



# UNIwersytet Medyczny

## IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wydział Farmaceutyczny  
Katedra i Zakład Chemii Fizycznej i Biofizyki  
Kierownik: prof. dr hab. Witold Musiał

Wrocław, dn. 11 grudnia 2023 r.

Recenzja osiągnięcia naukowego  
doktora nauk farmaceutycznych, magistra inżyniera Macieja Przybyłka  
z Katedry Chemii Fizycznej - Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika  
Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

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

w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego

### Wprowadzenie

Przedstawiony mi do recenzji zespół publikacji, przewidziany jako osiągnięcie naukowe prezentowane w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora habilitowanego, stanowi monotematyczny cykl piętnastu publikacji w recenzowanych, międzynarodowych czasopismach naukowych o ugruntowanej w Europie i na świecie renomie.

Kandydat do stopnia doktora habilitowanego jest pierwszym autorem w ośmiu z tych publikacji (A1, A3-A6, A8, A10, A13), podczas gdy w czterech (A7, A11, A12, A15) jest jednym z kolejnych autorów. W pozostałych trzech publikacjach (A2, A9, A14) jest ostatnim autorem. Oznaczenia publikacji recenzent identyfikuje w kolejnych częściach swojej opinii.

Kandydat deklaruje jako temat swojej pracy badawczej, której zwieńczeniem na tym etapie ma być stopień doktora habilitowanego m.in. „[...] badania nad rozpuszczalnością wybranych farmaceutyków oraz ich powinowactwem do innych substancji [...]”. Recenzent chciałby tutaj zaznaczyć, że pojęcie „farmaceutyków”, jako nieprecyzyjne, ma raczej zastosowanie popularnonaukowe lub publicystyczne, i zostało już wiele lat temu zastąpione we współczesnej literaturze naukowej określeniem „substancja lecznicza”, „substancja biologicznie czynna”, „aktywny składnik farmaceutyczny”, itp.

Jak słusznie zauważa Kandydat rozpuszczalność jest jedną z podstawowych właściwości substancji leczniczych, a liczba publikacji na ten temat ma tendencję wzrostową, co jednak nie zawsze należy wiązać ze wzrostem znaczenia tematu lub przedmiotu badań. W tym jednak przypadku poruszany przez Kandydata problem, problem rozpuszczalności, ma gigantyczny wpływ na szereg zjawisk w fazie farmaceutycznej, takich jak biodostępność, dostępność farmaceutyczna, oraz inne parametry np. właściwości fizykochemiczne istotne z

punktu widzenia aplikacji w przemyśle farmaceutycznym i recepturze farmaceutycznej, jak np. lepkość, lotność, polarność, hydrofobowość, trwałość, właściwości kwasowo-zasadowe. W parze z tymi spostrzeżeniami idzie równie ważne spostrzeżenie, że to rozpuszczalniki niewodne stanowią istotny udział we wszystkich substancjach wykorzystywanych na etapie syntezy i analizy substancji biologicznie czynnych, oraz na etapie wytwarzania produktu leczniczego. Przy tej okazji recenzent z obowiązku rekomenduje wyraźne odróżnianie w przyszłych publikacjach i wypowiedziach Kandydata substancji biologicznie czynnej lub aktualnego bądź potencjalnego API od produktu leczniczego.

