



Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Edyta Pindelska

Autoreferat

Dokumentacja o wszczęcie postępowania habilitacyjnego
w dziedzinie nauk farmaceutycznych

Warszawa 2018

SPIS TREŚCI

1. INFORMACJE O KANDYDACIE	3
2. PRZEBIEG KARIERY NAUKOWEJ	4
2.1 PRZED UZYSKANIEM STOPNIA DOKTORA	4
2.2 PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA	5
3. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA* WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM.)	6
3.1 WYKAZ PUBLIKACJI NAUKOWYCH STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI	7
3.2 OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO ORAZ OSIĄGNIĘĆ I WNIOSKÓW ZAWARTYCH W PRZEDSTAWIONYCH PRACACH	10
3.2.1 WPROWADZENIE I CEL PRACY	10
3.2.2 OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH	19
3.2.3 PODSUMOWANIE	30
4. PLANY BADAWCZE	31
5. DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZA.....	32
5.1 WYKAZ PUBLIKACJI	32
5.2 ZGŁOSZONE PATENTY.....	36
5.3 UDZIAŁ W WAŻNIEJSZYCH KONFERENCJACH NAUKOWYCH.....	36
5.4 ODBYTE KURSY I SZKOLENIA NAUKOWE.....	42
5.5 KIEROWANIE PROJEKTAMI BADAWCZYMI LUB UDZIAŁ W TAKICH PROJEKTACH	42
5.6 STYPENDIA I NAGRODY ZA DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWĄ I DYDAKTYCZNA	43
5.7 KRAJOWA WSPÓŁPRACA NAUKOWA.....	44
5.8 CZŁONKOSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH	45
5.9 RECENZOWANIE PUBLIKACJI W CZASOPISMACH NAUKOWYCH.....	45
6. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I POPULARYZATORSKA	45
6.1 DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I POPULARYZATORSKA W RAMACH WUM	45
6.1.1 OPIEKA NAUKOWA NAD STUDENTAMI	45
6.1.2 OPIEKA NAUKOWA NAD DOKTORANTAMI W CHARAKTERZE PROMOTORA POMOCNICZEGO....	47
6.1.3 DZIAŁALNOŚĆ POPRAWIAJĄCA JAKOŚĆ KSZTAŁCENIA NA WYDZIALE FARMACEUTYCZNYM Z ODDZIAŁEM MEDYCYNY LABORATORYJNEJ WUM.....	47
6.2 DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I POPULARYZATORSKA POZA WUM.....	47
7. PODSUMOWANIE OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH – ZESTAWIENIE:.....	48

1. INFORMACJE O KANDYDACIE

IMIĘ I NAZWISKO: Edyta Pindelska (z d. Piętka)

POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE:

- Luty 2003 **doktor nauk chemicznych**, Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski, tytuł pracy: *„Wpływ strukturalny podstawników zgiętych na układy nienasycone”*
Promotor pracy:
prof. dr hab. Tadeusz Marek Krygowski
Recenzenci:
dr hab. Leszek Stolarczyk, Uniwersytet Warszawski
prof. dr hab. Marek Główka, Politechnika Łódzka
- Czerwiec 1998 **magister chemii**, Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski, tytuł pracy: *„Efekt AGIBA dla orto-dimetoksy pochodnych benzenu i układów pokrewnych”*
Promotor pracy:
prof. dr hab. Tadeusz Marek Krygowski
Opiekun pracy:
dr Romana Anulewicz

INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH:

- Październik 2005 - obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej - adiunkt
- Październik 2003 - Wrzesień 2005 Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej - wykładowca
- Maj 2003 - Wrzesień 2003 Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Zakład Chemii Fizycznej – adiunkt (pół etatu)

2. PRZEBIEG KARIERY NAUKOWEJ

2.1 PRZED UZYSKANIEM STOPNIA DOKTORA

W 1993 roku rozpoczęłam studia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Już na trzecim roku studiów zainteresowałam się krystalografią rentgenowską, w której tajniki wprowadziła mnie Dr Romana Anulewicz. Było oczywiste, że swoją pracę magisterską chciałam wykonać w Zakładzie Chemii Teoretycznej i Krystalografii pod jej opieką. Dołączyłam więc do zespołu kierowanego przez Prof. dr hab. Tadeusza Marka Krygowskiego i dalej współpracowałam z Dr Anulewicz. Pod kierownictwem Profesora wykonałam pracę magisterską pt.: „*Efekt AGIBA dla ortodimetoksy pochodnych benzenu i układów pokrewnych*”, którą obroniłam w 1998 roku. Wyniki tej pracy opublikowane zostały w artykule naukowym (A1). We wrześniu 1997 roku brałam udział w przygotowywaniu pierwszego w Warszawie Festiwalu Nauki. W trakcie studiów brałam czynny udział w konferencjach naukowych. Po ukończeniu studiów magisterskich rozpoczęłam studia doktoranckie na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego. Byłam głównym wykonawcą grantu KBN 3T09A11418, którego kierownikiem był Prof. dr hab. Tadeusz Marek Krygowski pt. „*Strukturalne i fizykochemiczne konsekwencje nowego efektu podstawnikowego powodowanego przez zgięte podstawniki (tzw. Efekt AGIBA)*”. Głównym nurtem badań prowadzonych przeze mnie było przebadanie wpływu zgiętych, asymetrycznych podstawników na układy π -elektronowe w oparciu o geometrie uzyskane z pomiarów rentgenograficznych, neutronograficznych (zaczepniętych z bazy danych *Cambridge Structural Database (CSD)*¹) i z obliczeń *ab initio*. Na podstawie tych danych mogłam ponadto przeanalizować addytywność efektu AGIBA i zmiany aromatyczności podstawionych układów. Głównym osiągnięciem prowadzonych badań było przede wszystkim wykazanie, iż efekt AGIBA jest efektem addytywnym. Największą addytywność efektu AGIBA zaobserwować można w przypadku pochodnych benzenu, mniejszą w przypadku pochodnych borazyny, najmniejszą zaś dla pochodnych s-triazyny. W przypadku niecyklicznych π -elektronowych układów, takich jak pochodne formamidyny i pochodne 1,3-butadienu, wykazano niewystępowanie efektu AGIBA. Natomiast w przypadku cyklicznych π -elektronowych, skondensowanych układów (naftalen, fenanteren, pyren) efekt występuje tylko lokalnie, co jest spowodowane uwarunkowaniami topologicznymi.

¹ F.H. Allen, *Acta Cryst B* 2002, 58: 380–388.

W wyniku prowadzonych badań udało się również wykazać konkurencyjne działanie efektu AGIBA i efektu mezomerycznego. Wykonana analiza wykazała niezależność działania efektu mezomerycznego od efektu AGIBA, silnie zależącego od konformacji podstawników. Mimo, że efekt AGIBA jest efektem słaboenergetycznym, jego działanie nie zostaje przesłonięte działaniem efektu mezomerycznego. Uzyskane przeze mnie wyniki przedstawiłam w rozprawie doktorskiej zatytułowanej „*Wpływ strukturalny podstawników zgiętych na układy nienasycone*”, a wyniki badań będące jej podstawą zostały opublikowane w artykułach naukowych (A3-A5 i A7-A10). Podczas studiów doktoranckich byłam opiekunem studentów z koła studenckiego Wydziału Chemii UW podczas wyjazdu do Zjednoczonego Instytutu Badań Jądrowych w Dubnej w Rosji w ramach programu Bogolubowa-Infelda (18.04.2002 – 27.04.2002). Byłam też na dwutygodniowym stażu z doskonalenia chemii obliczeniowej u Prof. Sian Howard na Uniwersytecie Walijskim w Cardiff.

2.2 PO UZYSKANIU STOPNIA DOKTORA

Po uzyskaniu stopnia doktora nauk chemicznych zostałam zatrudniona jako adiunkt (26 maja 2003 roku) przez Prof. dr hab. Iwonę Wawer w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie, w wymiarze pół etatu. W tym czasie zajmowałam się krystalizacją i badaniem struktury substancji wyizolowanych z *Convallaria majalis L.*, uzyskane wyniki przedstawione zostały podczas International Conference on Saponins: „*Phytochemistry & Application of Plant Saponins*” w Puławach. W październiku 2003 roku dołączyłam do grupy kierowanej przez Prof. dr hab. Wacława Kołodziejewskiego w Zakładzie Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie (na etat wykładowcy, a następnie adiunkta). W początkowym okresie pracy w tym zespole sprawowałam opiekę nad badaniami prowadzonymi przez Mgr Joannę Herold w ramach jej pracy doktorskiej. W 2004 roku uczestniczyłam w dwutygodniowej szkole krystalografii w Erice, we Włoszech, *The 35th crystallography course at Erice, “Diversity amidst Similarity”*. Wyjazd ten był możliwy dzięki stypendium ufundowanym przez *The NATO Science for Peace and Security Programme Advanced Study Institute*. W latach 2006-2008 byłam kierownikiem projektu Młodego Badacza, FW23/WB2, pt.: „*Wpływ oddziaływań molekularnych na polimorfizm modelowych substancji krystalicznych – badania strukturalne w aspekcie farmaceutycznym*”. W 2007 roku uczestniczyłam w *The 39th crystallographic meeting at Erice, we Włoszech, “Engineering of Crystalline Materials*

Properties: State-of-the Art in Modeling, Design and Applications” (wyjazd został w połowie sfinansowany przez *The NATO Science for Peace and Security Programme Advanced Study Institute*). W tym czasie prowadziłam już badania dotyczące strukturalnej charakterystyki form polimorficznych 4-amino-2-nitroacetanilidu (**H-1**). Rezultaty moich badań i charakterystyka krystalicznych substancji farmaceutycznie aktywnych (API) prezentowana podczas wykładów na szkołach krystalograficznych w Erice zainspirowała mnie do poszukania kontaktów w działach R&D firm farmaceutycznych działających w Polsce. W 2008 roku podjęłam współpracę z firmą Adamed Sp. z o.o. Moja współpraca polega na opiniowaniu projektów dotyczących polimorfizmu, solwatomorfizmu i substancji amorficznych. Wiele z tych projektów opatrzone było klauzulą o zachowaniu poufności. W oparciu o tę współpracę, pod moją opieką, powstały liczne prace magisterskie. Praca Mgr Andrzeja Mazurka (obecnie Dr Andrzeja Mazurka) pt. „Polimorfizm kryształów kłopidogrelu w świetle badań krystalograficznych i spektroskopii jądrowego rezonansu magnetycznego”, zajęła I miejsce w XLVI finale Konkursu Prac Magisterskich na Wydziale Farmaceutycznym AM. Część wyników z tej pracy zawarta została w publikacji **H-3**. Zagadnienia dotyczące poprawy rozpuszczalności API, zarówno poprzez tworzenie solwatów, czy otrzymanie nowych form polimorficznych, a także tworzenie kokryształów i ich charakterystyka strukturalna, stały się głównym tematem moich zainteresowań naukowych. Wyniki kilku z najciekawszych moich badań stanowią cykl publikacji **H-1 – H-8** pt. **”Wykorzystanie komplementarnych metod badawczych do analizy struktury faz krystalicznych tworzonych przez wybrane substancje farmakologicznie czynne”** będący osiągnięciem naukowym opisanym szczegółowo w rozdziale 3.2 niniejszego autoreferatu.

