



Politechnika Łódzka

Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej

Łódź, 03.12.2025

dr hab. inż. Małgorzata Szczesio, prof. uczelni
Instytut Chemii Ogólnej i Ekologicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Łódzka
90-543 Łódź
ul. Żeromskiego 114

Recenzja rozprawy doktorskiej

Recenzowana rozprawa doktorska mgr inż. Małgorzaty Rybczyńskiej pt.: „*Otrzymywanie, charakterystyka strukturalna oraz właściwości soli nimesulidu*” została wykonana pod kierunkiem dr hab. Artura Sikorskiego, prof. UG w Pracowni Krystalochemii Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego.

Praca doktorska Pani magister Małgorzaty Rybczyńskiej została złożona w formie trzech publikacji z dołączonym autoreferatem oraz informacją o udzielonych patentach przez Urząd Patentowy RP (jeden) oraz europejski Urząd Patentowy (dwa patenty) oraz zgłoszeń patentowych (trzech).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) są powszechnie stosowanymi grupami leków, ze względu na ich przeciwzapalne, przeciwgorączkowe i przeciwbólowe działanie. Oprócz poszukiwania

nowych aktywniejszych związków lub nowych form bardzo istotne jest, aby nowe leki charakteryzowały się słabszymi działaniami niepożądanymi.

Celem rozprawy doktorskiej była synteza, charakterystyka strukturalna oraz ocena *in silico* właściwości farmakokinetycznych nowych soli nimesulidu. W ramach pracy Doktorantka otrzymała 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 zbadane za pomocą metod dyfrakcyjnych, dodatkowo określono ich właściwości fizykochemiczne i spektroskopowe oraz wykonano obliczenia ADMET.

Z formalnego punktu widzenia oceniana rozprawa doktorska zawarta na 160 stronach Autoreferatu (8 rozdziałów) oraz czterech załącznikach w tym trzech publikacjach z oświadczeniami autorów. Autoreferat zawiera Spis publikacji oraz patentów stanowiących podstawę doktoratu, Streszczenie, Wprowadzenie, Uzasadnienie podjęcia tematyki badań oraz cele pracy, Synteza związków i wykorzystane techniki badawcze, Wyniki i dyskusja wyników, Podsumowanie i wnioski, Literatura i Dorobek naukowy.

Autoreferat zaczyna się od streszczenia wykonanego w językach polskim i angielskim. W rozdziale Wprowadzenie opisane są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), czyli grupa leków o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym oraz przeciwgorączkowym. Mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych opiera się na hamowaniu aktywności COX (cyklooksygenaza - enzym), co ogranicza produkcję prostaglandyn, a tym samym powoduje ustąpienie objawów stanu zapalnego, bólu, gorączki czy obrzęku. Wyróżniane są dwie główne izoformy enzymu COX: COX-1 – enzym konstytutywny oraz COX-2 – enzym indukowalny. Niesteroidowe leki przeciwzapalne można podzielić uwzględniając mechanizm działania i selektywność wobec izoenzymów

COX na: nioselektywne inhibitory COX-1 i COX-2, preferencyjne inhibitory COX-2, selektywne inhibitory COX-2. Do skutków ubocznych wynikających z przyjmowania NZLP należą zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, wpływać na czynność nerek, obserwuje się działania hepatotoksyczne, hematologiczne, rzadziej zaburzenia psychiczne.

Następnie został opisany nimesulid - niesteroidowy lek przeciwzapalny należący do grupy sulfonamidów o preferencyjnym działaniu wobec COX 2. Kolejny rozdział dotyczy krystalografii, szczególnie uwzględniając formy substancji aktywnych farmaceutycznie. Doktorantka opisuje formy amorficzne i krystaliczne oraz jedno i wieloskładnikowe (solvaty, sole i kokryształy). Kolejny podrozdział dotyczy projektowania oraz otrzymywania farmaceutycznych soli. Doktorantka zwraca uwagę na odpowiedni dobór przeciwjonu, który ma wpływ na właściwości powstającej soli farmaceutycznej. Następnie opisuje Biofarmaceutyczny System Klasyfikacji API, który dzieli substancje farmaceutyczne na cztery klasy, uwzględniając ich rozpuszczalność w wodzie oraz przepuszczalność przez błony biologiczne. W kolejnych podrozdziałach wraca do części krystalograficznej opisując krystalizację i przegląd bazy CSD (Cambridge Structural Database), w której znajduje się 11 struktur zawierających nimesulid. Ostatni podrozdział Badania właściwości farmakokinetycznych *in silico* opisuje analizę ADME wykonaną za pomocą oprogramowania SwissADME oraz obliczoną toksyczność.

Na kolejnych dwóch stronach znajduje się rozdział Uzasadnienie podjęcia tematyki badań oraz cele pracy. Doktorantka zaplanowała do przeprowadzenia syntezy sole zawierające przeciwjony należące do 3 grup: kationy alkiloamonioowe, kationy metali 1 oraz 2 grupy układu okresowego oraz kationy zasad aromatycznych z grupy akrydyn.

Kolejny rozdział Synteza związków i wykorzystane techniki badawcze jest zawarty na dwóch stronach. W rozdziale tym wskazane jest miejsce opisu syntez oraz użyte aparaty do badań.

Kolejne 31 stron to Wyniki i dyskusja wyników, gdzie opisane zostały zaplanowane syntezy 21 soli nimesulidu, w wyniku których otrzymano 13 soli nimesulidu w postaci krystalicznej: 3 sole alkiloamoniowe, 7 soli metali grupy 1 oraz grupy 2 układu okresowego oraz 3 sole akrydyniowe. Część zaplanowanych przez Doktorantkę syntez zakończyła się niepowodzeniem, co tłumaczy otrzymaniem związku w postaci oleju lub w postaci amorficznej.