W wielu przypadkach przemysł farmaceutyczny poszukuje dla procesów technologicznych rozpuszczalników o ograniczonym niekorzystnym wpływie na środowisko naturalne i zdrowie człowieka. Rozpuszczalność odgrywa bardzo ważną rolę w badaniach biodostępności i dostępności farmaceutycznej, stając się jednym z czynników wpływających na wynik badań skринingowych w biotechnologii farmaceutycznej lub w badaniach rozwojowych nowych produktów leczniczych. Jej modyfikacja za pomocą solubilizatorów może przyczynić się do poprawy właściwości badanych układów farmaceutycznych. Zarówno rozpuszczalność, jak i solubilizacja mogą być obserwowane poprzez rejestrację zjawisk termodynamicznych na poziomie fenomenologicznym, a przez odpowiednią interpretację bazującą na molekularnej strukturze materii można uzyskać wartościowe informacje dotyczące dalszego postępowania z API w procesie rozwoju leku. Istotnie, jak wspomina Kandydat, wymagany wzrost rozpuszczalności można uzyskać przez zastosowanie odpowiednich kokryształów API z inną substancją lub odpowiednich układów eutektycznych, recenzent jednak chciałby przypomnieć, że otrzymanie tego typu struktur może prowadzić do nieprzewidywanych i niekorzystnych zmian profilu rozpuszczalności, co także powinno towarzyszyć rozważaniom nt. modyfikowania tego parametru w potencjalnych produktach leczniczych. Wzrost rozpuszczalności nie zawsze jest pożądanym kierunkiem w badaniach z obszaru biofarmacji lub technologii postaci leku. Metody fizykochemiczne w farmacji, takie jak: pomiary termodynamiczne, sporządzanie wykresów fazowych oraz rozwój metod obliczeniowych umożliwiają obecnie uzyskiwanie szczegółowych charakterystyk właściwości molekularnych cząsteczek, wpływających na ich rozpuszczalność w ustalonych rozpuszczalnikach lub ich grupach. Kandydat znakomicie wywiązał się z zadania charakteryzacji licznych układów API – rozpuszczalnik, stosując nowoczesne metody badawcze, zarówno eksperymentalne - spektroskopowe, termoanalityczne, dyfrakcyjne, jak i obliczeniowe. Zarówno treść, jak i skład autorski cyklu publikacji potwierdzają uzyskanie wyników o wysokim stopniu wiarygodności oraz możliwości aplikacji tych wyników badań w obszarze farmacji praktycznej.

Cel badań zaproponowany przez dr Macieja Przybyłką obejmuje opisanie układów wieloskładnikowych zawierających wybrane API w świetle takich cech jak mieszalność, zdolność do tworzenia kompleksów z innymi substancjami oraz rozpuszczalność w czystych rozpuszczalnikach organicznych i ich mieszaninach z wodą. Kandydat słusznie uznaje, że elementami spajającymi te obszary są wspólne fizykochemiczne podstawy teoretyczne, posługujące się pojęciami oddziaływań międzycząsteczkowych, oraz wykorzystujące podobne narzędzia intelektualne z obszaru molekularnej teorii struktury materii, charakterystyczne dla rozważań określanych jako badania w zakresie farmacji fizycznej. Kandydat wybrał jako obiekty badawcze liczne substancje lecznicze, oraz niektóre związki pochodzenia naturalnego, które wykazują aktywność farmakologiczną, aczkolwiek tutaj recenzent ponownie pragnie przypomnieć, że farmacja jako nauka zajmuje się m.in. substancjami leczniczymi, a ich definicja wprawdzie ma aplikacyjny rodowód, jednak stanowią one ściśle określone związki chemiczne, np. kofeina jako metyloksantyna jest substancją leczniczą, niezależnie od jej pochodzenia – o ile spełnia odpowiednie wymogi.

Z radością należy przyjąć fakt, że badacze pracujący w obszarze chemii praktycznej wdrażają idee, które miały kluczowy wpływ na zrozumienie struktury ciekłych układów dwuskładnikowych i trójskładnikowych, w szczególności zaś zrozumienie rozpuszczalności ciała stałego w cieczy. Recenzent pragnie pogratulować Kandydatowi wyboru drogi, którą podążali Hildebrandt i Hansen mając na uwadze rozwój nowoczesnej wiedzy przyrodniczej o otaczającym nas świecie, przy czym umieli oni stosować ją w realnym świecie praktycznych rozwiązań technicznych. Kandydat, wraz z całym багаżem swojej wiedzy naukowej, pragnie wejść do świata nauk farmaceutycznych, w którym nadrzędnym przedmiotem zainteresowania jest lek, a jego głównymi orędownikami są zawodowi farmaceuci, szkoleni i wychowywani w uznanych uczelniach medycznych. Zainteresowania Kandydata, oraz skuteczna realizacja pasji badawczej dają perspektywę akomodacji Kandydata w tym świecie, oraz prezentują horyzont jego skutecznej pracy na rzecz farmacji naukowej i społeczności farmaceutów-naukowców.

