

Prof. zw. dr hab. n. farm. Justyn Ochocki
Katedra Chemii Medycznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
e-mail: justyn.ochocki@umed.lodz.pl

Łódź, 2 stycznia 2026

Recenzja pracy doktorskiej

*pt. „Otrzymywanie, charakterystyka strukturalna oraz właściwości soli
nimesulidu”*

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska opisuje badania przeprowadzone przez Panią mgr inż. Małgorzatę Rybczyńską na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego.

Promotorem rozprawy jest Pan dr hab. Artur Sikorski, Profesor Uniwersytetu Gdańskiego.

Dysertacja jest kontynuacją badań prowadzonych przez Profesora Artura Sikorskiego, uznanego eksperta z obszaru krystalografii i chemii ciała stałego.

Tematyka pracy świetnie wpisuje się w najnowsze trendy badawcze, skupiające się na badaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), których dotyczy rozprawa doktorska. Niesteroidowe leki przeciwzapalne to jedna z najczęściej stosowanych grup leków, która dzięki swoim właściwościom przeciwbólowym, przeciwzapalnym oraz przeciwgorączkowym odgrywa kluczową rolę w terapii.

Nimesulid jest substancją czynną niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Posiada on właściwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Działanie leku jest osiągane dzięki obniżeniu syntezy prostaglandyn poprzez hamowanie czynności cyklooksygenazy. Nimesulid jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, a posiłki nie mają istotnego wpływu na tempo jego przyswajania.

Występuje on w formie tabletek (np. Aulin), granulatu do sporządzenia zawiesiny doustnej (Aulin, Nimesil) oraz żelu (AulinDol).

Celem rozprawy była synteza, charakterystyka strukturalna oraz ocena *in silico* właściwości farmakokinetycznych nowych soli nimesulidu w formie krystalicznej.

W ramach pracy Doktorantka zsyntetyzowała łącznie 13 soli nimesulidu, w tym: sole alkiloamoniowe (3 związki), sole metali grupy 1 oraz grupy 2 układu okresowego (7 związków) oraz sole akrydyniowe (3 związki). Związki te zostały scharakteryzowane metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej na monokryształach oraz określono ich wybrane właściwości fizykochemiczne i spektroskopowe. Dla zsyntetyzowanych związków została

przeprowadzona także analiza ADMET in silico, która umożliwiła wstępną ocenę ich właściwości biofarmaceutycznych, potencjalnych interakcji metabolicznych oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Dysertacja opiera się na trzech dwuautorskich (Rybczyńska, Sikorski) artykułach naukowych opublikowanych w latach 2023-2024 w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym i wysokim współczynniku wpływu (IF):

- 1) “The synthesis, thermal behaviour, spectral and structural characterization, and in silico prediction of pharmacokinetic parameters of tetraalkylammonium salts of non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide”. *Scientific Reports* (2023) IF = 4,6,
- 2) “Crystal structure of tetraethylammonium salt of nonsteroidal anti-inflammatory drug nimesulide (polymorph II)”. *Acta Crystallographica E* (2024) IF = 0,9,
- 3) “Structural insight and in silico prediction of pharmacokinetic parameters and toxicity of alkaline earth metals compounds: strontium and barium with non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide”. *Dalton Transactions* (2024) IF = 4,0

oraz danych nieopublikowanych.

We wszystkich pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, co pokazuje Jej dominujący twórczy udział w ich powstaniu. Najważniejszymi osiągnięciami p. mgr inż. Małgorzaty Rybczyńskiej są syntezy oraz charakterystyka 13 nowych soli nimesulidu w formie krystalicznej, które podzielono na trzy grupy celowane pod kątem różnych parametrów fizykochemicznych:

-sole alkiloamoniowe (związki 1–3): otrzymane w celu zwiększenia lipofilowości leku, co ma kluczowe znaczenie dla przenikalności przez błony biologiczne,

-sole metali 1. i 2. grupy (związki 4–10): sodu, potasu, strontu i baru; wybór przeciwnionów podyktowany był chęcią poprawy rozpuszczalności oraz stabilności API (sole sodowe i potasowe) oraz ewentualnie uzyskaniem soli o zwiększonym zakresie terapeutycznym (sole strontu i baru),

-sole akrydyniowe (związki 11–13): stanowią najbardziej innowacyjny element – układy typu lek–lek, łączące nimesulid z pochodnymi o działaniu antyseptycznym (etoksyakrydyna) lub neuroprotekcyjnym (takryna).

Wszystkie otrzymane związki zostały scharakteryzowane metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach, co pozwoliło na ustalenie ich struktury krystalicznej.

Analiza długości wiązań C–N oraz N–S w obrębie grupy sulfonamidowej jednoznacznie potwierdziła oderwanie protonu od atomu azotu nimesulidu we wszystkich 13 strukturach.