3. WSKAZANIE OSIĄGNIĘCIA* WYNIKAJĄCEGO Z ART. 16 UST. 2 USTAWY Z DNIA 14 MARCA 2003 R. O STOPNIACH NAUKOWYCH I TYTULE NAUKOWYM ORAZ O STOPNIACH I TYTULE W ZAKRESIE SZTUKI (DZ. U. NR 65, POZ. 595 ZE ZM.)

Osiągnięciem naukowym będącym podstawą postępowania habilitacyjnego jest cykl ośmiu jednotematycznych publikacji, opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora, zatytułowany: **”Wykorzystanie komplementarnych metod badawczych do analizy struktury faz krystalicznych tworzonych przez wybrane substancje farmakologicznie czynne”**.

3.1 WYKAZ PUBLIKACJI NAUKOWYCH STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI

H-1 E. Pindelska*, L. Dobrzycki, K. Woźniak, W. Kolodziejski, Polymorphism of crystalline 4-amino-2nitroacetanilide. *Crystal Growth & Design* 2011, 11: 2074–2083; doi: 10.1021/cg100989t;

IF= 4.720, MNiSzW = 40 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i wykonaniu krystalizacji, wykonanie pomiarów spektroskopowych, rozwiązanie i udokładnienie struktur krystalicznych, wykonanie obliczeń teoretycznych, analizie otrzymanych wyników i ich interpretacji, napisaniu manuskryptu, korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 80%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-2 E. Pindelska*, A. Sokal, L. Szeleszczuk, D. M. Pisklak, W. Kolodziejski. Solid-state NMR studies of theophylline co-crystals with dicarboxylic acids. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2014, 100: 322-328;

doi.org/10.1016/j.jpba.2014.07.011;

IF=2.979, MNiSzW = 35 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i koordynacji badań, pomoc i nadzór nad pomiarami spektroskopowymi, udział w interpretacji wyników badań, pisanie manuskryptu, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

Oświadczenie współautorów w Załączniku 5.

H-3 E. Pindelska*, L. Szeleszczuk, D. M. Pisklak, A. Mazurek, W. Kolodziejski. Solid-state NMR as an effective method of polymorphic analysis: solid dosage forms of clopidogrel hydrogensulfate. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2015, 104: 106–113; doi: 10.1002/jps.24249;

IF=2.641, MNiSzW = 30 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i koordynacji badań (nadzór nad wykonaniem

pomiarów spektroskopowych i obliczeń teoretycznych) udział w interpretacji wyników badań, przygotowaniu manuskryptu, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-4 E. Pindelska*, L. Szeleszczuk, D. M. Pisklak, Z. Majka, W. Kolodziejski. Crystal Structures of Tiotropium Bromide and Its Monohydrate in View of Combined Solid-state Nuclear Magnetic Resonance and Gauge-Including Projector-Augmented Wave Studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2015, 104: 2285–2292;

doi: 10.1002/jps.24490;

IF=2.641, MNiSzW = 30 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, zaplanowaniu i koordynacji badań, wykonaniu pomiarów spektroskopowych, udział w interpretacji wyników badań, pisaniu manuskryptu, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 75%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-5 E. Pindelska*, I. D. Madura, L. Szeleszczuk, A. Żeszko, J. Jaśkowska, P. H. Marek, W. Kolodziejski. Alkyl Spacer Length and Protonation Induced Changes in Crystalline Psychoactive Arylpiperazine Derivatives: Single-Crystal X-ray, Solid-State NMR, and Computational Studies. *Crystal Growth & Design* 2016, 16: 6371–6380; doi: 10.1021/acs.cgd.6b00993;

IF=4.055, MNiSzW = 35 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, wykonaniu pomiarów NMR w ciele stałym, rozwiązaniu i udokładnieniu struktur krystalicznych, wykonaniu obliczeń periodycznych, przeprowadzeniu dyskusji wyników, napisaniu i zredagowaniu pracy, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 65%.

Oświadczenie współautorów w Załączniku 5.

H-6 A. Sokal, **E. Pindelska***, L. Szeleszczuk, W. Kolodziejski. Pharmaceutical properties of two ethenzamide-gentisic acid cocrystal polymorphs: Drug release profiles, spectroscopic studies and theoretical calculations. *International Journal of Pharmaceutics* 2017, 522: 80-89;

doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.004;

IF = 3.649, MNiSzW = 40 pkt

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu hipotez i celów badawczych, pomoc i nadzór nad pomiarami spektroskopowymi, udział w interpretacji wyników badań, pisaniu manuskryptu, korespondencji z edytorem czasopisma oraz korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-7 **E. Pindelska***, A. Sokal, W. Kołodziejski*. Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2017, 117: 111-146 (praca przeglądowa);

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, przygotowaniu manuskryptu, korekcie manuskryptu zgodnie z uwagami otrzymanymi w recenzjach. Opisanie metod dyfrakcyjnych, termicznych i analizy powierzchni Hirshfelda. Mój udział procentowy szacuję na 40%.

doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.014;

IF= 11.764 (5-lat: 17.645), MNiSzW = 50 pkt

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H-8 A. Sokal*, **E. Pindelska**, Pharmaceutical cocrystals as an opportunity to modify drug properties: From the idea to application. A review. *Current Pharmaceutical Design* 2018, 24: 1-9 (praca przeglądowa);

Mój wkład w powstanie tej pracy polegał na zaplanowaniu koncepcji pracy, pomocy w napisaniu i przygotowaniu manuskryptu. Mój udział procentowy szacuję na 45%.

DOI:10.2174/1381612824666171226130828;

IF= 2.611, MNiSzW = 30 pkt

Oświadczenia współautora w Załączniku 5.

*Autor do korespondencji

Dla każdej pracy podano współczynnik oddziaływania czasopisma (Impact Factor) z roku publikacji.

Sumaryczny impact factor: IF = 35.060, MNiSzW = 290 pkt.

3.2 OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO ORAZ OSIĄGNIĘĆ I WNIOSKÓW ZAWARTYCH W PRZEDSTAWIONYCH PRACACH

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna pt.: **„Wykorzystanie komplementarnych metod badawczych do analizy struktury faz krystalicznych tworzonych przez wybrane substancje farmakologicznie czynne”** obejmuje jednotematyczny cykl 8 publikacji (H-1 - H-8).

3.2.1 WPROWADZENIE I CEL PRACY

Jednym z głównych celów współczesnej farmacji jest opracowanie i otrzymanie leku charakteryzującego się optymalnymi właściwościami fizykochemicznymi i farmakodynamicznymi. Stosunkowo niewielka liczba leków nowo wprowadzonych na rynek w ostatniej dekadzie wymusza na firmach farmaceutycznych i naukowcach konieczność pracy nad udoskonaleniem działania już znanych i dostępnych substancji leczniczych.² Firmy przeznaczają na tego typu badania znaczne fundusze. Z uwagi na fakt, że ponad 40% dostępnych na rynku farmaceutycznym leków charakteryzuje się słabą rozpuszczalnością w wodzie (II i IV klasa BCS, *Biopharmaceutical Classification System*³), rozpuszczalność substancji farmakologicznie czynnych (API – *Active Pharmaceutical Ingredients*) jest jedną z właściwości, którą należy udoskonaląć.⁴ Z poprawą rozpuszczalności API wiąże się zwykle jej lepsza biodostępność. Otrzymywanie postaci amorficznej lub utworzenie soli są najczęściej stosowanymi metodami poprawy rozpuszczalności. Utworzenie soli wpływa na poprawę rozpuszczalności API około 100-1000 razy.⁵ Metoda ta nie jest jednak uniwersalna, z uwagi na fakt, iż nie można jej stosować w przypadku substancji niezjonizowanych i chemicznie obojętnych, a jedynie dla substancji o zdecydowanym charakterze kwasowym lub zasadowym, które mogą

² FDA, *Novel Drugs* 2015, January 2016.

³ R.G. Bell, L. Kott, *Poorly Soluble Drugs: Dissolution and Drug Release*, Pan Stanford Publishing 2017, 573–602.

⁴ S. Kalepu, V. Nekkanti, *Acta Pharm. Sin. B* 2015, 5: 442–453.

⁵ A.T. Serajuddin, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007, 59: 603–616.

utworzyć silne wiązanie poprzez transfer protonu.⁶ Dla API niezjonizowanych, które nie mogą utworzyć soli, alternatywą jest kokryształizacja, która pozwala na poprawę ich rozpuszczalności od 4 do 20 razy.⁷

Kokryształy to homogenne struktury krystaliczne zawierające dwa lub więcej komponentów w stosunku stechiometrycznym. Komponenty te to oddzielne, neutralne reagenty będące ciałami stałymi w temperaturze otoczenia, które połączone są ze sobą za pomocą wiązań niekowalencyjnych (silnych i słabych wiązań wodorowych, oddziaływań z udziałem atomów halogenów, elektronów π układów aromatycznych, czy oddziaływań van der Waalsa).⁸ W przypadku utworzenia kokryształu w sieci krystalicznej obserwujemy obojętne cząsteczki, zarówno API, jak i koskładnika/ów, natomiast nie ma przeniesienia protonu, jak to miało miejsce w przypadku tworzenia soli. Jeżeli któryś z komponentów jest w temperaturze otoczenia cieczą, to utworzony kryształ będzie solwatem. Otrzymywanie solwatów, nowych odmian polimorficznych, czy też postaci amorficznych również pozwala na zmianę właściwości farmakokinetycznych API.^{9, 10} Szczególną uwagę zwraca się na poprawę właściwości farmakodynamicznych substancji o wąskim indeksie terapeutycznym, które wymagają stałej kontroli stężenia we krwi.

Polimorfizm (wielopostaciowość) to występowanie pierwiastków i związków chemicznych w więcej niż jednym typie struktury krystalicznej. Zjawisko to dotyczy jedynie stałego stanu skupienia. Należy również uściślić, iż w przypadku pierwiastków chemicznych mamy w takim przypadku do czynienia z alotropią (np. grafit, diament, fulereny i nanorurki to odmiany alotropowe węgla). Niektórzy autorzy postulują nieco rozszerzoną definicję polimorfizmu, która obejmuje również solwaty (pseudopolimorfy), kokryształy, ciekłe kryształy oraz odmiany amorficzne.¹¹

⁶ E. Grothe, H. Meekes, E. Vlieg, J.H. ter Horst, R. de Gelder, *Cryst. Growth Des.* 2016, 16: 3237–3243.

