dr hab. inż. Agnieszka Pladzyk, prof. PG
Katedra Chemii Nieorganicznej
Wydział Chemiczny
Politechnika Gdańska

Gdańsk, 19.12.2025 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr Małgorzaty Rybczyńskiej
pt. *„Otrzymywanie, charakterystyka strukturalna oraz właściwości soli nimesulidu"*

Rozprawa doktorska Pani mgr Małgorzaty Rybczyńskiej została zrealizowana w Pracowni Krystalochemii Wydziału Chemii Uniwersytetu Gdańskiego pod opieką Pana dr. hab. Artura Sikorskiego, prof. UG. Tematyka recenzowanej rozprawy doktorskiej dotyczy nimesulidu, powszechnie stosowanego niesteroidowego leku przeciwzapalnego o charakterystycznym profilu farmakologicznym, będącego selektywnym inhibitorem cyklooksygenazy-2. Substancja ta jest zaliczana do leków klasy II według systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej BCS, który dzieli substancje lecznicze na cztery klasy w zależności od ich rozpuszczalności w wodzie oraz przepuszczalności przez błony biologiczne. Właściwości te często prowadzą do ograniczonej biodostępności, a w konsekwencji do zmniejszonej skuteczności terapeutycznej związków oraz występowania działań niepożądanych. Z tego względu prowadzenie badań mających na celu opracowanie odpowiednich pochodnych nimesulidu, które poprawiałyby jego uwalnianie i wchłanianie, jest w pełni uzasadnione.

Poznanie struktury chemicznej substancji leczniczej ma fundamentalne znaczenie dla zrozumienia jej działania farmakologicznego. Umożliwia to powiązanie właściwości strukturalnych z aktywnością biologiczną, a jednocześnie pozwala na świadome i racjonalne wytyczanie kierunków dalszych badań oraz modyfikacji strukturalnych. Przeprowadzony przez Doktorantkę przegląd bazy CSD pod kątem dostępnych struktur krystalograficznych związków zawierających nimesulid wykazał, że dostępnych jest zaledwie 11 takich struktur. W celu wypełnienia niewątpliwej luki badawczej w tym obszarze Doktorantka postawiła sobie za cel syntezę nowych układów nimesulidu w postaci soli metali pierwszej i drugiej grupy układu okresowego oraz soli alkiloamoniowych i pochodnych akrydynowych, a także uzyskanie ich w formie monokryształów odpowiednich do pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego, umożliwiających jednoznaczne określenie ich budowy strukturalnej. Doktorantka zaplanowała również określenie właściwości fizykochemicznych i farmakokinetycznych otrzymanych układów za pomocą metod badawczych obejmujących techniki MALDI-TOF, NMR, ATR-FTIR oraz obliczenia in silico z wykorzystaniem takich narzędzi jak SWISS-ADME oraz ProTOX II, które pozwoliły na dokonanie oceny biodostępności i profilu toksykologicznego otrzymanych związków. Uzasadnieniem wyboru związków stanowiących źródła kationów był fakt, że sole alkiloamoniowe stosowane są w celu zwiększenia lipofilowości otrzymanych pochodnych, poprawiając ich transport przez błony

komórkowe oraz biodostępność. Zastosowanie soli metali pierwszej i drugiej grupy układu okresowego miało natomiast na celu otrzymanie układów o lepszej rozpuszczalności i biodostępności. Z kolei zastosowanie 9-aminoakrydyny, takryny oraz etoksyakrydyny miało umożliwić otrzymanie układów typu lek–lek, łączących przeciwzapalne właściwości nimesulidu z przeciwnowotworową i przeciwdrobnoustrojową aktywnością związków akrydynowych.

Rozprawa doktorska Pani mgr Małgorzaty Rybczyńskiej ma formę typową dla tzw. autoreferatu do tematycznie spójnego cyklu publikacji, jednak fakt ten nie został jednoznacznie zasygnalizowany w treści pracy. W konsekwencji przyjęcie jednego, spójnego modelu jej recenzowania jest utrudnione, dlatego niniejszą ocenę przeprowadziłam, traktując rozprawę jako autoreferat do cyklu publikacji.