Zidentyfikowano izostrukturne sole sodu (5) i potasu (8), które tworzą rzadko spotykane w farmacji kanały protonowe $\text{H}_3\text{O}^+/\text{H}_2\text{O}$. Choć struktury te wykazują niższą stabilność termiczną, mają ogromny potencjał w badaniach nad transportem protonów.

Wykazano występowanie odmian polimorficznych dla soli tetraetyloamoniowej (związki 2 i 3) oraz soli potasowej (związki 6 i 7), co ma bezpośredni wpływ na ich gęstość upakowania i temperatury topnienia.

Przewidywanie parametrów ADMET, które wykazało, że związki 1–3 wyróżniają się pełnym dopasowaniem do parametrów radaru biodostępności, w tym optymalnym stopniem nasycenia. Związki 1, 4, 6 i 7 posiadają bardzo wysokie prawdopodobieństwo dobrej absorpcji z przewodu pokarmowego, analogicznie do czystego nimesulidu, a większość soli (1–9 i 12) zachowuje klasę IV toksyczności ($LD_{50} \approx 997 \text{ mg/kg}$), co sugeruje profil bezpieczeństwa zbliżony do substancji macierzystej.

Praca ma istotny charakter wdrożeniowy, na co wskazuje fakt, że dane uzyskane w wyniku przeprowadzonych badań były podstawą patentu udzielonego przez Urząd Patentowy RP pt. “Sole nimesulidu i sposób otrzymywania kryształów soli nimesulidu” (Sikorski, Rybczyńska; listopad 2023) oraz dwóch patentów udzielonych przez Europejski Urząd Patentowy pt. “Nimesulide salts and method of obtaining nimesulide salt crystals” (Sikorski, Rybczyńska; czerwiec 2023) i pt. “Potassium salt of nimesulide and method for obtaining potassium salt crystals of nimesulide” (Sikorski, Rybczyńska; październik 2024).

Wyniki pracy doktorskiej są także podstawą trzech zgłoszeń patentowych (Sikorski, Rybczyńska) złożonych do Urzędu Patentowego RP.

Cel pracy został w pełni zrealizowany. Eksperymenty przeprowadzono poprawnie, a ich rezultaty opisano jasno i w sposób umożliwiający ich powtórzenie. Wnioski z nich płynące nie budzą zastrzeżeń. Zaprezentowany w dysertacji sposób wyciągania wniosków zasługuje na uznanie i dowodzi wysokich kompetencji analitycznych Autorki.

Dysertacja mgr inż. Małgorzaty Rybczyńskiej wnosi bardzo poważny wkład w rozwój badań nad nowymi pochodnymi nimesulidu i ich możliwościami aplikacyjnymi w farmacji i medycynie.

Stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia wymagania określone w art. 187 ust. 1–2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz.U. z 2024 r., poz. 1571.).

Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie mgr inż. Małgorzaty Rybczyńskiej do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora. Biorąc pod uwagę nowatorstwo i bardzo wysoką jakość pracy naukowej jednocześnie składam wniosek o wyróżnienie rozprawy.

Prof. dr hab. Justyn Ochocki

Prof. zw. dr hab. n. farm. Justyn Ochocki
Katedra Chemii Medycznej
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
e-mail: justyn.ochocki@umed.lodz.pl

Łódź, 2 stycznia 2026

Wniosek o wyróżnienie rozprawy
*pt. „Otrzymywanie, charakterystyka strukturalna oraz właściwości soli
nimesulidu”*

Biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom merytoryczny przeprowadzonych badań, duże znacznie otrzymanych rezultatów w rozwoju farmakoterapii i znaczny dorobek naukowy Doktorantki, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Rozprawa doktorska zasługuje na wyróżnienie z powodu wszechstronności przeprowadzonych badań. Praca jest przygotowana niezwykle starannie edytorsko.

Wyniki zostały opublikowane w artykułach w renomowanych czasopismach z listy Journal Citation Reports, co świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki oraz umiejętności krytycznej analizy uzyskanych wyników i samodzielnego formułowania wniosków. Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF wynosi 9,5. Łączna punktacja MEiN wynosi 300.

Za najważniejsze osiągnięcia rozprawy można uznać zsyntetyzowanie nowych soli sodowych i potasowych nimesulidu, które posiadają największy potencjał aplikacyjny. Związki zostały scharakteryzowane metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach, co potwierdziło występowanie nimesulidu w formie jonowej. Przeprowadzono także analizę ADMET in silico, która umożliwiła ocenę ich właściwości biofarmaceutycznych, potencjalnych interakcji metabolicznych oraz ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Prof. dr hab. Justyn Ochocki