⁷ G. Kuminek, N. Rodríguez-Hornedo, S. Siedler, H.V.A. Rocha, S.L. Cuffini, S.G. Cardoso, *Chem. Commun.* 2016, 52: 5832–5835.

⁸ S. Aitipamula, R. Banerjee, A.K. Bansal, K. Biradha, M.L. Cheney, A.R. Choudhury, G.R. Desiraju, A.G. Dikundwar, R. Dubey, N. Duggirala, P.P. Ghogale, S. Ghosh, P. Kumar Goswami, N.R. Goud, R.R.K. Jetti, P. Karpinski, P. Kaushik, D. Kumar, V. Kumar, B. Moulton, A. Mukherjee, G. Mukherjee, A.S. Myerson, V. Puri, A. Ramanan, T. Rajamannar, C.M. Reddy, N. Rodriguez-Hornedo, R.D. Rogers, T.N. Guru Row, P. Sanphui, N. Shan, G. Shete, A. Singh, C.C. Sun, J.A. Swift, R. Thaimattam, T.S. Thakur, R. Kumar Thaper, S.P. Thomas, S. Tothadi, V.R. Vangala, N. Variankaval, P. Vishweshwar, D.R. Weyna, M.J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.* 2012, 12: 2147–2152.

⁹ A. Saini, R. Chadha, A. Gupta, P. Singh, S. Bhandari, S. Khullar, S. Mandal, D.S. Jain, *Pharm. Dev. Technol.* 2016, 21: 611–618.

¹⁰ A. Portell, R. Barbas, M. Font-Bardia, P. Dalmasas, R. Prohens, C. Puigjaner, *CrystEngComm* 2009, 11: 791–795.

¹¹ R. Hilfiker red.: *Polymorphism in the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VCH, Weinheim 2006.

Zakłada się, że zjawisko polimorfizmu dotyczy ponad 50% małych cząsteczek organicznych, w tym aż 80% substancji leczniczych dostępnych na rynku farmaceutycznym.¹² Nie bez znaczenia zatem pozostaje fakt, iż odmiany polimorficzne różnią się strukturą krystaliczną, która determinuje różnice w ich właściwościach fizycznych (np. rozpuszczalności i szybkości rozpuszczania, stabilności, temperaturze topnienia, gęstości, higroskopijności) oraz chemicznych (np. reaktywności).¹³ Parametry te bezpośrednio wpływają m.in. na jakość i biodostępność preparatów farmaceutycznych, w skład których wchodzić mogą różne odmiany polimorficzne danej substancji leczniczej. Odmiany polimorficzne API różnią się również kształtem cząstek, gęstością i ściśliwością. Właściwości te mają ogromne znaczenie podczas wytwarzania końcowej postaci leku. Konieczność prowadzenia diagnostyki polimorficznej w dokumentacji rejestracyjnej leków wymusza na wytwórcach konieczność kontroli zawartości poszczególnych odmian podczas całego procesu produkcji leku, szczególnej ostrożności wymagają etapy takie jak: krystalizacja, suszenie rozpyłowe, liofilizacja czy tabletkowanie. Wysoka temperatura, podwyższone ciśnienie podczas tych procesów mogą prowadzić do przemiany polimorficznej lub zmiany struktury krystalicznej związanej z uwolnieniem rozpuszczalnika.

Z uwagi na bardzo dużą korelację struktury krystalicznej i właściwości fizykochemicznych niezbędna jest bardzo dogłębna charakterystyka strukturalna API. Z pomocą w takich sytuacjach przychodzą wyspecjalizowane techniki analityczne, za pomocą których możliwe jest scharakteryzowanie stałej postaci leku i wykazanie różnic strukturalnych wynikających z utworzenia danej odmiany polimorficznej, soli, czy kokryształów tego samego API. W przypadku zastosowania metod analitycznych, w których niezbędne jest rozpuszczenie próbki, informacje na temat struktury krystalicznej zostają utracone. Z powyższych względów, coraz częściej wykorzystuje się metody umożliwiające badanie próbek bezpośrednio w fazie stałej, do których należą m.in. spektroskopie oscylacyjne, tj. spektroskopia w podczerwieni (FT-IR, ang. *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*), spektroskopia Ramana, spektroskopia terahercowa (THz, ang. *Terahertz*) oraz spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego w fazie stałej (SSNMR, ang. *Solid-State Nuclear Magnetic Resonance*) i metody dyfrakcyjne: monokrystaliczna rentgenowska analiza strukturalna (SCXRD, ang. *Single Crystal X-ray Diffraction*) i dyfraktometria proszkowa (PXRD, *Powder X-ray Diffraction*) (H-7).

¹² A. Talaczynska, J. Dzitko, J. Cielecka-Piontek, *Curr. Pharm. Des.* 2016, 22: 4975–4980.

¹³ J. Haleblan, W. McCrone, *J. Pharm. Sci.* 1969, 58: 911–929.

SCXRD jest metodą, dzięki której można określić trójwymiarową strukturę krystaliczną badanego API. Niestety metoda ta ma ograniczenia wynikające z możliwości otrzymania monokryształu o odpowiedniej jakości i wielkości. Zarówno metoda SCXRD jak i PXRD opierają się na tych samych podstawach teoretycznych. Wiele API krystalizuje jako mikrokrystaliczny proszek, dlatego też metoda PXRD jest dominującą metodą służącą do szybkiej weryfikacji form polimorficznych, powstania kokryształu, czy soli. Dyfraktogram PXRD jest swoistym „odciskiem palca” („fingerprints”) dla każdej krystalicznej substancji. SCXRD i PXRD zawierają te same informacje dotyczące struktury krystalicznej API, ale w przypadku SCXRD informacje te są rozmieszczone w trzech wymiarach, podczas gdy w przypadku PXRD informacje skompresowane są do jednego wymiaru zobrazowanego dyfraktogramem proszkowym. Z uwagi na to wiele informacji strukturalnych w przypadku pomiarów materiałów proszkowych zostaje utracone. Proces „odszyfrowania” dyfraktogramu i otrzymania informacji o trójwymiarowej strukturze jest trudny, ale możliwy.¹⁴ Pierwszym etapem wyznaczenia struktury z próbki polikrystalicznej jest wyznaczenie parametrów komórki elementarnej i grupy przestrzennej, drugi etap prowadzi do zaproponowania modelu struktury, który w ostatnim etapie jest udokładniany metodą Rietvelda.^{15, 16} Zaproponowanie odpowiedniego modelu struktury jest bardzo trudne, na tym etapie bardzo pomocne są inne eksperymentalne techniki np. SSNMR, czy metody obliczeń *ab initio*.^{17, 18} Dzięki nim można określić liczbę cząsteczek w niezależnej części komórki elementarnej, czy symetrię analizowanej cząsteczki. Nie posługując się tymi metodami można bardzo łatwo popełnić błąd w określeniu prawidłowej struktury krystalicznej. Należy podkreślić, że otrzymywane dyfraktogramy proszkowe są charakterystyczne dla całej populacji badanej mikrokrystalicznej próbki, podczas gdy w przypadku SCXRD otrzymana struktura jest wyznaczona tylko dla jednego wybranego kryształu. Dlatego też wskazane jest dodatkowe wykonanie dyfraktogramu proszkowego, aby sprawdzić obecność innych form polimorficznych czy dodatkowych zanieczyszczeń w próbce. Zgodność eksperymentalnego dyfraktogramu proszkowego i tego wygenerowanego na podstawie struktury otrzymanej z SCXRD, świadczy o jednorodności analizowanej próbki.

¹⁴ K.D. Harris, M. Tremayne, B.M. Kariuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40: 1626–1651.

¹⁵ H. Rietveld, *J. Appl. Crystallogr.* 1969, 2: 65–71.

¹⁶ L.B. McCusker, R.B. Von Dreele, D.E. Cox, D. Louër, P. Scardi, Rietveld refinement guidelines, *J. Appl. Crystallogr.* 1999, 32: 36–50.

¹⁷ J. van de Streek, M.A. Neumann, *Acta Crystallogr. B* 2010, 66: 544–558.

¹⁸ J. van de Streek, M.A. Neumann, *Acta Crystallogr. B* 2014, 70: 1020–1032.

Jednorodność analizowanej próbki sprawdzić można również za pomocą eksperymentów SSNMR.

Ogólnie spektroskopia NMR (w roztworze i ciele stałym) opiera się na oddziaływaniu Zeemana, tj. oddziaływaniu spinu jądrowego z zewnętrznym polem magnetycznym.^{19, 20} Najczęściej w eksperymentach przeprowadzanych w ciele stałym wykorzystuje się izotopy pierwiastków, z których zbudowana jest materia organiczna i tych, dla których jądrowa liczba spinowa wynosi $I = \frac{1}{2}$, tj. ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P . Bardzo istotny jest fakt, że na kształt rejestrowanego widma wpływają efekty wynikające z oddziaływań spinów jądrowych pomiędzy sobą (magnetyczne sprzężenia typu spin-spin) oraz oddziaływania zewnętrznego pola magnetycznego z gęstością elektronową w otoczeniu danego jądra obecnego w analizowanej substancji. Sprzężenia spin-spin mogą zachodzić poprzez wiązania chemiczne (ang. *J-coupling*) oraz bezpośrednio poprzez przestrzeń. Mają one wpływ na rozszczepienie i poszerzenie sygnałów. Oddziaływanie zewnętrznego pola magnetycznego z gęstością elektronową nazywane jest ekranowaniem i objawia się różnicowaniem położenia sygnałów w widmie NMR. W widmach NMR próbek roztworowych na skutek szybkich ruchów termicznych, oddziaływania magnetycznych momentów dipolowych sąsiednich jąder oraz anizotropia ekranowania ulegają uśrednieniu i redukcji praktycznie do zera. W ciele stałym oddziaływania te powodują powstanie lokalnych pól magnetycznych na jądrach, co wpływa na znaczne poszerzenie ich linii rezonansowych. Istnieją jednak specjalne techniki eksperymentalne SSNMR pozwalające zredukować lub wręcz wyeliminować te efekty, są nimi wirowanie próbki pod kątem magicznym (MAS, ang. *Magic Angle Spinning*, kąt ten wynosi 54.7°) i rozprzeganie protonów promieniowaniem radiowym wysokiej mocy (ang. *high-power decoupling*).

Z uwagi na niską abudancję niezwykle ważnych dla analizy NMR jąder (np. ^{13}C – 1.1%, ^{15}N – 0.37%) konieczne jest wzmacnianie ich sygnałów poprzez stosowanie tzw. techniki polaryzacji skrośnej (CP, ang. *Cross-Polarization*). Technika ta bazuje na tym, że do generowania odpowiednich sygnałów wykorzystuje się transfer polaryzacji, zamiast bezpośredniego ich wzbudzenia. Na kanałach ^1H i ^{13}C stosuje się takie impulsy, aby magnetyzacje jąder licznych (^1H) i rzadkich (^{13}C) zorientowane zostały w tym samym kierunku. Jednoczesne zastosowanie w tym samym kierunku impulsów pola B_1

¹⁹ E.O. Stejskal, J.D. Memory, *High Resolution NMR in the Solid State: Fundamentals of CP/MAS*, first ed Oxford Univ. Press, Oxford, 1994.