## Osiągnięcie naukowe

W pracy **A1** (Maciej Przybyłek, Dorota Ziółkowska, Karina Mroczyńska, Piotr Cysewski\*, Applicability of Phenolic Acids as Effective Enhancers of Cocrystal Solubility of Methylxanthines, *Cryst. Growth Des.* 17 (2017) 2186–2193) Kandydat przeanalizował możliwość zastosowania kwasów fenolowych jako potencjalnych kokryształów dla pochodnych metyloksantyny zarówno pod kątem prawdopodobieństwa kokrysztalizacji, jak i korzyści w zakresie rozpuszczalności za pomocą entalpii mieszania w ramach modelu COSMO-RS. Kandydat stwierdził wysoce liniową zależność szacowanymi rozpuszczalnościami kokryształów teofiliny i kofeiny, a kwasy fenolowe z kilkoma grupami hydroksylowymi przy pierścieniu fenyłowym są obiecującymi kandydatami do kokrysztalizacji metodą mechanochemiczną. Te nowe ciała stałe Kandydat przebadął wraz z zespołem przy użyciu dyfraktometrii rentgenowskiej i spektroskopii w podczerwieni.

Pracę badawczą **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) Kandydat ukierunkował na badania nowej teoretycznej procedury przesiewowej doboru substancji dla kokryształów zwiększających szybkości rozpuszczania leków, opartej na zbiorze uczącym z przypadków kokryształów z literatury naukowej. Analiza statystyczna pozwoliła Kandydatowi na sformułowanie kryteriów ilościowych. Spośród 3679 deskryptorów molekularnych, Kandydat wyróżnił względną wartość wskaźnika lipopowinowactwa jako najwłaściwszą miarę rozróżnienia tzw. przypadków pozytywnych i negatywnych. Według Kandydata wskaźnik lipopowinowactwa obliczany na podstawie dwuwymiarowych informacji o strukturze chemicznej, jest prosty i niedrogi obliczeniowo. Wyniki pozwoliły Kandydatowi na ustalenie najbardziej obiecujących koformerów takich leków, jak iloperydon, rytonawir, karbamazepina i entenzamid.

Praca badawcza **A3** (Maciej Przybyłek\*, Piotr Cysewski, Distinguishing Cocrystals from Simple Eutectic Mixtures: Phenolic Acids as Potential Pharmaceutical Coformers, *Cryst. Growth Des.* 18 (2018) 3524–3534) jest skoncentrowana na opracowaniu i walidacji obliczeniowego modelu wieloparametrowego zawierającego deskryptory jednowymiarowe i dwuwymiarowe QSPR/QSAR dla układów binarnych kwasu fenolowego. Kandydat optymalizował współczynniki regresji dla układów zawierających proste eutektyki binarne lub kokryształy, a zbiór uczący obejmował dane literaturowe wzbogacone o wyniki eksperymentalne zespołu badawczego. Zaproponowane podejście Kandydat uważa za bardzo proste i wymagające jedynie informacji o strukturze zakodowanej w kanonicznym ciągu znaków SMILES. Zespół badawczy wraz z Kandydatem odwrócił metodologicznie problem przesiewania kokryształów i skupił się na jednorodnej grupie koformerów do kokrysztalizacji z

różnymi lekami, w miejsce poszukiwaniu koformerów dla konkretnej substancji leczniczej, co okazało się bardzo skuteczne i doprowadziło do ułatwienia selekcji par do kokryształizacji z prawdopodobieństwem nawet 80%.