Opracowanie obejmuje 92-stronicowy komentarz odnoszący się do trzech tematycznie spójnych artykułów naukowych opublikowanych w czasopismach znajdujących się na liście JCR oraz w wykazie ministerialnym. Zawiera ono streszczenie, wprowadzenie wraz z uzasadnieniem podjęcia tematyki badań oraz określeniem celów pracy, rozdział poświęcony opisowi zastosowanych technik badawczych, a następnie część prezentującą wyniki i ich dyskusję, podsumowanie oraz wnioski. Całość uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim, wykaz 142 publikacji z lat 1976–2025 cytowanych w autoreferacie, spis osiągnięć naukowych Doktorantki, a także Aneks zawierający publikacje stanowiące osiągnięcie naukowe w ramach rozprawy wraz z oświadczeniami współautorów jednoznacznie potwierdzającymi istotny wkład Doktorantki w przygotowanie tych prac. Całość ma formę czytelną i estetyczną, a język pracy jest poprawny, precyzyjny i zgodny z zasadami poprawnej polszczyzny. Zastosowane nazewnictwo specjalistyczne oraz chemiczne jest poprawne.

W części teoretycznej Doktorantka odniosła się do kluczowych zagadnień związanych z tematyką prowadzonych badań. Rozpoczęła ją od omówienia grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ze szczególnym uwzględnieniem nimesulidu – przedmiotu badań własnych. Jeden z rozdziałów poświęciła również opisowi substancji aktywnych farmaceutycznie API oraz biofarmaceutycznemu systemowi klasyfikacji BCS. Przedstawiona krótka charakterystyka wybranych przykładów farmaceutycznych kokryształów wskazuje na zależność pomiędzy budową strukturalną, sposobem upakowania cząsteczek oraz obecnością dodatkowych oddziaływań w sieci krystalicznej a ich rozpuszczalnością, stabilnością oraz biodostępnością. Doktorantka opisała także metodykę analiz in silico, stosowaną do oceny profilu farmakokinetycznego badanych związków, przedstawiając dwa wybrane modele obliczeniowe. Pierwszym z nich jest radar biodostępności, ilustrujący zależność sześciu kluczowych parametrów decydujących o biodostępności doustnej, takich jak lipofilowość, rozpuszczalność w wodzie, polarność, masa cząsteczkowa, stopień nasycenia oraz elastyczność cząsteczki zależną od liczby wiązań pojedynczych, a także udział atomów węgla o hybrydyzacji sp^3. Drugi model, tzw. *Boiled Egg*, opiera się na analizie dwóch parametrów: polarności oraz rozpuszczalności w wodzie badanych związków.

W ramach rozprawy doktorskiej Doktorantka przeprowadziła kompleksowe i metodycznie poprawne badania obejmujące syntezę, charakterystykę strukturalną oraz ocenę in silico właściwości biofarmaceutycznych trzynastu nowych soli nimesulidu w formie krystalicznej. Otrzymała sole alkiloamoniowe, sole metali pierwszej i drugiej grupy układu

okresowego oraz sole akrydyniowe, w tym układy wykazujące polimorfizm oraz zdolność do tworzenia hydratów i solwatów, co świadczy o dużej różnorodności strukturalnej badanych związków. Uzyskane wyniki oceniam jako wartościowe i istotne z punktu widzenia rozwoju badań nad racjonalnym projektowaniem nowych postaci leków przeciwzapalnych, w tym oczywiście nimesulidu.

Kluczowym osiągnięciem pracy jest pełna charakterystyka strukturalna otrzymanych soli z wykorzystaniem rentgenowskiej dyfrakcji monokryształów, która pozwoliła na określenie ich układów krystalograficznych, grup przestrzennych oraz szczegółową analizę oddziaływań międzycząsteczkowych stabilizujących sieci krystaliczne. Wykazano obecność zjonizowanej formy nimesulidu we wszystkich badanych strukturach oraz niewielkie różnice geometryczne anionu, przy jednoczesnym zróżnicowaniu motywów supramolekularnych. Na szczególne wyróżnienie zasługują uwodnione sole sodowa i potasowa, które tworzą unikalne, izostrukturalne układy z kanałami protonowymi H_3O^+/H_2O, istotne nie tylko z punktu widzenia farmaceutycznego, lecz również materiałowego.