²⁰ M.J. Duer, *Introduction to Solid-state NMR Spectroscopy*, Wiley-Blackwell, 2005.

o częstości rezonansowej odpowiadającej odpowiednio jądrom licznym i rzadkim powoduje unieruchomienie ich magnetyzacji w tym kierunku. Proces CP zachodzi w warunkach „uwięzienia magnetyzacji” ^1H i ^{13}C przez słabe pola magnetyczne ($B_{1\text{H}}$ i $B_{1\text{C}}$). Wymaga to kontaktu termicznego obu podukładów spinowych, czyli spełniony musi być warunek Hartmanna-Hahna. Jądrami, które ulegają bezpośredniemu wzbudzeniu w eksperymencie CP, są jądra charakteryzujące się wysoką abundancją i wysokim współczynnikiem giromagnetycznym, czyli jądra wodoru ^1H . Transfer polaryzacji uzależniony jest od odległości międzyjądrowych oraz od ruchliwości grup funkcyjnych i molekuł, w skład których wchodzi obserwowane jądra atomowe. Natura tego procesu pozwala zatem na badanie dynamiki molekularnej w ciele stałym. Jest to narzędzie bardzo przydatne w rozwiązywaniu problemów strukturalnych dotyczących złożonych układów molekularnych. Stosując odpowiednie impulsy, uzyskuje się transfer polaryzacji do jąder, dla których rejestrowane jest widmo NMR. Polaryzacja skrośna pozwala nie tylko na wzmocnienie magnetyzacji jąder rzadkich, ale pozwala również skrócić czas repetycji podstawowej sekwencji impulsowej CP. Czas repetycji w eksperymencie CP, w odróżnieniu od klasycznego eksperymentu jednoimpulsowego (impuls $\pi/2$ – akwizycja FID), zależy nie od długiego czasu relaksacji T_1 jąder rzadkich, ale od krótkiego czasu relaksacji T_1 protonów. Dla każdej badanej próbki czas repetycji należy dobrać indywidualnie. Zastosowanie podczas rejestracji widm ^{13}C i ^{15}N CP/MAS NMR zbyt krótkiego czasu repetycji spowoduje zaburzenia intensywności linii rezonansowych. Wynika to z faktu, iż protonowy układ spinowy nie zdąży ulec relaksacji spin-sieć (relaksacja podłużna) przed powtórzeniem stosowanej sekwencji CP. Należy pamiętać, że na szybkość transferu polaryzacji, a więc intensywność sygnałów CP, wpływają również ruchy molekularne całych cząsteczek oraz grup funkcyjnych.

Obserwowane różnice w szybkości transferu polaryzacji dla różnego rodzaju atomów węgla pozwalają na zastosowanie eksperymentów zaplanowanych tak, aby w sposób selektywny obserwować konkretne atomy. W tym celu rejestruje się widma z zastosowaniem różnych czasów kontaktu (t_{CP}). t_{CP} to czas, w którym następuje przeniesienie polaryzacji ($^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$, czy $^1\text{H} \rightarrow ^{15}\text{N}$). Wartość t_{CP} zależy od wielkości sprzężenia dipolowego pomiędzy najbliższymi atomami wodoru, a obserwowanym jądrem (zwykle dla ^{13}C $t_{\text{CP}}=2$ ms, a dla ^{15}N - $t_{\text{CP}}=5$ ms). Zależność intensywności sygnału w widmie ^{13}C CP/MAS NMR od czasu kontaktu opisuje kinetyka polaryzacji skrośnej.²¹

²¹ W. Kolodziejcki, J. Klinowski, *Chem. Rev.* 2002, 102: 613-628.

Wysokość obserwowanego sygnału w widmie rośnie wraz z wydłużaniem czasu kontaktu, osiągając w pewnym momencie maksymalną wartość. Wyznaczenie parametrów kinetyki polaryzacji skrośnej $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ NMR polega na statystycznym dopasowaniu matematycznej funkcji do serii punktów eksperymentalnych odpowiadających intensywności sygnału w widmach zarejestrowanych przy różnych czasach kontaktu. Analiza parametrów kinetyki polaryzacji skrośnej dostarcza wielu informacji, dotyczących natury pojedynczych atomów i ich ugrupowań, których wartości te dotyczą, dlatego też może być bardzo pomocna w interpretacji widm SSNMR. W pracach (**H-1**, **H-2**, **H-3**, **H-6**) jako jedna z pierwszych użyłam kinetyki polaryzacji skrośnej do interpretacji widm różnych form polimorficznych tego samego API oraz do interpretacji widm kokryształów.

W interpretacji widm NMR w ciele stałym bardzo pomocne są techniki obliczeniowe chemii kwantowej, szczególnie te które uwzględniają periodyczność sieci krystalicznej. Obliczenia struktur elektronowych i właściwości pokrewnych badanych kryształów zostały przeprowadzone w kilku przedstawionych pracach (**H-2**, **H-3**, **H-4**, **H-5** i **H-6**). Obliczenia wykonane zostały za pomocą programu komputerowego CASTEP (*C*Ambridge *S*erial *T*otal *E*nergy *P*ackage)²² z pakietu „Materials Studio 7.0” (BIOVIA). Program CASTEP działa na bazie teorii DFT (ang. *Density Functional Theory*), pseudopotencjałów i fal płaskich. Techniki te wykorzystują teorię funkcjonału gęstości elektronowej i metodę GIPAW (ang. *Gauge-Including Projector Augmented Wave*).²³ Dzięki takiemu podejściu otrzymuje się zoptymalizowane wartości położeń atomów, parametrów sieci krystalicznej i występujących w kryształach sił oddziaływań międzyatomowych. W przeprowadzonych obliczeniach zastosowany został funkcjonał Perdew–Burke–Ernzerhof (GGA-PBE) do uwzględnienia efektów wymiany i korelacji²⁴ oraz ultramiękkie pseudopotencjały o energii odcięcia 550 eV.²⁵ Obliczenia zostały wykonane z uwzględnieniem półempirycznym międzyatomowych oddziaływań dyspersyjnych.²⁶ Teoretyczne obliczenia pozwalają także określić położenie sygnału w widmie oraz oszacować wpływ otoczenia chemicznego, czy zmian konformacyjnych na wartość izotropowej stałej ekranowania danego jądra.²⁷ Znając wartość izotropowej

²² S.J. Clark, M.D. Segall, C.J. Pickard, P.J. Hasnip, M.J. Probert, K. Refson, M.C. Payne, *Zeitschrift für Kristallographie* 2005, 220: 567-570.

²³ T. Charpentier, *Solid State Nucl. Magn. Reson.* 2011, 40: 1–20.

²⁴ J.P. Perdew, K. Burke, M. Ernzerhof, *Phys. Rev. Lett.* 1996, 77: 3865-3868.

²⁵ D. Vanderbilt, *Phys. Rev. B* 1990, 41: 7892-7895.

²⁶ E.R. McNellis, J. Meyer, K. Reuter, *Phys. Rev. B* 2009, 80: 205414-1-205414-10.

²⁷ D.V.R. Dudenko, J.R. Yates, K.D. Harris, S.P. Brown, *CrystEngComm.* 2013, 15: 8797-8508.

stałej ekranowania danego jądra znamy również wartość przesunięcia chemicznego dla danego atomu w widmie NMR. Dla badanych związków w pracach **H-2**, **H-3**, **H-4**, **H-5** i **H-6** zostały obliczone i analizowane teoretyczne stałe ekranowania. Dzięki czemu możliwe było prawidłowe przypisanie sygnałów w widmach SSNMR.

W ostatnich latach zastosowanie zaawansowanych technik SSNMR takich jak PASS (ang. *Phase-Adjusted Spinning Sidebands*) i FIREMAT (ang. *Five- π REplicated Magic-Angle Turning*) oraz metod obliczeniowych w połączeniu z dyfraktometrią proszkową zyskuje coraz większe uznanie jako skuteczne narzędzie w analizie substancji krystalicznych, szczególnie tych które niechętnie tworzą monokryształy do badań SCXRD. Takie podejście do określenia struktury krystalicznej określane jest w literaturze jako „Krystalografia NMR”.²⁸ Wykorzystuje ono obliczenia kwantowo-mechaniczne do przeszukiwania przestrzeni konformacyjnej analizowanych związków, generowania możliwych upakowań w wybranych grupach przestrzennych, a następnie optymalizowanie geometrii otrzymanych sieci krystalicznych. Najkorzystniejsze energetycznie układy weryfikowane są za pomocą porównania obliczonych parametrów NMR i dyfraktogramów proszkowych z danymi eksperymentalnymi. W pracach **H-3** i **H-4** zaproponowane zostało analogiczne podejście, z tą różnicą, że weryfikowana jest jakość zamieszczanych w CSD struktur krystalicznych. Podejście to pokazuje, jak można teoretycznie poprawić model struktury badanego kryształu i jak następnie zweryfikować jego poprawność.

Technika SSNMR dostarcza informacji o bliskim otoczeniu badanych atomów w sposób komplementarny do danych uzyskiwanych z technik dyfrakcyjnych, które opierają się na porządku dalekiego zasięgu i wymagają do badań, często trudnego do uzyskania monokryształu. Daje to również możliwość analizy na poziomie molekularnym substancji amorficznych i mieszanin substancji stałych. Produkt leczniczy to substancja czynna albo mieszanina substancji czynnych i pomocniczych, którym nadano określoną postać farmaceutyczną. Za pomocą SSNMR możemy te produkty bezpośrednio badać i analizować oddziaływania substancji aktywnych z substancjami pomocniczymi,²⁹ które mogą bezpośrednio wpływać na profil uwalniania oraz stabilność danego preparatu farmaceutycznego. Badania polegające na weryfikacji formy polimorficznej w preparatach farmaceutycznych dokonane przy użyciu SSNMR

²⁸ R.K. Harris, R.E. Wasylishen, M.J. Duer (Eds.), *NMR Crystallography*, Wiley, Chichester, 2009.

²⁹ U. Holzgrabe, I. Wawer, B. Diehl (Eds.), *NMR Spectroscopy in Pharmaceutical Analysis*, first ed Elsevier, 2008.

przedstawione zostały w pracy **H-3**, natomiast wpływ substancji pomocniczych na profil uwalniania API z tabletki i stabilność API w pracy **H-6**.

