



Gdański Uniwersytet Medyczny
**KATEDRA BIOFARMACJI
I FARMAKODYNAMIKI**

Medical University of Gdańsk
**DEPARTMENT OF BIOPHARMACEUTICS
AND PHARMACODYNAMICS**

Prof. dr hab. dr h.c. Roman Kaliszan, czł. rzecz. PAN, czł. koresp. PAU

tel. +48 58 3491493 fax: +48 58 3491962

ul. Gen. J. Hallera 107, PL 80-416 Gdańsk

e-mail: roman.kaliszan@gumed.edu.pl; web: kaliszan.gumed.edu.pl

Gdańsk, 2016-06-27

Recenzja

pracy doktorskiej mgr. inż. Macieja Przybyłka zatytułowanej
„Badania nad efektem orientacyjnym krystalitów i jego wykorzystaniem do
systematycznego poszukiwania kokryształów z udziałem wybranych związków
aktywnych farmakologicznie”

Oceniana praca doktorska została wykonana na Wydziale Farmaceutycznym Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu pod kierunkiem prof. dr. hab. Piotra Cysewskiego.

Na dysertację doktorską mgr. inż. Macieja Przybyłka składa się pięć oryginalnych prac doświadczalnych, opublikowanych w formie artykułów pełnotekstowych w czasopismach o obiegu międzynarodowym z zakresu chemii i farmacji, o sumarycznym *Impact Factor* ponad 10 punktów. W kontekście starań o stopień doktora w zakresie nauk farmaceutycznych szczególnie wartościowa jest publikacja A5, zamieszczona w *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Jednak także pozostałe cztery prace składowe doktoratu dotyczą badań kokryształów, zawierających związki farmakologicznie aktywne. Zatem, w dalszej perspektywie wyniki tych badań mogą zostać wykorzystane farmaceutycznie w celu modyfikacji dostępności biologicznej leków.

Poza doktoratem, całkowity dorobek naukowy mgr. inż. Macieja Przybyłka uzupełnia współautorstwo czterech innych prac oryginalnych w czasopismach o IF od 0.879 do 2,966, a

także dwóch opracowań o charakterze pogładowym w czasopismach *Ekologia i Technika* (autor M. Przybyłek) oraz *Chemik* (autorzy: M. Przybyłek, J. Gaca). Te prace, niewchodzące w zakres doktoratu, dodają mgr. inż. Maciejowi Przybyłkowi 8 punktów IF do całkowitego dorobku publikacyjnego. Do dorobku naukowego Doktoranta zaliczyć też należy dwa streszczenia konferencyjne. Biorąc pod uwagę okres pracy naukowej, osiągnięcia i przygotowanie badawcze Doktoranta uznaję za bardzo dobre.

Wkład koncepcyjny i eksperymentalny mgr. inż. Macieja Przybyłka w poszczególne prace składowe rozprawy doktorskiej oraz w przygotowanie publikacji wydaje się dobrze udokumentowany – nie tylko ze względu na przedstawione pisemne oświadczenia współautorów, ale także z uwagi na spójność tematyczną prac składających się na doktorat. Poza tym, w trzech z pięciu publikacji doktorskich M. Przybyłek jest pierwszym, a w dwóch pozostałych – drugim autorem. W tym miejscu zauważę, że oświadczenia współautorów o wkładzie w poszczególne publikacje są precyzyjnie wyrażone w procentach (nawet z dokładnością do 1%). Traktuję te oświadczenia jako rzetelne i na ich podstawie szacuję całościowy wkład Doktoranta w zestaw publikacji A1-A5 na około 50%. Uznaję ten wkład za wystarczający dla rozprawy doktorskiej.

Wobec faktu, że dorobek publikacyjny mgr. inż. Macieja Przybyłka składający się na rozprawę doktorską został zweryfikowany przez fachowych recenzentów, moje zadanie oceny kwalifikacji kandydata do stopnia naukowego doktora w dziedzinie nauk farmaceutycznych jest ułatwione. Nie chcę jednak traktować go jako formalności.