Spośród soli alkiloamoniowych nimesulidu w postaci krystalicznej udało się otrzymać Doktorantce sól tetrametyloamoniową oraz dwie odmiany polimorficzne soli tetraetyloamoniowej. Badania dotyczące tych związków opisano w dwóch publikacjach oraz stanowiły podstawę dwóch patentów oraz zgłoszenia patentowego. W opisie polimorfu brakuje mi nałożenia cząsteczek, co umożliwiłoby szybko stwierdzić różnice w otrzymanych formach.

Kolejną badaną grupą są sole metali 1 i 2 grupy układu okresowego nimesulidu. Opisane są: monohydrat soli sodowej (związek 4) oraz 8-hydrat soli sodowej (związek 5) dwa polimorfy soli potasowej (związki 6-7) oraz 8-hydrat soli potasowej (związek 8). Badania związków 6-8 opisane zostały w patencie oraz zgłoszeniu patentowym. Czy związki 4 i 5 zostały opublikowane lub wprowadzone do bazy CSD? Wśród soli metali drugiej grupy układu okresowego w postaci krystalicznej Doktorantka otrzymała 3-hydrat soli strontowej (związek 9) oraz 2-hydrat soli barowej nimesulidu (związek 10). Badania dotyczące związków 9–10 zostały opisane w trzeciej publikacji oraz stanowiły podstawę dwóch zgłoszeń patentowych.

Ostatnią grupę stanowią sole akrydyniowych nimesulidu: sól 9-aminoakrydyniową (związek 11), sól 1,2,3,4-tetrahydro-9-

aminoakrydyniową solwat – metanol (związek 12) oraz sól 2-etoksy-6,9-diaminoakrydyniowa (związek 13).

Ostatni podrozdział opisuje szczegółowo obliczenia ADMET. Z wykonanej analizy wynika, że jedynie związki 1, 4, 6, 7 będą wchłaniane z przewodu pokarmowego, natomiast nie są substratami P-glikoproteiny, co może prowadzić do ich utrudnionego usuwania z komórek.

Kolejny rozdział to trzystronicowe Podsumowanie i wnioski. W ramach rozprawy doktorskiej przeprowadzono syntezę, opis strukturalny oraz ocenę *in silico* właściwości farmakokinetycznych 13 nowych soli nimesulidu w formie krystalicznej. Doktorantka zauważa, po analizie temperatur topnienia otrzymanych soli nimesulidu, że trzy związki posiadają niższe temperatury topnienia, niż czysty nimesulid, a pozostałe jedenaście związków charakteryzuje się wyższą temperaturą topnienia niż ten lek, co jest szczególnie istotne w kontekście formulacji leków stałych, gdzie stabilność może istotnie wpływać na trwałość produktu leczniczego i jego bezpieczeństwo podczas przechowywania oraz transportu. Analiza struktur krystalicznych badanych związków potwierdziła występowanie nimesulidu w formie zjonizowanej. Analiza ADME umożliwia wskazanie związków o potencjalnie lepszych właściwościach i podobieństwie do leku.

Następny rozdział to Literatura, która zawiera 144 odnośniki.

Kolejny rozdział to Dorobek naukowy. Doktorantka jest autorką trzech publikacji (dwuautorskich, gdzie jest pierwszym autorem) obejmujące rozprawę doktorską. Dodatkowo wykonywała badania w projekcie Lider (jako wykonawca). Jest także współautorką w dwóch innych publikacjach oraz monografii – Rybczyńska, M. Przegląd struktur krystalicznych alkiloamoniowych soli związków organicznych zawierających ugrupowanie sulfonamidowe. W: Poszerzamy horyzonty: tom 23: monografia / Bogusz Małgorzata, Piotrowska-Puchała Agnieszka, Wojcieszak Monika (red.), 2021, Słupsk, Mateusz Weiland Network

Solutions, s.157-169, ISBN 978-83-63216-45-0. Wygłosiła trzy referaty oraz 4 prezentacje posterowe na konferencjach międzynarodowych i krajowych. Ma trzy patenty oraz trzy zgłoszenia patentowe. Pani Rybczyńska bierze także czynny udział w działalności organizacyjnej.

Kolejne strony dotyczą oświadczeń Doktorantki i Promotora w publikacjach. Załącznik 1 to opis syntezy, danych krystalograficznych oraz parametrów geometrycznych oddziaływań międzycząsteczkowych w kryształach związków 1–13. Następnie są dołączone trzy publikacje, które zawierają opis 5 omówionych struktur. W publikacjach udział autorów nie zgadza się z oświadczeniami (m.in. koncepcja badań). Czy Doktorantka może to wyjaśnić? Brakuje mi w pracy dołączonych plików cif i checkcif, które umożliwiłyby analizę strukturalną. Czy były wykonywane badania aktywności potwierdzające uzyskane wyniki? Czy są planowane jeszcze jakieś badania kontynuujące pracę doktorską? Który z badanych związków może posiadać lepsze właściwości niż podstawowy nimesulid?

Podsumowując swoją recenzję stwierdzam, że cel pracy został zrealizowany, a otrzymane wyniki charakteryzują się nowością i są istotne naukowo. Nieliczne błędy edytorskie nie wpływają na merytoryczny odbiór pracy. Do najważniejszych osiągnięć omawianej pracy zaliczam: znaczne poszerzenie bazy pod kątem struktur zawierających nimesulidu, związku o właściwościach NZLP.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” (Dz. U. z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.) i w związku z powyższym rekomenduję Radzie Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego o dopuszczenie pani mgr inż. Małgorzaty Rybczyńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

M. Szwed