W badaniach „*in silico*”^{30 - 34} interakcji receptor-ligand informacja o konformacji związków o potencjalnej aktywności biologicznej jest niezbędna. Informacja ta jest istotna ze względu na możliwość zaprojektowania nowych selektywnych ligandów. Należy zwrócić uwagę na fakt, że ligand rzadko wiąże się z receptorem silnymi wiązaniami kowalencyjnymi, są to głównie słabe, odwracalne oddziaływania niekowalencyjne. Dlatego też, wiedza na temat możliwych do utworzenia przez ligand wiązań niekowalencyjnych wydaje się być bardzo cenna. Znanych jest wiele technik eksperymentalnych, które mogą badać oddziaływania międzycząsteczkowe. Metoda SCXRD jest jedną z najlepszych, ponieważ dostarcza dokładnych, wiarygodnych, trójwymiarowych danych strukturalnych, dzięki którym można przeprowadzić szczegółową analizę zależności przestrzennych. Zaś zastosowanie analizy powierzchni Hirshfelda^{35, 36} oferuje nowe możliwości w przypadku określania i graficznego obrazowania gęstości elektronowej w kryształach, co pozwala na głębsze spojrzenie na strukturę krystaliczną analizowanych molekuł. SSNMR wraz obliczeniami kwantowo-mechanicznymi stałych ekranowania jąder jest metodą komplementarną do metody SCXRD, gdyż otoczenie molekularne ma ogromny wpływ na środowisko elektronowe obserwowanego jądra.^{37 - 40} W pracy **H-5** starałam się wykazać, że zastosowanie wszystkich tych metod umożliwia analizę nawet bardzo słabych oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych w nowych krystalicznych ligandach receptorów serotoninowych.

W pracy przeglądowej **H-7** opisane zostały wszystkie istotne metody i techniki analityczne, które dostarczają różnorodnych, szczegółowych i uzupełniających się

³⁰ H.P.G Thompson, G.M. Day, *Chem. Sci.* 2014, 5: 3173–3182.

³¹ J.A. Christopher, J. Brown, A.S. Doré, J.C. Errey, M. Koglin, F.H. Marshall, D.G. Myszka, R. Rich, L.C.G. Tate, B. Tehan, T. Warne, M. Congreve, *J. Med. Chem.* 2013, 56: 3446–3455.

³² S. Butini, S. Gemma, G. Campiani, *J. Med. Chem.* 2012, 55: 6687–6688.

³³ J. Shim, A.D. Jr. MacKerell, *MedChemComm* 2011, 2: 356–370.

³⁴ S. Datta, D.J.W. Grant, *Nat. Rev. Drug Discovery* 2004, 3: 42–57.

³⁵ M.A. Spackman, D. Jayatilaka, *CrystEngComm* 2009, 11: 19–32.

³⁶ J.J. McKinnon, M.A. Spackman, *CrystEngComm* 2002, 4: 378–392.

³⁷ K. Trzeciak-Karlikowska, A. Bujacz, A. Jeziorna, W. Ciesielski, G.D. Bujacz, J. Gajda, D. Pentak, M.J. Potrzebowski, *Cryst. Growth Des.* 2009, 9: 4051–4059.

³⁸ M. Hildebrand, H. Hamaed, A.M. Namespetra, J.M. Donohue, R. Fu, I. Hung, Z. Gan, R.W. Schurko, *CrystEngComm* 2014, 16: 7334–7356.

³⁹ L. Mazur, K.N. Jarzemska, R. Kamiński, K. Woźniak, E. Pindelska, M. Zielińska-Pisklak, *Cryst. Growth Des.* 2014, 14: 2263–2281.

⁴⁰ L. Mazur, K.N. Jarzemska, R. Kamiński, A.A. Hoser, A.Ø. Madsen, E. Pindelska, M. Zielińska-Pisklak, *Cryst. Growth Des.* 2016, 16: 3101–3112.

informacji strukturalnych, termodynamicznych i farmaceutycznych dotyczących API. W pracy **H-8**, która jest również pracą przeglądowną opisane zostały zalety kokryształizacji w aspekcie farmaceutycznym.

Głównym celem mojej pracy było wypracowanie komplementarnego podejścia do analizy struktury krystalicznej substancji farmakologicznie czynnych.

3.2.2 OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH

Badania nad polimorfizmem zajmują coraz ważniejsze miejsce wśród badań fizykochemicznych, jakim poddawana jest każda substancja o udowodnionym lub potencjalnym działaniu farmakologicznym. Z uwagi na fakt, że odmiany polimorficzne mogą różnić się m.in. stabilnością i biodostępnością, zbadanie i opisanie tych właściwości dla poszczególnych form umożliwia dobranie takich warunków produkcji substancji aktywnej i formulacji, które pozwolą na otrzymanie skutecznego preparatu o wysokiej jakości i czystości chemicznej. Z tego powodu, konieczne jest opracowanie rzetelnych i wiarygodnych metod służących do charakterystyki API. Obiecujące badania zostały przeprowadzone dla modelowych układów jakimi były różne pochodne 2-nitroacetanilidu.⁴¹⁻⁴⁶ W literaturze nie było natomiast żadnych doniesień dotyczących badań strukturalnych 4-amino-2-nitroacetanilidu. Syntezę tego związku przeprowadził Profesor Lech Skulski z Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie. Otrzymana substancja była mikrokrystaliczna, dlatego podjęłam próbę otrzymania monokryształu w celu wykonania badań techniką SCXRD. W wyniku krystalizacji udało mi się otrzymać dwie formy polimorficzne i monohydrat 4-amino-2-nitroacetanilidu. W pracy **H-1** opisane zostały aspekty strukturalne otrzymanych faz wykorzystując w tym celu komplementarne metody analizy. Obie formy polimorficzne różniły się barwą otrzymanych kryształów (czerwone i pomarańczowe). Kryształy hydratu były fioletowe. Dla wszystkie trzech form wykonane zostały badania strukturalne z wykorzystaniem

⁴¹ L. Gattermann, *Chem. Ber.* 1885, 18: 1482–1488.

⁴² L. Skulski, *J. Org. Chem.* 1963, 28: 3565–3567.

⁴³ J.C. Moore, A. Yeadon, R.A. Palmer, *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* 1983, 13: 279–292.

⁴⁴ R.A. Fletton, R.W. Lancaster, R.K. Harris, A.M. Kenwright, K.J. Packer, D.N. Waters, A. Yeadon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1986, 2: 1705–1709.

⁴⁵ R.K. Harris, P.Y. Ghi, R.B. Hammond, C.Y. Ma, K.J. Roberts, J.R. Yates, C. Pickard, *J. Magn. Reson. Chem.* 2006, 44: 325–332.

⁴⁶ R.K. Harris, *Analyst* 2006, 131: 351–373.

metod dyfrakcyjnych i wysokorozdzielczej spektroskopii ^{13}C , ^{15}N i ^1H NMR w ciele stałym. Analizowane formy 4-amino-2-nitroacetanilidu krystalizują w układzie jednoskośnym, ale w różnych grupach przestrzennych: $P2_1/n$, $P2_1/c$ i $C2/c$ (odpowiednio: czerwona, pomarańczowa i hydrat). Sieć krystaliczna każdej z form charakteryzuje się odmiennymi wiązaniami wodorowymi i oddziaływaniami międzycząsteczkowymi. Analiza widm uzyskanych metodą spektroskopii NMR w ciele stałym potwierdziła wyniki pomiarów dyfrakcyjnych. W interpretacji widm ^{13}C i ^{15}N CP/MAS NMR bardzo pomocne okazały się obliczenia stałych ekranowania, które zostały wykonane w oparciu o metodę funkcjonału gęstości elektronowej DFT, przy zastosowaniu funkcjonału B3LYP (ang. *Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr*). W interpretacji widm SSNMR pomocna okazała się również analiza kinetyki polaryzacji skrośnej. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż wartości parametrów kinetyki odpowiednich sygnałów dla obu form polimorficznych badanej substancji różnią się od siebie. To kolejny dowód na to, iż mamy do czynienia z dwiema odmianami polimorficznymi badanej substancji, które różnią się dość znacznie strukturą krystaliczną. Interesujące są wartości $T_{1\rho}$ dla protonów, które są charakterystyczne dla danej fazy. Podobne do siebie wartości tego parametru dla różnych grup funkcyjnych świadczą o jednorodności fazowej badanej próbki. Wartości $T_{1\rho}$ dla formy czerwonej, formy pomarańczowej i fioletowej wynoszą odpowiednio 8 ± 1 , ∞ i 5 ± 1 ms. Wobec tego, dla formy czerwonej i fioletowej możemy jednoznacznie stwierdzić, że jest jednorodna fazowo (nie zawiera kryształów innych form).

W kryształach formy pomarańczowej zmierzonym metodą SCXRD w temperaturze pokojowej zaobserwowano dynamiczny nieporządek grupy $-\text{CH}_3$, nieporządek tej samej grupy zaobserwowano również w formie czerwonej, ale zmierzonej w 100 K, natomiast w hydracie nieuporządkowane są protony pochodzące od cząsteczki wody wbudowanej w sieć krystaliczną. Analizowane cząsteczki 4-amino-2-nitroacetanilidu w różnych formach wykazywały różnice konformacyjne, wynikały one z różnego kąta torsyjnego pomiędzy grupą amidową i płaszczyzną pierścienia benzenowego. Zarówno w formie czerwonej, jak i w hydracie zaobserwować można silne wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, które wymusza koplarność pierścienia benzenowego, grupy amidowej i grupy nitrowej, dzięki czemu koniugacja elektronów jest bardziej korzystana (możliwe jest silniejsze sprzężenie elektronów). Sprzężenie to wiąże się bezpośrednio z przyjmowaną przez kryształy barwą (pogłębienie barwy). W formie pomarańczowej wiązanie to nie jest obserwowane. Zmiany konformacyjne i wynikające z tych zmian,

zmiany energetyczne analizowane były przy użyciu metod teoretycznych, obliczeń wykonywanych metodą DFT na poziomie B3LYP/6-311G**. W oparciu o obliczenia periodyczne obliczona została różnica energii kohezji pomiędzy badanymi polimorfami, jest ona stosunkowo mała i wynosi $10.35 \text{ kJ mol}^{-1}$, jest to uzasadnione, z uwagi na fakt, iż krystalizacja obu form zachodziła podczas jednego procesu krystalizacji z 96% roztworu etanolu. Zaproponowana przeze mnie metodologia badań, będąca podstawą pracy **H-1** jest doskonałym przykładem, że analiza strukturalna przeprowadzona na podstawie badań spektroskopowych NMR w ciele stałym pozostaje w dużej zgodności z badaniami krystalograficznymi, a metody teoretyczne stanowią dobre uzupełnienie metod analitycznych w badaniach strukturalnych.