Praca doktorska mgr. inż. Macieja Przybyłka została w całości opublikowana w formie pięciu artykułów oryginalnych w czterech fachowych czasopismach chemicznych i w jednym czasopiśmie farmaceutycznym. Czasopisma chemiczne, w których opublikowano doktorat mieszczą się trzecim kwartylu (Q3) dla zakresu „*Chemistry, multidisciplinary*” lub „*Crystallography*” według Web of Sciences. Czasopismo farmaceutyczne znajduje się w

pierwszym kwartylu (Q1) dla zakresu „*Pharmacology and Pharmacy*”. Te publikacje, wraz z krótkim wprowadzeniem i zwięzłym podsumowaniem, stanowią istotę nowoczesnej rozprawy doktorskiej. Konstrukcja rozprawy doktorskiej mgr. inż. Macieja Przybyłka odpowiada zatem standardom przyjętym przez światowe instytucje naukowe z zakresu nauk ścisłych i przyrodniczych.

Zadowolająca jest redakcja opracowania doktorskiego. Po spisie treści i liście składowych publikacji, następuje 11-stronicowe wprowadzenie do związanej z celami doktoratu problematyki krystalograficznej. Część ta jest napisana zwięzle, ale zasadniczo wyczerpująco. Autor wykazuje się znajomością poruszanej problematyki fizykochemicznej i związanego piśmiennictwa, chociaż osobiście uważam, że tekst poświęcony zagadnieniom związanym z iloczynem rozpuszczalności na str. 10 mógłby być nieco bardziej wnikliwy. Po „Wprowadzeniu” następuje 8-stronicowe omówienie wyników pięciu prac doświadczalnych, składających się na rozprawę doktorską. Potem znajduje się 3-stronicowe „Podsumowanie” i „Spis piśmiennictwa”. Z kolei, Autor przedstawia streszczenie pracy po polsku i po angielsku. Miałbym pewne zastrzeżenia odnośnie do identyczności obu streszczeń. Na przykład, „szybkość rozpuszczania” to „*dissolution rate*” a nie „*solubility rate*” itd. Skrót „*APF*” w streszczeniu anglojęzycznym nie jest rozwinięty. Chyba w ogóle lista zastosowanych skrótów przydałaby się na początku dysertacji.

W następnej części rozprawy doktorskiej znajdują się kopie poszczególnych pięciu publikacji oryginalnych z suplementami. Po każdej pracy następują oświadczenia współautorów potwierdzające czołową, obok Promotora, pozycję M. Przybyłka przy opracowaniu koncepcji badawczej, przeprowadzeniu doświadczeń, analizie wyników, przygotowaniu manuskryptów i prowadzeniu procedury publikacyjnej.

Odnosząc się szczegółowo do stwierdzeń Doktoranta w pełni zgadzam się, że poprzez kokrystalizację można modyfikować biofarmaceutycznie istotne właściwości środków

lecniczych, zwłaszcza szybkość rozpuszczania i cechy fizyczne (mechaniczne). Zabrakło mi jednak w planie badań Doktoranta pomiarów tych niewątpliwie ważnych z farmaceutycznego punktu widzenia właściwości. Zwłaszcza łatwe przecież pomiary szybkości rozpuszczania można było wykonać chociażby dla paru wybranych kokryształów w porównaniu z czystymi związkami. Chyba, że wszelkie operacje na kryształach uzyskanych metodą DEC (*Droplet Evaporative Crystallization*) prowadzą do zniszczenia modyfikacji krystalicznych. Tak można wnioskować na podstawie stwierdzenia w abstrakcie pracy A2: „*Noteworthy, reduction of PXDR signals is not observed for powder samples obtained after scraping crystals of the glass*”. Obawiam się, że fazowe przemiany krystaliczne mogą nastręczać duże problemy przy próbach biofarmaceutycznego wykorzystania kryształów i kokryształów uzyskiwanych metodą DEC. Powstaje też pytanie, czy metoda DEC w ogóle mogłaby mieć zastosowanie w technologii farmaceutycznej. Jeśli próbki do krystalizacji zawierały 10^{-5} mola substancji, to można szacować, że odpowiadałoby to około 0,5 mg kryształów. A przecież jedna tabletkę kwasu acetylosalicylowego zawiera 500 mg leku. Dyskutowałbym z Doktorantem, który pisze na str. 26 rozprawy, że zastosowanie wielokanałowych pipet automatycznych byłoby właściwą metodą : „ekonomiczną i przyjazną środowisku”.