Analiza właściwości fizykochemicznych, w tym temperatur topnienia, wykazała, że większość otrzymanych soli charakteryzuje się wyższą stabilnością termiczną w porównaniu z nimesulidem, co ma znaczenie w kontekście projektowania stałych postaci leku. Jednocześnie Doktorantka wykazała wpływ warunków krystalizacji, w tym rodzaju rozpuszczalnika, na powstawanie hydratów, solwatów oraz odmian polimorficznych.

Istotnym elementem rozprawy jest również przeprowadzenie analiz ADMET in silico, które umożliwiły wstępną ocenę lekopodobności, biodostępności doustnej, potencjalnych interakcji transportowych oraz profilu toksykologicznego badanych związków. Wyniki tych analiz wskazują, że część otrzymanych soli, w szczególności sole alkiloamoniowe, wykazuje korzystny profil biofarmaceutyczny porównywalny lub lepszy od nimesulidu, podczas gdy pozostałe związki wymagają dalszej optymalizacji strukturalnej.

Całość uzyskanych wyników to znaczący wkład w rozwój wiedzy na temat modyfikacji strukturalnych nimesulidu, potwierdzający zasadność stosowania strategii tworzenia soli jako narzędzia poprawy właściwości fizykochemicznych i biofarmaceutycznych substancji leczniczych. Wyniki zostały udokumentowane w postaci trzech oryginalnych artykułów naukowych opublikowanych w latach 2023–2024 w renomowanych czasopismach znajdujących się na liście JCR. Fakt, iż Doktorantka jest pierwszym autorem wszystkich publikacji, o łącznym współczynniku *Impact Factor* równym 19,5 i 300 punktach według wykazu MNiSW obowiązującego w roku publikacji, potwierdza wysoki poziom naukowy prowadzonych badań oraz znaczenie uzyskanych wyników dla danej tematyki. Na podkreślenie zasługuje również fakt, że Doktorantka jest współautorem trzech patentów (jednego krajowego, dwóch europejskich) oraz trzech krajowych zgłoszeń patentowych, co świadczy o aplikacyjnym potencjale przedstawionych rezultatów. Należy również zwrócić uwagę na kolejny fakt - Doktorantka regularnie pozyskiwała finansowanie na prowadzone badania z programu *Projekty Badań Młodych Naukowców*, służących rozwojowi młodych naukowców oraz doktorantów na Wydziale Chemii Uniwersytetu Gdańskiego (lata 2020-2023), badania finansowane były również w ramach projektu „Inkubator Innowacyjności 4.0 – projekt finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego ze środków europejskich w ramach projektu „Wsparcie zarządzania badaniami naukowymi i

komercjalizacja wyników prac B+R w jednostkach naukowych i przedsiębiorstwach" realizowanego w ramach Programu Operacyjnego Inteligentny Rozwój 2014-2020.

Poniżej przedstawiłam kwestie, które zwróciły moją szczególną uwagę, oraz pytania mające charakter drobnych uzupełnień.