W wielu krajach Unii Europejskiej, jak również w USA, nie ma konieczności deklarowania użytej w produkcie leczniczym formy polimorficznej API. Należy jednak podkreślić, że każda forma polimorficzna API może być objęta oddzielną ochroną patentową, jest to bardzo istotny fakt, który znacząco wpływa na rozwój rynku leków generycznych. Dlatego też bardzo ważne jest opracowanie dokładnych i wiarygodnych metod, jak i procedur, które by umożliwiły scharakteryzowanie form polimorficznych API. Poznanie właściwości fizykochemicznych API może przyczynić się bezpośrednio do wyboru odpowiedniej metody formulacji i procesu wytwarzania w celu uzyskania produktu końcowego o pożądanej jakości. W badaniu struktury krystalicznej, oprócz metod dyfrakcyjnych, szerokie zastosowanie znalazła również spektroskopia NMR w fazie stałej. Metoda ta, zastosowana w badaniach polimorfizmu substancji krystalicznych pozwala na jednoznaczne odróżnienie od siebie poszczególnych odmian polimorficznych badanej substancji, a tym samym, umożliwia dokonanie jakościowej analizy zawartości polimorfów w badanej próbce. Wszelkie zmiany w strukturze API, takie jak na przykład przejścia fazowe lub oddziaływania pomiędzy API i substancjami pomocniczymi, mogą być zidentyfikowane za pomocą technik SSNMR.

W pracy **H-3** zaproponowałam, aby poddać analizie strukturalnej wodorosiarczan S (+) kłopidogrelu (HSCL). HSCL to substancja czynna stosowana u dorosłych w profilaktyce przeciwzakrzepowej. Związek ten występuje w postaci sześciu różnych form polimorficznych, ale tylko dwie z nich stosowane są w preparatach farmaceutycznych. Celem pracy **H-3** była ocena jakości zdeponowanych w CSD form polimorficznych HSCL, przeprowadzenie pełnej analizy spektroskopowej ^1H MAS NMR oraz ^{13}C , ^{15}N CP/MAS NMR wykrystalizowanych przeze mnie odmian polimorficznych oraz opracowanie praktycznej procedury analitycznej pozwalającej na identyfikację

składu fazowego HSCL w preparatach farmaceutycznych. W pracy chciałam sprawdzić, czy mając do dyspozycji struktury krystaliczne form polimorficznych API, które dostępne są w bazie CSD, można je wykorzystać, wraz z metodami obliczeniowymi, do określenia składu polimorficznego produktu leczniczego. Jest to bardzo istotne z uwagi na fakt, iż w niektórych przypadkach otrzymanie czystych form polimorficznych jest dość trudne i często bardzo kosztowne. Pierwszym podjętym krokiem było przypisanie sygnałów czystej substancji HSCL w widmach roztworowych, na podstawie widm ^1H i ^{13}C NMR oraz widm korelacyjnych 2D NMR zarejestrowanych w CD_3OD . Następnie zarejestrowano widma ^{13}C oraz ^{15}N CP/MAS NMR w cieple stałym dla obu form polimorficznych HSCL i dokonano przypisań sygnałów w oparciu o przypisania roztworowe i pomiary kinetyki CP, które dla obu form znacznie się od siebie różniły. Wartości $T_{1\rho}$ dla formy I i II HSCL wynoszą odpowiednio 42 ± 6 i ∞ ms. Na podstawie tego parametru możemy jednoznacznie stwierdzić, że próbka formy I jest jednorodna fazowo. Bardzo pomocne w przypisaniu sygnałów okazały się również widma ^{13}C CP/MAS NMR zarejestrowane z filtrem dipolowym (ang. *dipolar-dephase*), który pozwolił na wytlumienie w widmie sygnałów atomów węgla drugo- i trzeciorzędowych. Prawidłowe przypisanie sygnałów było dość problematyczne ze względu na to, że sygnały w widmie HSCL I były poszerzone i słabo rozdzielone. Jest to związane z tym, że w sieci krystalicznej HSCL I w niezależnej części komórki elementarnej znajdują się dwie cząsteczki klopidogerele, podczas gdy w HSCL II tylko jedna. Struktura krystaliczna HSCL II wyznaczona została w oparciu o dane uzyskane z pomiarów rentgenograficznych monokryształu, podczas gdy struktura HSCL I wyznaczona została z próbki polikrystalicznej. Próbką HSCL II wykazywała wyższą krystaliczność. Dużym wsparciem w analizie widm NMR w cieple stałym są techniki obliczeniowe chemii kwantowej, które pozwalają określić położenie sygnału w widmie oraz oszacować wpływ otoczenia chemicznego i zmian konformacyjnych na wartości przesunięcia chemicznego. W oparciu o współrzędne 3D obu form polimorficznych, pobranych z bazy danych CSD, wykonano obliczenia stałych ekranowania przy użyciu metody GIPAW (z ang. *Gauge Including Projector Augmented Waves*).⁴⁷ Metoda GIPAW jest rozwinięciem klasycznej metody DFT na układy periodyczne i jak już wcześniej stwierdzono, znacznie poprawia dokładność obliczeń przesunąć chemicznych dla kryształów związków organicznych o małej masie. Pomimo niższego wskaźnika rozbieżności struktury R w przypadku HSCL I (HSCL I: $R=2.5\%$, HSCL II: $R=4.73\%$)

⁴⁷ C.J. Pickard, F. Mauri, *Phys Rev B Condens Matter Mater Phys* 2001, 63: 2451011–2451013.

uzyskane dane wykazywały gorszą korelację z danymi uzyskanymi z eksperymentu, niż miało to miejsce dla HSCL II. Gorsza korelacja danych w przypadku HSCL I wynikała z mniej dokładnego modelu struktury, który został wyznaczony metodą PXRD. W związku z tym, należy zachować dużą ostrożność przy porównaniu wskaźników R dla struktur, szczególnie wtedy, gdy struktury uzyskane zostały różnymi metodami dyfrakcyjnymi. Mając do dyspozycji bardzo dobrej jakości widma ^{13}C CP/MAS NMR obu polimorfów, wraz z dokładnie wykonanymi przypisaniami sygnałów dokonanych przy wsparciu obliczeniami teoretycznymi i analizą kinetyki polaryzacji skrośnej, można było wykonać analizę fazową HSCL w dostępnych na polskim rynku produktach farmaceutycznych. Zarejestrowano widma dla tabletek zawierających 75 mg HSCL, dostępnych pod nazwą handlową: Plavix® (Sanofi Pharma Bristol-Myers Squibb SNC, Paryż, Francja), Clopidix® (LEK-AM Sp. z o. o., Zakroczym, Polska), Areplex® (Adamed Sp. z o. o., Czosnów, Polska), Trombex® (Zentiva k.s., Praga, Czechy) i Zyllt® (KRKA-POLSKA Sp. z o. o., Warszawa, Polska). W zarejestrowanych widmach można było zidentyfikować sygnały pochodzące od substancji czynnej i potwierdzić, że tylko w przypadku tabletek Plavix® występuje forma HSCL II, natomiast w pozostałych przypadkach obecny był HSCL I. Należy podkreślić, że w czasie, gdy wykonywane były te badania forma druga HSCL objęta była jeszcze ochroną patentową. Porównując widma ^{13}C CP/MAS NMR czystych form polimorficznych HSCL z widmami zarejestrowanymi dla tabletek można stwierdzić, że występuje w nich tylko jedna forma polimorficzna, nie ma widocznych sygnałów pochodzących od innych form substancji czynnej, stąd też wniosek, że podczas procesu produkcyjnego nie zaszła żadna przemiana fazowa. Praca **H-3** to przykład pokazujący, że mając do dyspozycji bardzo dobrze rozwiązane i udokładnione struktury krystaliczne, można na ich podstawie obliczyć stałe ekranowania, a co za tym idzie teoretyczne przesunięcia chemiczne. Znając teoretyczne wartości przesunięć chemicznych dla różnych form polimorficznych API można zastosować spektroskopię NMR w fazie stałej w badaniach jakościowych produktów leczniczych i określić, z bardzo dużym prawdopodobieństwem, która forma polimorficzna obecna jest w danym produkcie.

W ostatnich latach dużym zainteresowaniem cieszą się leki podawane wziewnie, zarówno takie które działają miejscowo, jak również te, które działają ogólnoustrojowo. Wziewnie mogą być podawane również szczepionki. Dlatego bardzo ważne w opracowywaniu nowych leków wziewnych jest wybranie najlepszej stałej postaci API dla konkretnego preparatu farmaceutycznego. Jak już wcześniej wspomniano, różne formy polimorficzne tego samego API charakteryzują się różnymi właściwościami

fizykochemicznymi. Dlatego też znalezienie najbardziej odpowiedniej formy stałej postaci API jest trudne z uwagi na możliwość polimorfizmu. W niektórych przypadkach nebulizacja danej formy polimorficznej API może być bardzo trudna ze względu np. na silne właściwości adhezyjne.⁴⁸ Poza tym może się też zdarzyć, że podczas wytwarzania postaci leku lub w trakcie jego przechowywania, czy w efekcie interakcji z użytymi substancjami pomocniczymi, metastabilne formy mogą ulec spontanicznym przekształceniom w inne odmiany polimorficzne. Tego typu transformacje mogą znacząco wpływać na biodostępność leku oraz jego stabilność. Wszelkie zmiany w strukturze API (przejścia fazowe, przeskok protonu, itp.) spowodowane są obecnością odmiennych oddziaływań wewnątrz- i międzymolekularnych w strukturze krystalicznej, które można potwierdzić za pomocą SSNMR.

Bromek tiotropium to substancja czynna wykazująca działanie antycholinergiczne, rozszerzająca oskrzela, stosowana w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. Tiotropium krystalizuje w postaci różnych form polimorficznych, ale również w postaci hydratów i kokryształów.^{49, 50} Tylko monohydrat bromku tiotropium stosowany jest w lecznictwie w preparatach Spriva® i Tiova®. Do badań opisanych w pracy **H-4** wybrałam bezwodny bromk tiotropium (TIOA) i jego monohydrt (TIOH), dla których odpowiednio cztery i trzy struktury zostały zdeponowane w bazie CSD. Niestety tylko dla dwóch struktur (jednej bezwodnej i jednej uwodnionej) dane były kompletne i zawierały informacje na temat współrzędnych atomów 3D. Tak jak w pracy **H-3**, głównym celem było sprawdzenie jakości zdeponowanych struktur, jak również opracowanie praktycznej i niedestrukcyjnej procedury analitycznej, która umożliwiłaby rozróżnienie hydratu bromku tiotropium i jego nieuwodnionej postaci. Opracowana procedura mogłaby zostać wykorzystana w dalszych jakościowych i ilościowych badaniach. W trakcie badań, opublikowanych w pracy **H-4** zauważyłam, że model opublikowanej struktury krystalicznej API może zostać poprawiony za pomocą metod teoretycznych, np. wykonując obliczenia optymalizacji na poziomie DFT dla struktur periodycznych z wykorzystaniem elementów symetrii badanego układu. Wykonując optymalizacje geometrii tylko atomów wodoru dla struktur krystalicznych TIOA i TIOH (z zachowaniem pozycji atomów cięższych i parametrów komórki elementarnej) i na podstawie tej

⁴⁸ K. Ikegami, Y. Kawashima, H. Takeuchi, H. Yamamoto, N. Isshiki, D. Momose, K. Ouchi, *Pharm Res* 2002, 19:1439–1445.