W każdym razie, w ramach pracy doktorskiej mgr inż. Maciej Przybyłek uzyskał 23 układy kokryształów substancji farmakologicznie aktywnych, dla których stwierdził utworzenie nowej fazy krystalicznej. Ciekawa była próba teoretycznej analizy parametrów termodynamicznych otrzymanych układów, polegająca na obliczeniach według programu COSMOtherm entalpi i energii swobodnej mieszania składników w stanie cieczy przechłodzonej. Za ważny element oryginalności badań opisanych w pracach A3-A5 uważam zastosowanie do potwierdzenia tworzenia kokryształów, obok metody dyfrakcji rentgenowskiej PXRD, także analizy widm absorpcji FTIR-ATR. Obserwacja przesunięcia

pasem odpowiadających drganiom rozciągającym grup OH i NH okazała się dogodnym sposobem identyfikacji tworzenia kokryształów.

Odnosnie do farmaceutycznych aspektów pracy doktorskiej i biofarmaceutycznego przygotowania Doktoranta pozwolę sobie zauważyć, że dość zdawkowo potraktował On ewentualne konsekwencje zmian cech fizykochemicznych i mechanicznych substancji leczniczych w wyniku kokryszalizacji. Owszem, zgadzam się, że synteza supramolekularna mogłaby służyć ulepszeniu formy leku. Pamiętać jednak należy, że wszelkie modyfikacje, które zmieniają (poprawiają lub modyfikują) biodostępność substancji leczniczej wymagają przynajmniej częściowych badań klinicznych przed rejestracją preparatu farmaceutycznego. Dlatego proponowałbym kontynuację badań w kierunku wpływu kokryszalizacji, np. kwasu acetylosalicylowego, na biodostępność. Oczywiście, badania przedstawione w pracy doktorskiej można traktować jako podstawowe, poznawcze o charakterze fizykochemicznym, z możliwymi implikacjami biofarmaceutycznymi. Jako takie spełniają wymogi doktoratu z dziedziny nauk farmaceutycznych.

Praca doktorska jest napisana w sposób czytelny, gdyż Autor posiadał odpowiednie zrozumienie przedstawianych zagadnień. Znalazłem jednak sporo błędów zapisu. Przede wszystkim, Autor zbyt swobodnie traktuje reguły interpunkcji. Rażą też takie błędy jak „wartością” zamiast „wartościami” na str. 6, „zsyntetyzowanym” zamiast „zsyntezowanym” na str. 7, „nie syntezowanych” zamiast „niesyntezowanych” na str. 13, „Meterials” zamiast „Materials” na str. 18, „stabilność” zamiast „stabilnością” na str. 25 i inne.

Oryginalne wyniki badawcze przedstawione w pracy doktorskiej zasługują na uznanie. Niewątpliwie przy ich pozyskiwaniu znacząca była rola partnerów. Mgr inż. Maciej Przybyłek jednak bardzo umiejętnie i kreatywnie wykorzystał udostępnione Mu możliwości badawcze. Dowiódł, że jest przygotowany do udziału w międzynarodowej konkurencji naukowej w zakresie współczesnej farmacji.

Pozytywnie oceniam pracę doktorską mgr. inż. Macieja Przybyłka i proszę Wysoką Radę Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o wyznaczenie terminu publicznej obrony tezy doktoratu z dziedziny nauk farmaceutycznych.


Prof. dr hab. Roman Kaliszan