1. Przegląd bazy danych CSD wykazał istnienie jedynie 11 struktur krystalicznych związków zawierających w swojej budowie nimesulid. Moim zdaniem, przy tak niewielkiej liczbie struktur możliwe było przeprowadzenie szczegółowej analizy strukturalnej tych związków. Stanowiłoby to cenny materiał do porównawczej analizy strukturalnej związków otrzymanych przez Doktorantkę, a tym samym pozwoliłoby na pełniejsze zrozumienie zależności między strukturą krystaliczną tej grupy związków, a ich właściwościami fizykochemicznymi.
2. Opis części syntetycznej został nietypowo zamieszczony jako Załącznik 1, razem z wynikami pomiarów metodą dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego. Rozwiązanie to jest nowatorskie, ale jednocześnie czytelne. Odnosząc się do zastosowanej metodyki syntez, jest ona prosta: reagenty były dozowane w równomolowych stosunkach, a przebieg reakcji był łatwy do monitorowania. Proszę Doktorantkę o podanie wydajności wszystkich syntez, ponieważ tych danych nie znalazłam ani w rozprawie, ani w publikacjach dotyczących te j pracy.
3. Pozostając w temacie syntez związków proszę Doktorantkę o wyjaśnienie dlaczego do syntezy związków 11-13 zastosowała 4 krotnie mniejszą molowo ilość akrydyn względem nimesulidu.
4. Jaka jest definicja antyrozpuszczalnika? Tego pojęcia Doktorantka użyła na str. 29
5. W autoreferacie Doktorantka zamiennie posługuje się skrótem ADME bądź ADMET. Proszę o doprecyzowanie, która z form jest przez Autorkę uznawana za właściwą w kontekście pracy.
6. Na str. 106 zamieszczony jest opis syntezy związku 7. Proszę o wyjaśnienie, w jakim celu do reakcji dodana została takryna.
7. Powracam jeszcze do rozdziału nr 2 – Uzasadnienie podjęcia tematyki badań oraz cele pracy. Nie znajduję odpowiedniego uzasadnienia dla zastosowania jonów Sr^{2+} i Ba^{2+} do syntez - odpowiednio - związków 9 i 10. Bardzo proszę o uzasadnienie podczas obrony.
8. Na stronach 19 i 73 Doktorantka używa sformułowania „forma zjonizowana". W moim odczuciu nie jest ono poprawne w kontekście pracy; sugeruje ono raczej oderwanie elektronu od danego atomu. Właściwszym terminem wydaje się być „forma jonowa".
9. Rysunki 7 i 8 wymagają wyjaśnienia, gdyż w obecnej formie graficznej różnice między strukturami a) i b) są nieczytelne.

Pozostałe uwagi dotyczą błędów edytorskich:

1. Na stronie 20 jest mowa o rysunku 5c, jednak taki rysunek nie występuje w pracy.
2. Ogólna uwaga do rysunków – są one albo za małe, z opisem atomów zapisanym czcionką o zbyt małym rozmiarze, albo wiązania wodorowe są słabo widoczne (rysunki 9-12).
3. Str. 24 – podpis pod rysunkiem 13 nie zawiera informacji, wzdłuż której osi przedstawiony jest widok.
4. Str. 24 – proszę zaproponować słowo zastępujące „skrining"

5. Str. 31 – Tabela 3 zawiera szereg rysunków; jeśli atomy nie są podpisane, należy dodać wyjaśnienie, jakimi kolorami oznaczone są poszczególne rodzaje atomów.
6. Str. 11, 45, 49, 58, 59 i w tabelach Załącznika 1 – niepoprawnie zapisane grupy przestrzenne. Na stronach 11, 59 i 73 brakuje wartości odchyleń standardowych dla długości wiązań i kątów.
7. Na stronach 42, 48, 51, 53 – wskazane byłoby przedstawienie jak silne są wspomniane oddziaływania typu π-π w związku **1**, a podanie przynajmniej odległości międzypłaszczyznowych, bądź odesłanie do odpowiedniej tabeli z danymi.
8. Rysunki 21, 22 i 24 powinny zawierać opis w języku polskim.
9. Str. 58 – błąd w podpisie rysunku 31 c)
10. Rysunek 32b dotyczy związku 10, a nie opisywanego związku 9.

Pragnę podkreślić, że Pani mgr Małgorzata Rybczyńska podjęła ważne badania, a uzyskane wyniki to wartościowy materiał poznawczy w zakresie zależności pomiędzy budową strukturalną pochodnych nimesulidu a ich parametrami fizykochemicznymi w aspekcie potencjalnych leków.

Podsumowując, stwierdzam, że postawiony przez Panią mgr Małgorzatę Rybczyńską cel pracy został osiągnięty, a przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska pt. *„Otrzymywanie, charakterystyka strukturalna oraz właściwości soli nimesulidu"* spełnia wymogi formalne i zwyczajowe stawiane pracom doktorskim, określone Ustawą z dnia 20 lipca 2018 – Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz. U. z 2018, poz. 1668 z późn. zm.). Jednocześnie wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Gdańskiego wniosek o dopuszczenie Pani mgr Małgorzaty Rybczyńskiej do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne.