



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

Zakład Chemii Leków

Dr hab. Tomasz Pawiński



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY
WYDZIAŁ
FARMACEUTYCZNY

tomasz.pawinski@wum.edu.pl

Warszawa, 8.01.2024 r.

Recenzja

osiągnięcia naukowego zatytułowanego „Eksperymentalne i teoretyczne badania nad rozpuszczalnością wybranych farmaceutyków oraz ich powinowactwem do innych substancji w fazie stałej i ciekłej” oraz ocena dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej dr n. farm. inż. Macieja Przybyłka, adiunkta w Katedrze Chemii Fizycznej na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

W związku z powołaniem mnie na recenzenta przez Radę Doskonałości Naukowej, na podstawie art. 221 ust. 4 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742) oraz Radę Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne w Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, na podstawie art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85), a także § 6 Uchwały nr 37 Senatu UMK w Toruniu z dnia 26 września 2023 r. przedstawiam recenzję osiągnięcia naukowego oraz ocenę całokształtu dorobku naukowego jak również osiągnięć dydaktyczno-organizacyjnych dr n. farm. inż. Macieja Przybyłka ubiegającego się o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Dane biograficzne

Pan dr Maciej Przybyłek dyplom magistra inżyniera technologii chemicznej uzyskał na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej Uniwersytetu Technologiczno-Przyrodniczego im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy w 2010 roku. Po ukończeniu studiów prowadził badania pod kierunkiem prof. dr hab. Jerzego Gacy w Katedrze Chemii i Ochrony Środowiska na Wydziale Technologii i Inżynierii Chemicznej obecnej Politechniki Bydgoskiej w ramach studiów doktoranckich. Jednak ze względu na rozpoczęcie pracy na stanowisku naukowo-dydaktycznym w aktualnym miejscu pracy – Katedrze Chemii Fizycznej dr Przybyłek nie ukończył studiów doktoranckich. Stopień doktora nauk farmaceutycznych otrzymał w roku 2016 na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy



Uniwersytetu M. Kopernika w Toruniu na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Badania nad efektem orientacyjnym krystalitów i jego wykorzystaniem do systematycznego poszukiwania ko-kryształów z udziałem wybranych związków aktywnych farmakologicznie”. Od roku 2018 jest zatrudniony na stanowisku adiunkta w Katedrze Chemii Fizycznej na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum Uniwersytetu M. Kopernika w Toruniu.

Ocena formalna i merytoryczna cyklu publikacji składających się na osiągnięcie naukowe pt. „Eksperymentalne i teoretyczne badania nad rozpuszczalnością wybranych farmaceutyków oraz ich powinowactwem do innych substancji w fazie stałej i ciekłej” stanowiących podstawę habilitacji.

Rozpuszczalność substancji czynnej jest jedną z najważniejszych właściwości fizykochemicznych cząsteczki, która decyduje o biodostępności aktywnej substancji farmaceutycznej. Korelacja pomiędzy rozpuszczalnością a biodostępnością znalazła swój wyraz w systemie klasyfikacji biofarmaceutycznej BCS. Rozpuszczalność substancji leczniczej jest szczególnie ważna na poszczególnych etapach procesu technologicznego jakimi są krystalizacja, ekstrakcja oraz synteza substancji aktywnej biologicznie. Równocześnie wybór rozpuszczalników organicznych używanych w procesie produkcji jest niezwykle istotny z punktu widzenia jakości i wydajności procesów jak również „green chemistry”. Zagadnienie rozpuszczalności jest również ważnym zagadnieniem z punktu widzenia prowadzonych badań w poszukiwaniu substancji aktywnych biologicznie.

W pracach, które stanowią przedmiot osiągnięcia naukowego Habilitanta opisano układy wieloskładnikowe zawierające wybrane substancje aktywne z uwzględnieniem ich cech istotnych dla otrzymania gotowej postaci leku o pożądanej jakości, takich jak mieszalność, zdolność do tworzenia kompleksów oraz rozpuszczalność w czystych rozpuszczalnikach organicznych. W cyklu publikacji poświęcono również dużo miejsca rozwinięciu metod teoretycznych umożliwiających przeprowadzenie wirtualnych skryningów w celu prognozowania zdolności ko-krystalizacyjnych w oparciu o strukturalno-energetyczne właściwości związków badanych. Doniesienia literaturowe potwierdzają bowiem, że ko-krystalizacja istotnie poprawia rozpuszczalność i powiązaną z nim biodostępność leków. Również ko-kryształy w sposób znaczący poprawiają właściwości mechaniczne gotowej postaci leku. Zastosowanie metod teoretycznych w istotny sposób ogranicza czasochłonność badań, które dotyczą rozróżnienia ko-kryształu od eutektyku. Określenie właściwości



fizykochemicznych substancji badanych jest szczególnie ważne dla określenia istotnych z terapeutycznego punktu widzenia cech leku. W tym celu Habilitant zastosował nowe dane eksperymentalne uzyskane z zastosowaniem analizy instrumentalnej: metod spektroskopowych, termoanalitycznych i dyfrakcyjnych, które posłużyły modyfikacji struktury związków. Osiągnięcie naukowe dr Macieja Przybyłka stanowi rzadko spotykany cykl 15 monotematycznych, ale jakże zróżnicowanych pod względem treści, oryginalnych prac opublikowanych w latach 2017-2022. Na uwagę zasługuje fakt, że w 8 pracach Habilitant jest pierwszym autorem, a w 7 autorem korespondencyjnym. Ich sumaryczny impact factor (IF) według listy Journal Citation Reports (JCR) wyniósł 62,442, punktacja wg listy MEiN 1365. Należy podkreślić, że łączny dorobek publikacyjny dr Przybyłka to wskaźnik IF 144,869, punktacja MNiSW/MEiN 3078,000, a Indeks Hirscha 14, co w przypadku wielkości dorobku kandydatów na stopień doktora habilitowanego nie jest często spotykane. Świadczy bowiem o wysokiej aktywności publikacyjnej Habilitanta zarówno przed uzyskaniem stopnia doktora jak również w ostatnim okresie czasu przed złożeniem wniosku o przeprowadzenie postępowania. Współautorstwo dr Przybyłka w pracach składających się na Jego osiągnięcie naukowe nie pozostawia żadnych wątpliwości w odniesieniu do kluczowej roli Habilitanta w przeprowadzonych badaniach i opublikowaniu ich wyników. Jego dominujący udział w publikacjach dotyczył roli w opracowaniu metodologii badań.

Wyniki przedstawione w publikacjach (A1-A9) dotyczyły eksperymentalnych i teoretycznych badań nad kompleksami molekularnymi i binarnymi dyspersjami wybranych substancji aktywnych farmaceutycznie. Badania przedstawione w pracy A1 dotyczyły identyfikacji ko-kryształów kofeiny i teofiliny. Próbkki otrzymane metodą LAG były poddane pomiarom z użyciem spektroskopii w podczerwieni oraz proszkowej dyfraktometrii rentgenowskiej w celu potwierdzenia czy powstaje nowy kompleks molekularny. W tym przypadku badania skryningowe potwierdzają ich przydatność w wytypowaniu potencjalnie interesujących układów. Celem badań przedstawionych w publikacji A2 było znalezienie kryteriów umożliwiających wybór ko-formerów wykazujących zdolność do modyfikowania istotnej z farmakokinetycznego punktu widzenia właściwości jaką jest szybkość rozpuszczania. Przeprowadzona analiza umożliwiła wybranie najbardziej precyzyjnego parametru spośród szerokiego wachlarza indeksów, które zawiera aplikacja ChemDes. Analizę poszerzono również o obliczenie teoretycznej wartości entalpii mieszania (H_{mix}). W publikacji A3 badania dotyczyły ustalenia strukturalnych cech umożliwiających rozróżnienie ko-kryształów



