



Zakład Chemii Surowców Kosmetycznych
Katedra Kosmetologii
Wydział Farmaceutyczny,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Budzisz (elzbieta.budzisz@umed.lodz.pl)

Łódź, dn. 30.06.2016 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

zatytułowanej

„Badania nad efektem orientacyjnym krystalitów i jego wykorzystaniem do systematycznego poszukiwania kokryształów z udziałem wybranych związków aktywnych farmakologicznie”

złożonej przez mgr inż. Macieja Przybyłka Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu w celu uzyskania stopnia naukowego doktora nauk farmaceutycznych. Niniejsza rozprawa doktorska stanowi cykl 5 publikacji z listy filadelfijskiej o łącznym indeksie oddziaływań $IF = 10.42$. Przedmiotem badań stanowiących treść rozprawy doktorskiej jest poszukiwanie efektu orientacyjnego krystalitów na parametry fizykochemiczne układów o aktywności biologicznej. Praca ta wpisuje się w badania od wielu lat prowadzone przez promotora pracy prof. dr hab. Piotra Cysewskiego. Dysertacja napisana jest z dużą dbałością o stronę merytoryczną rozprawy, ale również o poprawny język i formę.

Badania zaprezentowane w publikacjach pokazują jak kokryształizacja składników leków może wpływać na takie cechy jak rozpuszczalność, szybkość rozpuszczania i inne cechy fizykochemiczne. Jak wynika z przedstawionego w sposób syntetyczny wstępu literaturowego tematyka badawcza Pana Magistra Przybyłka jest aktualną i ważną dziedziną dotyczącą nauk farmaceutycznych. Pan Magister cytuje w pracach wiele pozycji literaturowych co świadczy o tym, że dogłębnie zapoznał się z najnowszymi trendami dotyczącymi przedmiotu badań wykonanych w ramach niniejszej rozprawy.

Chemia supramolekularna jest jedną z dynamicznie rozwijających się dziedzin naukowych. Dotyczy ona słabych oddziaływań międzycząsteczkowych, które powstają

samorzutnie tworząc naturalne struktury supramolekularne np. cząsteczka DNA lub projektowaniu nowych nie występujących w naturze struktur, które mogą służyć jako wzorce do badań w naukach farmaceutycznych. Lek w postaci stałej to suma oddziaływań międzycząsteczkowych a co za tym idzie, często odmienne parametry fizykochemiczne od tych, które posiadają oddzielne komponenty leku. Poważnym problemem w recepturze leku jest niewystarczająca biodostępność substancji leczniczych, która stoi na przeszkodzie do opracowania skutecznych leków w związku z ich niewielką rozpuszczalnością. Od wielu lat kokryształacja z substancją farmaceutycznie czynną jest jedną z akceptowalnych, wiodących i najbardziej obiecujących metod modyfikowania niekorzystnych parametrów fizykochemicznych substancji farmakologicznie czynnych. Zainteresowanie tworzeniem kokryształów wynika z możliwości zastąpienia słabo rozpuszczalnych soli substancji biologicznie czynnych przez kokryształy tych substancji. Dla utworzonych kokryształów obserwuje się nie tylko poprawę rozpuszczalności ale również innych parametrów fizykochemicznych, takich jak stabilność i biodostępność.

Podjęcie przez doktoranta niniejszego tematu badawczego uważam za niezwykle ważne z punktu widzenia nauk farmaceutycznych, gdzie oddziaływania związków w ciele stałym wpływają na wiele istotnych parametrów farmakologicznych szczególnie wpływających na biodostępność związków. Ponadto należy podkreślić, że badania zaproponowane przez Doktoranta są nowatorskie gdyż zaproponowana grupa związków nie była dotychczas przedmiotem badań.