⁴⁹ N. Diulgheroff, F. Scarpitta, A. Pontiroli, A. Kovacsne-Mezel, J. Aronhime, A. Jegorov, Patent WO2007/075858 A2, 2007.

⁵⁰ M. Pop, P. Sieger, P.W. Cains, *J Pharm Sci* 2009, 98:1820–1834.

struktury obliczając przesunięcia chemiczne NMR okazało się, że przesunięcia chemiczne obliczone nie zgadzały się z wartościami eksperymentalnymi. Obliczenia GIPAW są bardzo wrażliwe na pozycje atomów, te rozbieżne wyniki wskazywały, że analizowane struktury z CSD zawierają poważne błędy. Wykonanie pełnej optymalizacji struktury, z zachowaniem parametrów komórki elementarnej i na podstawie tej struktury obliczenie stałych ekranowania, a następnie przesunięć chemicznych i porównanie ich z wartościami eksperymentalnymi, pozwoliło na weryfikację jakości otrzymanej zoptymalizowanej struktury. Podejście takie umożliwia pełne teoretyczne odwzorowanie struktury krystalicznej danego układu, co wiąże się również z dokładnym wyznaczeniem parametrów ekranowania NMR. Dodatkową metodą weryfikacji było wygenerowanie w oparciu o zoptymalizowaną strukturę teoretycznego dyfraktogramu proszkowego przy użyciu programu Mercury 3.9,⁵¹ a następnie porównanie go z dyfraktogramem otrzymanym eksperymentalnie.

Za tworzenie się nowych faz krystalicznych odpowiedzialne są oddziaływania międzycząsteczkowe. Klasyczne wiązanie wodorowe jest najczęściej obserwowanym oddziaływaniem międzycząsteczkowym występującym w kryształach molekularnych. Jednak prace naukowe pokazują, że licznie występujące słabsze oddziaływania, takie jak na przykład C–H...O,⁵² C–H...F,⁵³ C–H... π ,⁵⁴ π ... π ⁵⁵ czy wiązanie halogenowe, również odgrywają istotną rolę w stabilizowaniu struktury krystalicznej. Jednak z uwagi na ich niską energię są często trudne w identyfikacji i analizie. W pracy **H-5** wykazałam, że zastosowanie SCXRD, SSNMR wraz z obliczeniami kwantowo-mechanicznymi umożliwia analizę nawet bardzo słabych oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych. Badania prowadzone były dla nowych pochodnych arylopiiperazyny. Pochodne arylopiiperazyny znane są jako środki psychoaktywne, stosowane głównie w leczeniu depresji.^{56,57} Ogólnie stosowaną metodą do przewidywania supramolekularnych układów receptor-ligand jest stosowanie niekowalencyjnych oddziaływań, takich jak na przykład wiązania wodorowe, aby móc kierować organizacją małych cząsteczek w większych wielocząsteczkowych zespołach supramolekularnych. Stwierdziłam, że ze strukturalnego punktu widzenia,

⁵¹ C.F. Macrae, I.J. Bruno, J.A. Chisholm, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, L. Rodriguez-Monge, R. Taylor, J. van de Streek, P.A. Wood, *J. Appl. Crystallogr.* 2008, 41: 466–470.

⁵² T. Steiner, *Crystallogr. Rev.* 2003, 9: 177–228.

⁵³ P. Panini, D. Chopra, *Cryst. Grow. Des.* 2014, 14: 3155–3168.

⁵⁴ M. Nishio, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2011, 13: 13873–13900.

⁵⁵ S.E. Wheeler, J.W.G. Bloom, *J. Phys. Chem. A* 2014, 118: 6133–6147.

⁵⁶ S.J. Oh, H.J. Ha, D.Y. Chi, H.K. Lee, *Curr. Med. Chem.* 2001, 8: 999–1034.

⁵⁷ M. Lopez-Rodriguez, D. Ayala, B. Benhamu, M.J. Morcillo, A. Viso, *Curr. Med. Chem.* 2002, 9: 443–469.

szczególnie interesujące będzie porównanie struktury krystalicznej i molekularnej tej samej arylopiperyazy w postaci wolnej zasady z jej odpowiednią solą, najlepiej z chlorowodorkiem, ponieważ sole zwykle są lepiej rozpuszczalne. Dodatkowo, badane pochodne arylopiperyazy charakteryzowały się różną długością alifatycznego łącznika (4-6 grupy CH₂), łączącego arylopiperyazę („głowę”) z izoindolo-1,3-dionem („ogonem”). Pojawiło się pytanie, jak ważna jest długość takiego łącznika i czy aktywnie uczestniczy on w wiązaniu się z receptorem, czy też działa po prostu jako element dystansujący. Aby przedstawić rolę elementu dystansującego w konformacji cząsteczkowej i upakowaniu sieci krystalicznej przeanalizowany został efekt nieparzysto-parzysty (*odd-even effect*).^{58, 59} Przeanalizowano również tworzenie się dużych supramolekularnych syntonów⁶⁰ i syntonowych modułów Aufbau dalekiego zasięgu (LSAM)⁶¹ w badanych strukturach krystalicznych. Syntonowe moduły Aufbau mogą odzwierciedlać możliwe miejsca wiązania analizowanych pochodnych arylopiperyazy z receptorem. Analiza parametrów geometrycznych dla wszystkich badanych związków wykazała, że protonowanie tylko nieznacznie wpływa na takie parametry jak długości wiązań i kąty walencyjne. Może to prowadzić do wniosku, że popularna metoda poprawy biodostępności słabo rozpuszczalnych leków, polegająca na przeprowadzeniu API w postać chlorowodoru, nie zmienia znacząco struktury omawianych związków. Z drugiej jednak strony, konformacja samej cząsteczki nieco uległa zmianie, zarówno po sprotonowaniu, jak i po zmianie długości linkera. Przy głębszej analizie zauważona została istotna zależność pomiędzy kątem dwuściennym, znajdującym się między płaszczyznami określonymi przez „głowę” i przez „ogon”, a długością łącznika w chlorowodorkach. Kąt ten wzrasta stopniowo wraz z wydłużaniem się łącznika z ~ 5° do prawie 45°, podczas gdy w zasadach kąt ten jest prawie niezmienny ~ 60°. Omówione podobieństwa i różnice konformacyjne mają dalsze konsekwencje w upakowaniu molekularnym w sieci krystalicznej. Dogłębna analiza parametrów geometrycznych

i analiza powierzchni Hirshfelda, a także różnice w przesunięciach chemicznych atomów węgla w widmach ¹³C CP/MAS NMR, pozwoliły na wyjaśnienie najważniejszych oddziaływań występujących w kryształach opisanych w pracy **H-5** związków. Dominująca rola tych kontaktów nad innymi kontaktami została udowodniona poprzez wskazanie

⁵⁸ M.K. Mishra, S. Varughese, U. Ramamurty, G.R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135: 8121–8124.

⁵⁹ M. Saeki, K. Dai, S. Ichimura, Y. Tamaki, K. Tomono, K. Miyamura, *Dalton Trans.* 2014, 43: 17067–17074.

⁶⁰ G.R. Desiraju, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135: 9952–9967.

⁶¹ P. Ganguly, G.R. Desiraju, *CrystEngComm* 2010, 12: 817–833.

istnienia LSAM. Podobna struktura LSAM w przypadku chlorowodorków zawierających łącznie 4- i 5-węglowy, znajduje odzwierciedlenie w porównywalnej wartości obliczonej dla nich energii kohezji.⁶² Uogólniając, brak oddziaływania jonowego, jak to ma miejsce w przypadku wolnych zasad, powoduje, że obliczona dla takich układów energia kohezji jest ponad trzykrotnie niższa.

W pracy **H-2** zaproponowałam, aby poddać analizie wpływ oddziaływań międzycząsteczkowych na powstanie kokryształów, w których substancją farmakologicznie czynną była teofilina. Teofilina to jedna z metyloksantyn, naturalnie występujący alkaloid. Jest lekiem stosowanym w leczeniu astmy i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. W celu zwiększenia jej stabilności utworzono kokryształy teofiliny z kwasami dikarboksyłowymi, których struktury krystaliczne zamieszczone zostały w CSD. Do badań wybrane zostały tylko te kokryształy, w których koskładnikiem był kwas dikarboksyłowy wybrany z listy GRAS (ang. *Generally Recognized as Safe*): kwas malonowy, maleinowy i glutarowy. Wybór padł na te właśnie kwasy, również z tego powodu, iż ich kokryształy z teofiliną mają odmienne struktury krystaliczne charakteryzujące się różnymi grupami przestrzennymi, a co za tym idzie upakowaniem w sieci, innymi oddziaływaniami itd., pozwoliło to na pokazanie różnych możliwości zastosowania NMR w ciele stałym w badaniu kokryształów farmaceutycznych. Jak już wcześniej wspomniano SSNMR jest metodą komplementarną do SCXRD, z tą przewagą, że do wykonania pomiaru nie jest potrzebny monokryształ, którego otrzymanie często bywa kłopotliwe. Wiele kokryształów otrzymywanych jest metodą mechanochemiczną, czyli poprzez ucieranie na sucho dwóch substancji. Otrzymana próbka jest proszkiem, tak więc do stwierdzenia, czy kokryształy w ogóle zostały utworzone i czy nadal są w końcowym produkcie farmaceutycznym bardzo dobrą metodą badawczą wydawał się być SSNMR. Technika ta dostarcza wiarygodnych informacji na temat utworzonych wiązań wodorowych w kryształach molekularnych. Wynika to głównie z możliwości zaobserwowania zmian w ekranowaniu jąder i przesunięciach chemicznych grup funkcyjnych bezpośrednio zaangażowanych w te wiązania. Na podstawie różnic w przesunięciach chemicznych możliwe jest również zaobserwowanie przeniesienia protonu, jak to ma miejsce w przypadku utworzenia soli. Głównym celem pracy **H-2** było wyjaśnienie przy użyciu widm ^1H MAS NMR oraz ^{13}C , ^{15}N CP/MAS NMR wpływu oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych, ze szczególnym uwzględnieniem

⁶² B. Civalieri, C.M. Zicovich-Wilson, L. Valenzano, P. Ugliengo, *CrystEngComm* 2008, 10: 405–410.

wiązań wodorowych, na strukturę badanych kokryształów. Wykazano, że zarejestrowane widma nie są superpozycją widma teofiliny i użytych kwasów, tylko stanowią widma charakterystyczne dla powstałych kokryształów.

