid and Solution State Thermodynamics of Polymorphs of Butamben (Butyl 4-Aminobenzoate) in Pure Organic Solvents, *J. Pharm. Sci.* 108 (2019) 2377–2382. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.02.013>.
- [156] D. Cheuk, M. Svärd, Å.C. Rasmuson, Thermodynamics of the Enantiotropic Pharmaceutical Compound Benzocaine and Solubility in Pure Organic Solvents, *J. Pharm. Sci.* 109 (2020) 3370–3377. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.07.022>.
- [157] H. Yang, J. Thati, Å.C. Rasmuson, Thermodynamics of molecular solids in organic solvents, *J. Chem. Thermodyn.* 48 (2012) 150–159. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2011.12.015>.
- [158] R. Jia, K. Sun, R. Li, Y. Zhang, W. Wang, H. Yin, D. Fang, Q. Shi, Z. Tan, Heat capacities of some sugar alcohols as phase change materials for thermal energy storage applications, *J. Chem. Thermodyn.* 115 (2017) 233–248. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2017.08.004>.
- [159] D. Mealey, M. Svärd, Å.C. Rasmuson, Thermodynamics of risperidone and solubility in pure organic solvents, *Fluid Phase Equilib.* 375 (2014) 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2014.04.028>.
- [160] M. Svärd, T. Hjorth, M. Bohlin, Å.C. Rasmuson, Calorimetric Properties and Solubility in Five Pure Organic Solvents of N -Methyl- d -Glucamine (Meglumine), *J. Chem. Eng. Data.* 61 (2016) 1199–1204. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.5b00816>.
- [161] T. Sachsenhauser, S. Rehfeldt, A. Klamt, F. Eckert, H. Klein, Consideration of dimerization for property prediction with COSMO-RS-DARE, *Fluid Phase Equilib.* 382 (2014) 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2014.08.030>.
- [162] X. Huang, J. Wang, H. Hao, J. Ouyang, Y. Gao, Y. Bao, Y. Wang, Q. Yin, Determination and correlation of solubility and solution thermodynamics of coumarin in different pure solvents, *Fluid Phase Equilib.* 394 (2015) 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.03.022>.
- [163] X. Huang, J. Wang, A.G. Bairu, H. Hao, Solid–liquid phase equilibrium and mixing thermodynamic analysis of coumarin in binary solvent mixtures, *Phys. Chem. Liq.* 57 (2019) 204–220. <https://doi.org/10.1080/00319104.2018.1437917>.
- [164] S. Akay, B. Kayan, A. Jouyban, F. Martínez, W.E. Acree, Solubility of coumarin in (ethanol + water) mixtures: Determination, correlation, thermodynamics and preferential solvation, *J. Mol. Liq.* 339 (2021) 116761. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116761>.
- [165] D. Prat, A. Wells, J. Hayler, H. Sneddon, C.R. McElroy, S. Abou-Shehada, P.J. Dunn, CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents, *Green Chem.* 18 (2015) 288–296. <https://doi.org/10.1039/c5gc01008j>.
- [166] D. Prat, J. Hayler, A. Wells, A survey of solvent selection guides, *Green Chem.* 16 (2014) 4546–4551. <https://doi.org/10.1039/c4gc01149j>.

- [167] P.G. Jessop, Searching for green solvents, *Green Chem.* 13 (2011) 1391. <https://doi.org/10.1039/c0gc00797h>.
- [168] C. Larsen, P. Lundberg, S. Tang, J. Ràfols-Ribé, A. Sandström, E. Mattias Lindh, J. Wang, L. Edman, A tool for identifying green solvents for printed electronics, *Nat. Commun.* 12 (2021) 4510. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24761-x>.
- [169] D.M. Venturi, F. Campana, F. Marmottini, F. Costantino, L. Vaccaro, Extensive screening of green solvents for safe and sustainable UiO-66 synthesis, *ACS Sustain. Chem. Eng.* 8 (2020) 17154–17164. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c05587>.
- [170] M. Tobiszewski, J. Namieśnik, Greener organic solvents in analytical chemistry, *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* 5 (2017) 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2017.03.002>.
- [171] Y. Shen, B. Chen, T.A. van Beek, Alternative solvents can make preparative liquid chromatography greener, *Green Chem.* 17 (2015) 4073–4081. <https://doi.org/10.1039/C5GC00887E>.
- [172] P. Harten, T. Martin, M. Gonzalez, D. Young, The software tool to find greener solvent replacements, *PARIS III, Environ. Prog. Sustain. Energy.* 39 (2020) e13331. <https://doi.org/10.1002/ep.13331>.
- [173] M. Li, P.F. Harten, H. Cabezas, Experiences in designing solvents for the environment, *Ind. Eng. Chem. Res.* 41 (2002) 5867–5877. <https://doi.org/10.1021/ie010574s>.
- [174] H. Cabezas, P.F. Harten, M.R. Green, Designing Greener Solvents, *Chem. Eng.* 107 (2000) 107–109.
- [175] P.F. Harten, Program for Assisting the Replacement of Industrial Solvents ( PARIS III ), 18th Annu. Green Chem. Eng. Conf. (2014). <https://www.epa.gov/chemical-research/program-assisting-replacement-industrial-solvents-paris-iii>.
- [176] P. Harten, Finding greener solvent mixtures to replace those used in manufacturing processes -Paris III, 3rd Int. Congr. Sustain. Sci. Eng. ICOSSE 2013. (2013) 311–331.
- [177] D. Yang, L. Wang, P. Yuan, Q. An, B. Su, M. Yu, T. Chen, K. Hu, L. Zhang, Y. Lu, G. Du, Cocystal virtual screening based on the XGBoost machine learning model, *Chinese Chem. Lett.* (2022) 107964. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2022.107964>.
- [178] D. Wang, Z. Yang, B. Zhu, X. Mei, X. Luo, Machine-Learning-Guided Cocystal Prediction Based on Large Data Base, *Cryst. Growth Des.* 20 (2020) 6610–6621. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00767>.
- [179] S. Shayanfar, A. Jouyban, S. Velaga, A. Shayanfar, Prediction of cocystal formation between drug and cofomer by simple structural parameters, *J. Reports Pharm. Sci.* 11 (2022) 182. [https://doi.org/10.4103/jrptps.JRPTPS\\_172\\_21](https://doi.org/10.4103/jrptps.JRPTPS_172_21).

- [180] T. Heng, D. Yang, R. Wang, L. Zhang, Y. Lu, G. Du, Progress in Research on Artificial Intelligence Applied to Polymorphism and Cocrystal Prediction, *ACS Omega*. 6 (2021) 15543–15550. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01330>.
- [181] Y. Jiang, Z. Yang, J. Guo, H. Li, Y. Liu, Y. Guo, M. Li, X. Pu, Coupling complementary strategy to flexible graph neural network for quick discovery of coformer in diverse co-crystal materials, *Nat. Commun.* 12 (2021) 5950. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26226-7>.
- [182] Z. Zheng, Y. Deng, W. Xie, S. Chen, X. Liang, S. Liu, Y. Jiang, H. Yang, Co-Former Screening Method for Multicomponent Crystals Based on Partial Least Squares Regression: A Case Study of Ciprofloxacin, *Cryst. Growth Des.* (2023). <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.2c01414>.
- [183] F. Xiao, Y. Cheng, J.-R. Wang, D. Wang, Y. Zhang, K. Chen, X. Mei, X. Luo, Cocrystal Prediction of Bexarotene by Graph Convolution Network and Bioavailability Improvement, *Pharmaceutics*. 14 (2022) 2198. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102198>.
- [184] M.-J. Lee, J.-Y. Kim, P. Kim, I.-S. Lee, M.E. Mswahili, Y.-S. Jeong, G.J. Choi, Novel Cocrystals of Vonoprazan: Machine Learning-Assisted Discovery, *Pharmaceutics*. 14 (2022) 429. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020429>.
- [185] A. Vriza, I. Sovago, D. Widdowson, V. Kurlin, P.A. Wood, M.S. Dyer, Molecular set transformer: attending to the co-crystals in the Cambridge structural database, *Digit. Discov.* 1 (2022) 834–850. <https://doi.org/10.1039/D2DD00068G>.
- [186] M.E. Mswahili, M.-J. Lee, G.L. Martin, J. Kim, P. Kim, G.J. Choi, Y.-S. Jeong, Cocrystal Prediction Using Machine Learning Models and Descriptors, *Appl. Sci.* 11 (2021) 1323. <https://doi.org/10.3390/app11031323>.
- [187] F. Fornari, F. Montisci, F. Bianchi, M. Cocchi, C. Carraro, F. Cavaliere, P. Cozzini, F. Peccati, P.P. Mazzeo, N. Riboni, M. Careri, A. Bacchi, Chemometric-assisted cocrystallization: supervised pattern recognition for predicting the formation of new functional cocrystals, *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 226 (2022) 104580. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2022.104580>.
- [188] L. Zheng, B. Zhu, Z. Wu, X. Fang, M. Hong, G. Liu, W. Li, G. Ren, Y. Tang, Strategy for Efficient Discovery of Cocrystals via a Network-Based Recommendation Model, *Cryst. Growth Des.* 20 (2020) 6820–6830. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00911>.
- [189] A.J. Bennett, A.J. Matzger, Progress in Predicting Ionic Cocrystal Formation: The Case of Ammonium Nitrate, *Chem. – A Eur. J.* (2023). <https://doi.org/10.1002/chem.202300076>.
- [190] Z. Zhou, M. Eden, W. Shen, Treat Molecular Linear Notations as Sentences: Accurate Quantitative Structure–Property Relationship Modeling via a Natural Language Processing Approach, *Ind. Eng. Chem. Res.* 62 (2023) 5336–5346. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.2c04070>.

- [191] T.A. Syed, K.B. Ansari, A. Banerjee, D.A. Wood, M.S. Khan, M.K. Al Mesfer, Machine-learning predictions of caffeine co-crystal formation accompanying experimental and molecular validations, *J. Food Process Eng.* 46 (2023). <https://doi.org/10.1111/jfpe.14230>.
- [192] L. Zheng, B. Zhu, Z. Wu, F. Liang, M. Hong, G. Liu, W. Li, G. Ren, Y. Tang, SMINBR: An Integrated Network and Chemoinformatics Tool Specialized for Prediction of Two-Component Crystal Formation, *J. Chem. Inf. Model.* 61 (2021) 4290–4302. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00601>.
- [193] N.Z. Arman, S. Salmiati, A. Aris, M.R. Salim, T.H. Nazifa, M.S. Muhamad, M. Marpongahtun, A Review on Emerging Pollutants in the Water Environment: Existences, Health Effects and Treatment Processes, *Water.* 13 (2021) 3258. <https://doi.org/10.3390/w13223258>.
- [194] L. Cizmas, V.K. Sharma, C.M. Gray, T.J. McDonald, Pharmaceuticals and personal care products in waters: occurrence, toxicity, and risk, *Environ. Chem. Lett.* 13 (2015) 381–394. <https://doi.org/10.1007/s10311-015-0524-4>.
- [195] A. Florentin, A. Hautemanière, P. Hartemann, Health effects of disinfection by-products in chlorinated swimming pools, *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 214 (2011) 461–469. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.07.012>.
- [196] K.D. Allen, L.M. Thoma, Y.M. Golightly, Epidemiology of osteoarthritis, *Osteoarthr. Cartil.* 30 (2022) 184–195. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.020>.
- [197] A. Sionkowska, Collagen blended with natural polymers: Recent advances and trends, *Prog. Polym. Sci.* 122 (2021) 101452. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2021.101452>.
- [198] S. Mitura, A. Sionkowska, A. Jaiswal, Biopolymers for hydrogels in cosmetics: review, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 31 (2020) 50. <https://doi.org/10.1007/s10856-020-06390-w>.
- [199] K. Valachová, L. Šoltés, Hyaluronan as a Prominent Biomolecule with Numerous Applications in Medicine, *Int. J. Mol. Sci.* 22 (2021) 7077. <https://doi.org/10.3390/ijms22137077>.
- [200] C. Schiraldi, A. Stellavato, F. de Novellis, A. La Gatta, M. De Rosa, Hyaluronan viscosupplementation: state of the art and insight into the novel cooperative hybrid complexes based on high and low molecular weight HA of potential interest in osteoarthritis treatment, *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* 13 (2016) 36–37. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2016.13.1.036>.
- [201] J. Peck, A. Slovek, P. Miro, N. Vij, B. Traube, C. Lee, A.A. Berger, H. Kassem, A.D. Kaye, W.F. Sherman, A. Abd-Elseyed, A Comprehensive Review of Viscosupplementation in Osteoarthritis of the Knee, *Orthop. Rev. (Pavia).* 13 (2021). <https://doi.org/10.52965/001c.25549>.

- [202] F. Comblain, G. Rocasalbas, S. Gauthier, Y. Henrotin, Chitosan: A promising polymer for cartilage repair and viscosupplementation, *Biomed. Mater. Eng.* 28 (2017) S209–S215. <https://doi.org/10.3233/BME-171643>.
- [203] R. Rieger, C. Boulocher, S. Kaderli, T. Hoc, Chitosan in viscosupplementation: in vivo effect on rabbit subchondral bone, *BMC Musculoskelet. Disord.* 18 (2017) 350. <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1700-4>.
- [204] A. Aleixandre, J.V. Gil, J. Sineiro, C.M. Rosell, Understanding phenolic acids inhibition of  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase and influence of reaction conditions, *Food Chem.* 372 (2022) 131231. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131231>.
- [205] A.M. Dirir, M. Daou, A.F. Yousef, L.F. Yousef, A review of alpha-glucosidase inhibitors from plants as potential candidates for the treatment of type-2 diabetes, *Phytochem. Rev.* 21 (2022) 1049–1079. <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09773-1>.
- [206] R. Bashary, M. Vyas, S.K. Nayak, A. Suttee, S. Verma, R. Narang, G.L. Khatik, An Insight of Alpha-amylase Inhibitors as a Valuable Tool in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus, *Curr. Diabetes Rev.* 16 (2020) 117–136. <https://doi.org/10.2174/1573399815666190618093315>.
- [207] C. Parmeggiani, S. Catarzi, C. Matassini, G. D’Adamio, A. Morrone, A. Goti, P. Paoli, F. Cardona, Human Acid  $\beta$ -Glucosidase Inhibition by Carbohydrate Derived Iminosugars: Towards New Pharmacological Chaperones for Gaucher Disease, *ChemBioChem.* 16 (2015) 2054–2064. <https://doi.org/10.1002/cbic.201500292>.

Bydgoszcz dn. 26.05.2023

.....  
(podpis wnioskodawcy)