W rozprawie możemy wyróżnić następujące zasadnicze nurty, które Doktorant rozsądnie zaplanował i z konsekwencją starał się zrealizować. Są to część, dotycząca wyboru związków do badań nad efektem orientacyjnym, ustaleniu wpływu powierzchni łatwo zwilżalnych na tworzenie się kryształów oraz wpływ rozpuszczalników – protonowych i aprotonowych – na ten proces. Kolejna część badań dotyczyła wykorzystania próbek orientacyjnych do systematycznego poszukiwania kokryształów z zastosowaniem metody DCE (drop evaporative crystallization). Pan Magister wybrał dwie grupy związków tj. kwasy aromatyczne (15) monokarboksylowe i dikarboksylowe alifatyczne (6) jak również cztery amidy. Dla wszystkich związków uzasadnił wybór w oparciu o ich aktywność farmakologiczną. Dzięki temu Pan Magister otrzymał trzydzieści sześć nieopisanych wcześniej w literaturze układów, z czego w przypadku 23 stwierdzono tworzenie nowej fazy krystalicznej.

Rozprawa doktorska realizowana przez Pana mgr Przybyłka należała do prac wymagających wszechstronnego warsztatu naukowego. Doktorant musiał wykazać się nie

tylko dobrymi podstawami teoretycznymi, doświadczeniem w pracach analitycznych ze szczególnym uwzględnieniem metod dyfraktometrycznych i spektroskopowych ale również precyzją i cierpliwością. Osoby, które zajmują się badaniami dotyczącymi metod krystalochemii wiedzą, że otrzymanie wiarygodnych danych wymaga dobrego warsztatu pracy, wielokrotnych powtórzeń eksperymentów oraz umiejętności wyciągania prawidłowych wniosków na każdym etapie eksperymentów.

Przedstawiona dokumentacja w postaci dokładnych przepisów znajdująca się w dołączonych pracach, wskazuje na dobry warsztat badawczy i nie budzi wątpliwości, że Pan Magister zna się na tym co robił. Wiarygodność swoich badań Doktorant potwierdził dokonując walidacji metod stosowanych w pracach. Wyniki badań eksperymentalnych zostały uzupełnione o badania teoretyczne z zastosowaniem odpowiednich programów komputerowych.

Na podstawie wyników obszernych badań Doktorant sformułował poprawne wnioski podsumowujące najważniejsze osiągnięcia, świadczące o innowacyjności badań, kompetencji Doktoranta oraz umiejętności rozwiązywaniu trudnych problemów badawczych.

Z uwagi na moją funkcję jako recenzenta muszę zwrócić Autorowi uwagę na drobne błędy stylistyczne i edytorskie w części opisowej pracy, które nie wpływają na efekt merytoryczny całej dysertacji.

Magister Przybyłek jest współautorem 11 oryginalnych publikacji, w których w sześciu jest pierwszym autorem a w pozostałych drugim (4) lub trzecim autorem. Łączny współczynnik oddziaływania, impact factor, prac wynosi IF=18.422. Ponadto Doktorant jest współautorem dwóch doniesień zjazdowych na konferencjach krajowych. Ważną częścią wskazującą na dojrzałość naukową Pana Magistra jest indeks Hirscha, który wynosi 4 według web of science.

Podsumowując po zapoznaniu się z przedstawioną mi do recenzji rozprawą doktorską stwierdzam, że Autor wykazał się bardzo dobrą znajomością tematyki i umiejętnością posługiwania się nowoczesnymi narzędziami analitycznymi, spektroskopowymi i obliczeniowymi z wykorzystaniem specjalistycznych programów komputerowych a przede wszystkim specjalistycznej wiedzy farmaceutycznej. Pan Magister przedstawił obszerny i solidny materiał doświadczalny.

Reasumując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska w pełni spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim zawarte w art. 13 Ustawy z dnia 14.03.2003 r. (Dz.U. 2003 r. numer 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) o tytułach i stopniach naukowych i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Collegium

Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie mgr inż. Macieja Przybyłka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku



Prof. dr hab. n. farm. Elżbieta Budzisz

Katedra Kosmetologii
Zakład Chemii Surowców Kosmetycznych
90-151 Łódź ul. Muszyńskiego 1
tel. (042) 272 55 95
e-mail: elzbieta.budzisz@umed.lodz.pl