W pracy badawczej **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) Kandydat kontynuował ważny wątek swoich badań w obszarze rozpuszczalności i opracował nową metodę przewidywania parametrów rozpuszczalności Hansena (HSP), łącząc wielowymiarową metodologię regresji adaptacyjnej (MARSplines) z prostą regresją wielowymiarową obejmującą jednowymiarowe i dwuwymiarowe molekularne deskryptory PaDEL. Kandydat sprawdzał skuteczność uzyskanych modeli za pomocą wewnętrznej walidacji QSPR/QSAR oraz przewidując klasyfikację rozpuszczalności polimerów i leczniczych substancji stałych w zbiorach rozpuszczalników. Uzyskane modele pozwoliły obliczyć wymagane HSP, tj. oparte o oddziaływania dyspersyjne, polaryzacyjne i wodorowe. Uzyskane wartości HSP były skorelowane z danymi eksperymentalnymi i na podstawie dostarczonych modeli możliwe było charakteryzowanie rozpuszczanej substancji leczniczej i rozpuszczalnika, dla których nie było dostępnych danych HSP.

W pracy badawczej nad zwiększaniem rozpuszczalności kurkuminy, prezentowanej jako **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), Kandydat przeprowadził szerokie badania eksperymentalne i teoretyczne w celu identyfikacji skutecznych solubilizatorów kurkuminy i sformułował model QSPR korelujący deskryptory molekularne ze zmierzonymi rozpuszczalnościami. Autor uzyskał umiarkowane zwiększenie rozpuszczalności kurkuminy, największe w przypadku kokryształizacji tej substancji z pirogalolem. Analizę teoretyczną Kandydat rozszerzył na naturalne analogi kurkuminy: demetoksykurkuminę, bisdemetoksykurkuminę,  $\alpha$ -,  $\beta$ - i Ar-turmerony. Ostatecznie Kandydat uzyskał listę koformerów odpowiednich do przygotowania binarnych mieszanin stałych o potencjalnie zwiększonej rozpuszczalności.

W pracy **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) Kandydat odniósł się do bezpośredniego wpływu kwasów dikarboksyłowych (DA) jako hydrofilowych i nietoksycznych składników kokryształów i solubilizatorów substancji leczniczych (API). Kandydat opracował model przesiewu kokryształów w oparciu o metodologię MARSplines (Multivariate Adaptive Regression Splines) i deskryptory SMILES. Okazało się, że sulfametazyna może tworzyć nowe wieloskładnikowe kryształy z kwasami szczawiovym, malonowym i maleinowym, w przypadku którego zaobserwowano znaczny, bo 10-krotny wzrost rozpuszczalności. Kandydat wraz z zespołem przebadał 608 kokryształów i 104 układów eutektycznych. Prawdopodobieństwo właściwej klasyfikacji kokryształów sięgało nawet 91%, a układów eutektycznych 81%.

Praca **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) pozwoliła Kandydatowi, współpracującemu z zespołem, sformułować ilościowy związek stałej wiązania ( $\ln K$ ) szeregu ligandów z beta-cyklodekstryną ( $\beta$ -CD), na podstawie metodologii MARSplines z deskryptorami molekularnymi wyprowadzonymi z ciągów znaków SMILES. Podejście to umożliwiło ustalenie równań regresji opartych o ww. deskryptory molekularne. Autorzy

potwierdzili hydrofobowy charakter wnętrza cyklodekstryny za pomocą deskryptorów związanych z polarnością, takich jak XlogP i zaproponowali wykorzystanie modelu do przewidywania powinowactwa różnych ligandów do  $\beta$ -CD. Ponadto, co ważne z punktu widzenia technologii farmaceutycznej, Autorzy wraz z Kandydatem zaproponowali niestandardowe zastosowanie klasyfikacji leków w ramach Systemu Klasyfikacji Biofarmaceutycznej (BCS), za pomocą szacunkowej wartości  $\ln K$ . Ma to pozwolić na skuteczne i proste odróżnianie leków z I-ej i II-ej klasy BCS od leków z II-ej i IV-ej klasy BCS. Stwierdzono ponadto, że leki z I-ej klasy wykazują większe powinowactwo do  $\beta$ -CD niż leki z klasy III-ej i IV-ej). Dla porządku recenzent wskazuje, że osiągnięcie w tym zakresie jest bardzo istotne, jednak przypomina równocześnie, że zasadniczo właściwości hydrofilowo-lipofilowe cyklodekstryn są dobrze poznane – jak sądzi recenzent wyniki badań posłużą na pewno do oceny innych, mniej znanych substancji pomocniczych stosowanych w farmacji.

Publikacja **A8** (Maciej Przybyłek, Patrycja Walczak, Dorota Ziólkowska, 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) ma ważny wymiar praktyczny, i jako taka dobrze zbliża Kandydata – chemika inżyniera oraz teoretyka, do praktyki badań w farmacji naukowej. Kandydat wraz ze współpracownikami podjął się wykreślenia binarnych diagramów fazowych mieszanin sulfanilamidu z mocznikiem (SN-U) i sulfacetamidu z mocznikiem (SC-U) metodą DSC. Kandydat stwierdził, że w obu mieszaninach tworzą się proste eutektyki binarne. Ograniczoną mieszalność w stanie stałym obserwowaną za pomocą DSC Autor potwierdził również za pomocą PXRD i FTIR-ATR stałych dyspersji, jednak zaproponował szczegółową charakterystykę potencjalnych par homo- i heterocząsteczkowych metodami obliczeniowymi. Zgodnie ze znanymi przewidywaniami, mieszaniny eutektyczne można interpretować jako takie równowagi, dla których maksymalizowana jest wzajemna solwatacja wszystkich składników.

W pracy **A9** (Piotr Cysewski, Patrycja Walczak, Dorota Ziólkowska, Izabela Grela, Maciej Przybyłek\*, *Experimental and theoretical studies on the Sulfamethazine-Urea and Sulfamethizole-Urea solid-liquid equilibria*) Kandydat zastosował różnicową kalorymetrię skaningową (DSC) do wyznaczenia diagramów fazowych ciała stałe-ciecz dla układów: sulfametazyna-mocznik (SI-U) oraz sulfametyzolu-mocznik (SO-U). Kandydat wykazał, że obydwie sulfonamidy tworzą z mocznikiem prosty binarny układ eutektyczny, przy czym potwierdził brak tworzenia się nowej fazy kokryształu, metodą proszkowej dyfraktometrii rentgenowskiej (PXRD) i spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera przy osłabionym całkowitym współczynniku odbicia (FTIR-ATR). Wprowadzając Kandydat ustalił ograniczoną mieszalność w stanie stałym, jednak metodami obliczeniowymi wykazał wysokie powinowactwo sulfametazyny i sulfametyzolu do mocznika w fazie ciekłej. Według Autora najistotniejszy wkład w ogólną stabilizację układów ma samoasocjacja badanych sulfonamidów. Co ważne, diagramy fazowe Kandydat modelował przy użyciu różnych metod obliczeniowych ( $\lambda h$ , NRTL, Wilsona) i stwierdził ostatecznie, że równanie  $\lambda h$  ma najwyższy potencjał predykcyjny, co pozwala na bardzo dokładne odwzorowanie wyników eksperymentów.