fenolokwasów od prostych eutektyków. W wyniku przeprowadzonych obliczeń zaproponowano kilka modeli różniących się liczbą deskryptorów obliczanych z użyciem programu PaDEL. Przedstawiona w pracy analiza zawiera również wyniki obszernego wirtualnego skriningu obejmującego prognozowanie przeprowadzone dla związków będących powszechnie stosowanymi w leczeniu substancjami aktywnie czynnymi. Inni badacze, po opublikowaniu niniejszej pracy, potwierdzili powstawanie wielu układów wskazanych przez model. Celem pracy A4 było modelowanie parametrów Hansena, wielkości fizykochemicznych charakteryzujących mieszaniny. Tematyka pracy była powiązana z mieszalnością, wzajemnym powinowactwem składników tworzących binarne dyspersje API oraz z rozpuszczalnością. Istotne wyniki badań przyniosła praca A5. W wyniku przeprowadzonych badań okazało się, że kurkumina nie tworzy ko-kryształów z żadnym z rozpatrywanych fenolokwasów, w tym rezorcyny, pirogalolu, hydrochinonu, kwasu salicylowego itp. Istotne było również opisanie właściwości solubilizacyjnych zastosowanych substancji pomocniczych. W pracy wykorzystano metodę MARSplines, która pozwoliła na sformułowanie modelu regresyjnego QSPR. Metoda ta posłużyła również do budowania modeli klasyfikacyjnych, co znalazło odzwierciedlenie w publikacji A6, w której przeprowadzono analizę zdolności do tworzenia ko-kryształów przez kwasy dikarboksyłowe. Biorąc pod uwagę dobre właściwości solubilizacyjne kwasów dikarboksyłowych, otrzymane ko-kryształy zostały również poddane badaniom dotyczącym rozpuszczalności w wodzie. Praca A7 nieco różni się tematycznie od wcześniejszych, gdyż przedmiotem badań stały się w niej kompleksy inkluzyjne, nazywane kompleksami gospodarz-gość lub związkami supramolekularnymi. Dotyczyła kompleksów beta-cyklodekstryn. Publikacja ta została przygotowana w oparciu o wartości literaturowe z zastosowaniem metody MARSplines. Aby sformułować model zebrano dane dotyczące kompleksowania związków przez beta-cyklodekstrynę. W kolejnych dwóch publikacjach A8 i A9 przedstawiono wyniki analizy dyspersji dwuskładnikowych API poprzez otrzymywanie i modelowanie diagramów fazowych. Dzięki przeprowadzonym pomiarom udało się scharakteryzować binarne dyspersje wybranych sulfonamidów z mocznikiem. Modelowano rozpuszczalność sulfonamidu w stopionym moczniku i mocznika w stopionym sulfonamidzie. Zastosowano typowe modele rozpuszczalności: równanie van't Hoffa, Buchowskiego-Książczaka, Willsona i model NRTL. Obliczone parametry termodynamiczne charakteryzują powinowactwo pomiędzy substancją rozpuszczoną a rozpuszczalnikiem. W przypadku układów sulfanilamid-mocznik oraz sulfacetamid-mocznik wartość minimum opisująca

najbardziej termodynamicznie korzystną solwatację jest bliska wartości odpowiadającej punktowi eutektycznemu. Na koniec warto zwrócić uwagę, że 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 stanowią pewną analogię do modelu Hansena.

Na drugą część cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe składają się publikacje A10-A15 dotyczące badań rozpuszczalności farmaceutyków w rozpuszczalnikach organicznych i w ich mieszaninach z wodą. W dwóch pierwszych pracach A10 i A11 zbadano rozpuszczalność fenacetyny i nikotynamidu w wodnych mieszaninach metanolu, acetonitrylu, 1,4-dioksanu, DMSO i DMF. Ciekawym zagadnieniem było wykorzystanie wartości ciepła właściwych do modelowania rozpuszczalności. Dzięki uzyskanemu dofinansowaniu z programu „Inicjatywa Doskonałości-Uczelnia badawcza” zostały przeprowadzone pomiary modulowane. W przypadku fenacetyny omówionej w pracy A10 jak i nikotynamidu omówionego w pracy A11 zwrócono uwagę na większy udział czynnika entalpowego niż entropowego. W publikacji A10 przeanalizowano również procentowy udział czynnika entalpowego lub entropowego w zależności od tego jak definiowana jest różnica ciepła właściwych. Należy również zwrócić uwagę na zastosowany model COSMO-RS-DARE, który został przedstawiony w publikacji A11. Opierał się on na wyznaczeniu entalpii swobodnej tworzenia klastrów molekularnych i odznaczał się wyższą dokładnością w porównaniu z podstawową metodą. Ważnym celem prowadzonych badań było poszukiwanie efektywnych i możliwie przyjaznych środowisku rozpuszczalników. Odgrywają one istotną rolę na etapie badań nad API. W pracach A12, A13 i A15 wykorzystano program PARIS III, który umożliwia wybór optymalnych rozpuszczalników na podstawie analizy parametru nazywanego indeksem środowiskowym, zaaprobowanego przez Agencję Ochrony Środowiska EPA, który umożliwia wybór optymalnych rozpuszczalników z ograniczeniem toksyczności dla ludzi i z ograniczonym wpływem na globalne ocieplenie. W ostatniej pracy A14 przeprowadzono nowe pomiary rozpuszczalności dla wybranych alifatycznych alkoholi inspirowane nieścisłościami dotyczącymi wartości rozpuszczalności kumaryny w etanolu. Ponadto dokonano analizy trendu liniowego udziałów entalpowych energii swobodnej Gibbsa oddziaływań międzycząsteczkowych wyznaczonych metodą COSMO-RS-DARE.



Podsumowując, w pracach przedstawiono zróżnicowanie i wieloaspektowość zagadnień związanych z problematyką badań nad kompleksami molekularnymi i binarnymi dyspersjami substancji aktywnych i rozpuszczalnością farmaceutyków w rozpuszczalnikach organicznych i w ich mieszaninach z wodą. Badania dotyczące ograniczenia szkodliwego wpływu rozpuszczalników w przemyśle farmaceutycznym są szczególnie ważne w kontekście bezpieczeństwa dla ludzi i środowiska.