Artykuł **A10** (*J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 61 (2021) 102186; 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) skupia się na właściwościach termodynamicznych fenacetyny w stanie stałym, oraz w stanie roztworu nasyconego w rozpuszczalnikach czystych i binarnych. Badania prowadzono metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej i spektroskopowych pomiarów rozpuszczalności. Kandydat uzyskał i zastosował wartości temperaturowe pojemności cieplnej substancji czynnej w stanie stałym, jak i w stanie ciekłym,

do precyzyjnego określenia rozpuszczalności idealnej, termodynamicznych funkcji topnienia oraz współczynników aktywności substancji czynnej w badanych roztworach. Ponadto Kandydat, wraz z zespołem, zastosował równania rozpuszczalności Jouybona-Acree do interpretacji wyników nadmiarowej rozpuszczalności fenacetyny w wodnych mieszaninach dwuskładnikowych metanolu, DMSO, DMF, 1,4-dioksanu i acetonitrylu. Zgodnie z wynikami przebadane, binarne układy rozpuszczalników wykazywały silne dodatnie, nieidealne odchylenia od algebraicznej reguły mieszania. Ponadto Kandydat zaobserwował ciekawe zjawisko współrozpuszczalności fenacetyny w przypadku wodnych mieszanin z acetonitrylem lub 1,4-dioksanem. Także pozostałe trzy rozpuszczalniki działały jako silne współrozpuszczalniki.

W badaniu **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) Kandydat badał rozpuszczalność nikotynamidu (niacyny) w sześciu czystych rozpuszczalnikach i pięciu wodno-organicznym mieszaninach binarnych (metanol, 1,4-dioksan, acetonitryl, DMSO i DMF), uwzględniając parametr temperatury absolutnej. Ja wynika z przeprowadzonych badań, zaproponowany zestaw rozpuszczalników organicznych prezentuje różne efekty: współrozpuszczanie, rozpuszczanie synergistyczne i aktywność antagonistyczna wobec rozpuszczania, co może zapewnić elastyczne dostosowywanie rozpuszczalności niacyny. Ponadto Kandydat scharakteryzował niektóre parametry termodynamiki nikotynamidu metodą różnicowej kalorymetrii skaningowej, badając zmiany pojemności cieplnej w biegu topnienia. Dane eksperymentalne Kandydat wykorzystał do interpretacji za pomocą modelu COSMO-RS-DARE i stwierdził, że oddziaływania pomiędzy molekułami substancja rozpuszczona i rozpuszczalnika we wszystkich badanych układach mają istotny wpływ na badane procesy. Kandydat potwierdził ten fakt poprzez obliczenie wzajemnego powinowactwo składników w warunkach nasycenia. W badanych układach samoasocjacja nikotynamidu była dominującym elementem oddziaływań, a obliczenia COSMO-RS-DARE umożliwiły dopasowanie wyników eksperymentalnych i obliczeniowych.

W artykule **A12** (Piotr Cysewski\*, Maciej Przybyłek, Rafał Różalski, Experimental and Theoretical Screening for Green Solvents Improving Sulfamethizole Solubility, *Materials* (Basel). 14 (2021) 5915) Kandydat skupił się na możliwości zastosowania deskryptorów molekularnych wywodzących się z chemii kwantowej, wykorzystywanych w opracowaniach modelu zespołu sieci neuronowych (ENNM), do obliczeń rozpuszczalności sulfametyzolu (SMT) w czystych rozpuszczalnikach i mieszaninach binarnych z wodą. Procedura uczenia maszynowego obejmowała informacje zakodowane w profilach potencjału  $\sigma$  obliczonych przy użyciu podejścia COSMO-RS. Według Kandydata powstały model nieliniowy był dokładny i umożliwił szeroko zakrojone badania przesiewowe tzw. ekologicznych rozpuszczalników. Kandydat przebadął ponadto rozpuszczalność w wodzie, w pięciu czystych rozpuszczalnikach organicznych (acetonitryl, N,N-dimetyloformamid, sulfotlenek dimetylu, 1,4-dioksan i metanol), oraz w ich wodnych mieszaninach dwuskładnikowych w temperaturze 298,15, 303,15, 308,15 i 313,15 K. Eksperymentalna kolejność zmniejszania się rozpuszczalności SMT była następująca – od największej: N,N-dimetyloformamid, sulfotlenek dimetylu, metanol, acetonitryl, 1,4dioksan, woda, a analogiczną kolejność Kandydat zaobserwował w wodnych mieszaninach dwuskładnikowych. Kandydat ostatecznie poszukiwał zamiennika dla N,N-dimetyloformamid, ze względu na jego potencjalne, niekorzystne oddziaływanie na środowisko, czego wynikiem było zaproponowanie 4-formylomorfolina, która wydaje się spełniać wymagania wysokiego potencjału rozpuszczania, jak i bezpieczeństwa środowiskowego w większym stopniu niż N,N-dimetyloformamid.