Ocena działalności i dorobku naukowego

Całkowity dorobek publikacyjny dr n. farm, Macieja Przybyłka poza cyklem to 25 prac, w tym 14 prac opublikowanych po uzyskaniu doktoratu. Wyniki prowadzonych przez Niego badań były prezentowane na konferencjach krajowych i zagranicznych.

Habilitant uczestniczył w realizacji 3 projektów badawczych po uzyskaniu stopnia doktora: grantu wewnątrzuczelnianego dla młodych naukowców, grantu „Debiuty” w ramach programu „Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia badawcza” oraz grantu „Grupy naukowe” w ramach programu „Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza”.

Ponadto dr Przybyłek był członkiem komitetu naukowego i organizacyjnego IV Symposiumu Biomateriały w medycynie i kosmetologii, które odbyło się w 2022 roku w Toruniu.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Na szczególną uwagę zasługuje wysoka aktywność dr Macieja Przybyłka która przejawia się podczas pracy dydaktycznej. Po uzyskaniu stopnia doktora Habilitant prowadził zajęcia zarówno dla studentów kierunku farmacja i analityka medyczna jak również biotechnologia medyczna. Prowadził zajęcia z chemii analitycznej, ćwiczenia specjalistyczne z metodologią badań (bezpośredni opiekun 10 magistrantów), seminaria magisterskie, z chemii ogólnej i nieorganicznej, ćwiczenia rachunkowe z chemii, analizy instrumentalnej oraz chemii fizycznej. Był wysoko oceniany przez studentów.

Dr Maciej Przybyłek jest członkiem komitetu redakcyjnego prestiżowego czasopisma *Frontiers in Plant Science* IF=6,627. Ponadto dwukrotnie pełnił rolę redaktora gościnnego w numerze specjalnym czasopism: *Applied Sciences* i *Molecules*. Wielokrotnie był recenzentem prac



nadsyłanych do międzynarodowych czasopism naukowych m. in. *Pharmaceutics, Molecules, Biomedicines, International Journal of Molecular Sciences, Pharmacy, Materials, Polymers, Food Chemistry, Scientia Pharmaceutica*, co świadczy o rozpoznawalności osoby Pana Doktora w międzynarodowym środowisku naukowców. Jest wykonawcą projektu "Modelowanie oddziaływań między składnikami cieczy stawowej" realizowanego dzięki zasobom Centrum Informatycznego Akademickiej Sieci Komputerowej oraz członkiem zespołu badawczego „Biomaterials and Cosmetics Research Group”.

Pewien niedosyt pozostawia brak odbytych staży naukowych zarówno krajowych jak i zagranicznych.

Aktywność naukowa dr Przybyłka była wielokrotnie nagradzana przez JM Rektora Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Radę Wydziału Farmaceutycznego CM w Bydgoszczy, Prezydenta Miasta Bydgoszczy.

Podsumowanie i wniosek

Osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne dr Macieja Przybyłka stanowią niewątpliwie istotny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych a w szczególności w rozwój specjalności jaką jest technologia postaci leku i zagadnienia z chemii fizycznej dotyczące substancji aktywnie czynnych. Na podkreślenie zasługuje charakter aplikacyjny, praktyczny prowadzonych przez Habilitanta badań, w szczególności odnoszący się do rozpuszczalności substancji czynnych i stosowanych w tym celu rozpuszczalników. Również obsługa wysokospecjalistycznej aparatury i oprogramowania zasługuje na uznanie. Na podstawie ocenianego dorobku stwierdzam, że dr Maciej Przybyłek ma uznaną pozycję wśród badaczy zajmujących się badaniami nad rozpuszczalnością farmaceutyków, o czym świadczy bogaty cykl przedstawionych publikacji. Uważam również, że Habilitant jest przygotowany do podjęcia samodzielnej pracy naukowej, rozwiązywania nowych problemów badawczych i kierowania w przyszłości własnym zespołem badawczym.

Biorąc pod uwagę jakość dorobku naukowego oraz osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne dr Macieja Przybyłka stwierdzam, że Kandydat spełnia kryteria oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne określone w art. 219 Ustawy 2.0 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20.07.2018 roku (Dz.U. 2018 poz. 1668).



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

Zakład Chemii Leków



WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

WYDZIAŁ
FARMACEUTYCZNY

Wobec powyższego przedstawiam Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Radę Doskonałości Naukowej i Radę Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne CM im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wniosek o dopuszczenie dr Macieja Przybyłka do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Zakładu Chemii Leków, Analizy
Farmaceutycznej i Biomedycznej
dr hab. n. farm. Tomasz Pawiński