Praca **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) stawia sobie za cel zaproponowanie i weryfikację eksperymentalną nowego protokołu skryningowego dla skutecznych i przyjaznych dla środowiska rozpuszczalników, na podstawie obliczeń rozpuszczalności metodą COSMO-RS, oraz powinowactwa substancja rozpuszczonej do rozpuszczalnika. Opracowany protokół skryningowy umożliwił identyfikację 4-formylomorfolina (4FM) jako korzystnego czynnika solubilizującego w porównaniu z innymi znanymi rozpuszczalnikami aprotocznymi, takimi jak DMSO i DMF. Badania eksperymentalne rozpuszczalności benzamidu, salicylamidu i etenzamidu w wodnych układach binarnych w różnych temperaturach potwierdziła trafność doboru układu rozpuszczalnika. Generalnie rozpuszczalność badanych amidów aromatycznych jest wysoka i zbliżona we wszystkich wymienionych rozpuszczalnikach aprotocznymi. W przypadku salicylamidu rozpuszczanego w wodnych mieszaninach 4FM Kandydat stwierdził silne działanie synergistyczne prowadzące do najwyższej rozpuszczalności w mieszaninie zawierającej 0,6 ułamka molowego 4-FM.

Kandydat nie wzdraga się przed badaniem substancji pochodzenia naturalnego, co już udowodnił w pracy **A5**. W pracy **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), podjął się zbadania hydrofobowej kumaryny, słabo rozpuszczalnej w wodzie, ale dobrze rozpuszczalnej w protonowych rozpuszczalnikach organicznych, np. w alkoholach tworząc teoretyczny test zgodności metodą obliczeniową COSMO-RS-DARE do wyznaczenia parametrów interakcji międzycząsteczkowych. Kandydat uzyskał bardzo dobre dopasowanie obliczonych rozpuszczalności kumaryny do danych doświadczalnych, potwierdzając doświadczalnie rozpuszczalność kumaryny w siedmiu alkoholach w funkcji temperatury, były to: metanol, etanol, 1-propanol i 2-propanol, 1-butanol, 1-pentanol, 1-oktanol. W celu oszacowania parametrów integracji COMSO-RS-DARE Kandydat sformułował odpowiednie regresje liniowe wykorzystujące dwuwymiarowy deskryptor molekularny lub odległość pomiędzy substancją rozpuszczoną i rozpuszczalnikiem w przestrzeni rozpuszczalności Hansena.

Publikacja **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) porusza zakres metodologiczny podobny do zakresu przedstawionego w pracy **A10**. Kandydat wykorzystał zbiór danych dotyczących rozpuszczalności acetaminofenu i fenacetyny w czystych i dwuskładnikowych mieszaninach rozpuszczalników do opracowania nieliniowego modelu głębokiego uczenia maszynowego przy użyciu deskryptorów molekularnych uzyskanych z obliczeń COSMO-RS. Kandydat uzupełnił zbiór danych bibliograficznych o wyniki pomiarów rozpuszczalności badanych substancji w wodnych mieszaninach 4-formylomorfoliny, DMSO lub DMF. Uzyskane rozpuszczalności obliczone za pomocą opracowanego zespołu sieci neuronowych były zgodne z danymi eksperymentalnymi, co umożliwiło zbadanie przesiewowe wielu kombinacji rozpuszczalników, a wyniki zostały zaprezentowane w postaci zbioru optymalnych hiperparametrów, oraz zbioru parametrów równania Jouybana – Acree'a.

## Sylwetka Kandydata

Zgodnie z dostarczoną dokumentacją Kandydat ma tytuł zawodowy **magistra inżyniera technologii chemicznej** w specjalności technologia procesów chemicznych uzyskany w 2010 roku na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Uniwersytetu Technologiczno-Przyrodniczego im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich - obecnie Politechnika

Bydgoska, oraz stopień naukowy **doktora nauk farmaceutycznych** uzyskany w 2016 roku na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, na podstawie rozprawy pt.: „Badania nad efektem orientacyjnym krystalitów i jego wykorzystaniem do systematycznego poszukiwania kokryształów z udziałem wybranych związków aktywnych farmakologicznie”. W roku 2011 rozpoczął pracę jako asystent w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, a od roku 2018 jest tam adiunktem.

W przebiegu swojej kariery naukowej Kandydat dokumentuje udział w projektach badawczych finansowanych ze środków publicznych na drodze trzech konkursów: grant wewnątrzuczelniany dla młodych naukowców (Badania nad modyfikowaniem rozpuszczalności wybranych związków aktywnych farmakologicznie poprzez kokrystalizację z fenolokwasami, Nr Id: MN-2/WF/2017, 2017), grant „Debiuty” w ramach programu „Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza” (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, 2020), grant „Grupy naukowe” w ramach programu „Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza” uzyskany dla zespołu „Biomaterials and Cosmetics Research Group”, a także pobyty naukowe w zagranicznych instytucjach badawczych (KTH Royal Institute of Technology - Sztokholm, Szwecja, RISE Research Institutes of Sweden - Sztokholm, Szwecja, Helmholtz-Zentrum Hereon: Institute for metallic Biomaterials - Geesthacht, Niemcy).

W dniu zgłoszenia sumaryczny IF prac Kandydata wynosił 144,869, liczba cytowań bez autocytowań 351, współczynnik Hirscha 14, a suma punktów MNiSW 3078, co stanowi bardzo optymistyczną i godną pochwały statystykę.

## Podsumowanie

W opinii recenzenta przedstawiona tematyka badawcza, jej realizacja, oraz opublikowane w licznych periodykach zagranicznych o zasięgu międzynarodowym wyniki stanowią ważny wkład w rozwój wiedzy o problematyce rozpuszczalności substancji leczniczych w skali krajowej i światowej. Pomimo drobnych niedociągnięć literackich wynikających prawdopodobnie z braku bezpośrednich studiów w dziedzinie farmacji praktycznej, przy bardzo dobrych wskaźnikach bibliometrycznych i niezłej aktywności w zakresie pozyskiwania grantów, uważam że zarówno temat badawczy, otrzymane wyniki, rozwiązania naukowe oraz rozwiązania praktyczne, a także ich wartościowa interpretacja zasługują na bardzo wysokie uznanie.

Podsumowując, Kandydat posiada w dorobku osiągnięcia naukowe stanowiące znaczny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych, w tym cykl powiązanych tematycznie artykułów naukowych opublikowanych w czasopiśmie naukowych, oraz wykazał się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni, w tym zagranicznej. W mojej opinii Kandydat spełnia warunki artykułu 219 obowiązującej Ustawy „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” z dnia 20 lipca 2018 r. i tym samym wnioskuję o dopuszczenie go do dalszych etapów postępowania związanego z nadaniem stopnia doktora habilitowanego.

Prof. dr hab. Witold Musiał