W ostatnich latach liczba kokryształów wieloskładnikowych, zawierających API i koskładnik z listy GRAS, znacząco rośnie. Ze względu na korzystne właściwości fizykochemiczne kokryształów, coraz częściej pracuje się nad otrzymaniem kokryształu, który w swojej strukturze zawiera więcej niż jedną substancję farmakologicznie czynną (ang. *drug-drug cocrystals*). Tak jak już wcześniej zostało wspomniane, tworzenie kokryształu może znacząco zwiększyć/zmniejszyć szybkość rozpuszczania, zwiększyć rozpuszczalność trudnorozpuszczalnego API, bądź polepszyć stabilność substancji w preparacie farmaceutycznym. Może również polepszyć właściwości mechaniczne mające ogromne znaczenie podczas formulacji leku. W pracy **H-6** poddano badaniu dwie formy polimorficzne kokryształu etenzamidu z kwasem gentyzynowym (ETGEN I i ETGEN II). W literaturze znana jest również forma ETGEN III, ale mimo wielu prób nie udało jej się otrzymać. Etenzamid należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i jako taki wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Jest lekiem stosowanym w leczeniu umiarkowanego i łagodnego bólu, niestety charakteryzuje się on dość niską rozpuszczalnością w wodzie. Natomiast kwas gentyzynowy jest substancją wykazującą działanie przeciwzapalne, przeciwreumatyczne i przeciwutleniające. Potencjalnie obie te substancje mogą mieć działanie synergiczne i mogą być prawdopodobnie alternatywą dla standardowego leczenia chorób stawów i bólu mięśniowo-szkieletowego. Dlatego też otrzymanie kokryształów etenzamidu, a także ich nowych form polimorficznych charakteryzujących się lepszą rozpuszczalnością niż sam etenzamid wydawało mi się bardzo interesujące. Dla obu otrzymanych form wykonane zostały pomiary SSNMR, PXRD i badania szybkości uwalniania API z otrzymanych tabletek. Sprawdzone również, która z badanych form ETGA jest stabilna podczas procesu bezpośredniego tabletkowania. Wykazano, że najbardziej stabilną formą ETGEN jest forma I, natomiast forma II podczas obróbki termicznej oraz mechanicznego ucierania jest metastabilna i przechodzi w formę I. Należy nadmienić, że ETGEN II jest zdecydowanie lepiej rozpuszczalną w wodzie formą, stąd korzystniejszą, bo może charakteryzować się lepszą biodostępnością. Niewątpliwie istotną kwestią było dokładne scharakteryzowanie strukturalne obu polimorficznych form ETGEN w celu wybrania odpowiedniej formy do wykonania formulacji w postaci tabletki. Do tego celu użyto metody ^{13}C NMR w ciele stałym. Pomiary SSNMR uzupełnione

był przez pomiary FT-IR i teoretyczne obliczenia stałych ekranowania NMR. Porównywano stabilność form ETGEN I i ETGEN II, nie tylko podczas tabletkowania czystego ETGEN, ale również po tabletkowaniu z dodatkiem różnych substancji pomocniczych. W pracy **H-6** wykazano, że dodatek substancji pomocniczej, podczas procesu tabletkowania, zapobiega przejściu fazowemu ETGN II w ETGEN I. Dodatkowo, dla wszystkich przygotowanych tabletek przeprowadzone zostały badania rozpuszczania *in vitro*, przeanalizowano wpływ dodatku substancji pomocniczych (jednowodnej laktozy, skrobi ziemniaczanej, mikrokryształicznej celulozy) na profile uwalniania etenzamidu z tabletek zawierających kokryształy (ETGEN I i ETGEN II) w wodzie i w sztucznym płynie żołądkowym pozbawionym enzymów. Wyniki tych badań są przedmiotem zgłoszenia patentowego P.418702, „Kompozycja farmaceutyczna w postaci tabletki zawierająca etenzamid”. W pracy **H-6** wykazano również, że NMR w ciele stałym jest bardzo dobrym narzędziem, nie tylko do badania struktury kokryształów, szybkiej identyfikacji ich form polimorficznych, ale również do badania stabilności. Zaś w pracy przeglądowej **H-8** wraz z Mgr Agnieszką Sokal (jestem promotorem pomocniczym jej pracy doktorskiej) skupiliśmy się głównie na pokazaniu zalet kokrysztalizacji w aspekcie farmaceutycznym. Staraliśmy się wykazać, w jaki sposób kokrysztalizacja wpływa na różne właściwości API, na przykład na poprawę biodostępności, wzmacniając działanie przeciwnowotworowe API, ale również jak wpływa na poprawę stabilności, ściśliwości czy smaku. Przedstawiliśmy wszystkie etapy od pomysłu na nowy kokryształ API, do uzyskania pozwolenia na wprowadzenie do obrotu na rynek farmaceutyczny.

Prace **H1-H6** zostały zauważone przez międzynarodowe środowisko naukowe, co zaowocowało zaproszeniem do napisania pracy przeglądowej do czasopisma *Advanced Drug Delivery Reviews* (IF z 5-lat: 17.645), **H-7**. W pracy **H-7** opisane zostały wszystkie istotne metody i techniki analityczne, które dostarczają różnorodnych, szczegółowych i uzupełniających się informacji strukturalnych, termodynamicznych i farmaceutycznych dotyczących API (formy polimorficzne, solwaty, kokryształy lub postaci amorficzne) używanych do wytwarzania stałych postaci leku. Charakterystyka strukturalna i badania farmakologiczne API w całym procesie wytwarzania są niezbędne i wymagają multidyscyplinarnego podejścia. Charakterystyka i oznaczenie ilościowe mieszanin stałych, identyfikacja zanieczyszczeń, udoskonalanie informacji strukturalnych dotyczących cząsteczek i kryształów to bardzo istotne zagadnienia naukowców zajmujących się stałą postacią leku. W ostatnich latach, najważniejsze wyzwania, przed którymi stanęli naukowcy w dziedzinie farmacji to monitorowanie procesów krysztalizacji

in situ i reakcji zachodzących w fazie stałej. Zastosowanie metod dyfrakcyjnych, spektroskopowych i termicznych pozwala naukowcom na dogłębną i wnikliwą analizę stałej postaci API. Zarówno struktura krystaliczna, jak i molekularna, a również oddziaływania w sieci krystalicznej mogą być charakteryzowane z bardzo dużą dokładnością. Ogromną zaletą jest stosowanie metod obliczeniowych, które są bardzo dużym wsparciem dla metod eksperymentalnych. Uzyskane o API informacje można z powodzeniem zweryfikować prowadząc badania *in silico*. Jakościowe i ilościowe informacje na temat stałych substancji farmaceutycznych znacząco wpływają na zrozumienie molekularnych mechanizmów działania leków, ale są również niezastąpione w projektowaniu nowych API (ang. *structure-based drug design*).

3.2.3 PODSUMOWANIE

Przedstawiona praca dotyczy szerokorozumianej „Krystalografii NMR” i pokazuje zalety komplementarnego stosowania spektroskopii NMR w ciele stałym, periodycznych obliczeń kwantowo-mechanicznych GIPAW DFT i analizy strukturalnej opartej na dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego na monokryształach. Specyfiką tej pracy jest to, iż obiektami badań były odmiany polimorficzne, solwaty, sole i kokryształy związków o udowodnionej lub spodziewanej aktywności farmakologicznej.

W pracy wykazałam, że spektroskopia SSNMR jest metodą, którą można wykorzystać do monitorowania powstawania kokryształów, badania ich stabilności i czystości.

Udowodniłam, że analiza kinetyki polaryzacji skrośnej SSNMR jest szczególnie przydatna do identyfikacji i charakteryzacji form polimorficznych substancji farmakologicznie czynnych.

Wykazałam, że można określić formę polimorficzną API w preparatach farmaceutycznych, bez konieczności jej izolacji czy posiadania materiału referencyjnego, a tylko w oparciu o dane strukturalne uzyskane z bazy CSD i obliczenia GIPAW DFT.

Zaproponowałam metodę komplementarnego wykorzystania spektroskopii SSNMR, analizy strukturalnej SCXRD oraz zaawansowanych obliczeń GIPAW DFT w weryfikacji jakości zdeponowanych w bazie CSD struktur krystalicznych wyznaczonych w oparciu o materiał polikrystaliczny oraz przedstawiałam możliwość ich poprawy.

Wykazałam, że zastosowanie SCXRD, SSNMR i obliczeń kwantowo-mechanicznych umożliwia analizę nawet bardzo słabych oddziaływań molekularnych w kryształach,

które mogą wpływać na właściwości fizykochemiczne rozpatrywanych związków chemicznych w zastosowaniach farmaceutycznych.

4. PLANY BADAWCZE

Obecnie moja praca naukowa skupia się wokół badań nad otrzymaniem nowych odmian polimorficznych, postaci amorficznej, albo kokryształów znanych substancji farmakologicznie aktywnych już stosowanych w lecznictwie, w celu poprawy ich bardzo słabej rozpuszczalności w wodzie. Badania strukturalne i fizykochemiczne uzupełnione będą o badania kinetyki uwalniania substancji czynnej z tabletki. W dalszej części postaram się opracować postać leku o pożądanych właściwościach farmaceutycznych.

Równolegle prowadzę badania strukturalne i farmakokinetyczne związków przeciwdepresyjnych, które zostały zsyntezowane przez grupę Dr Jolanty Jaśkowskiej z Politechniki Krakowskiej w ramach projektów: LIDER/015/L-6/14/NCBR/2015 („Synteza i ocena aktywności nowych ligandów działających na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)”) i TRL+ („Metoda otrzymywania leku przeciwdepresyjnego Trazodonu”). Kolejnym etapem badań będzie pomiar gęstości elektronowej i obliczenie elektrostatycznej energii oddziaływań. Badania te umożliwią odnalezienie tych fragmentów ligandu, które tworzą najsilniejsze oddziaływania, pozwoli to na zaproponowanie nowych, optymalnych ligandów dla receptorów serotoninowych.

W przyszłości chciałabym zająć się też zaawansowaną „Krystalografią NMR” API, do której niezbędne jest unikalne wyposażenie aparaturowe SSNMR. Spektrometr NMR powinien mieć możliwość szybkiego wirowania próbki pod kątem magicznym (MAS ok. 60 kHz, ang. *fast MAS*), a nawet ponad 100 kHz (ang. *ultra-fast MAS*)⁶³ i rejestrowania widm 2D o wysokiej jakości w ciele stałym. Otrzymane widma miałyby wielki potencjał interpretacyjny w aspekcie badania oddziaływań w sieci krystalicznej badanych związków. Niewątpliwą zaletą SSNMR jest również fakt, że pozwala on wykryć i ocenić

⁶³ M.J. Potrzebowski, *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* 2017, 87: 65–66.

zaburzenia oraz badać nieuporządkowanie i dynamikę molekularną w sieci krystalicznej.⁶⁴⁻⁶⁸

5. DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWO-BADAWCZA

5.1 WYKAZ PUBLIKACJI

Opublikowane artykuły naukowe wymieniono w kolejności chronologicznej. Publikacje wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej oznaczono dodatkowo pogrubioną czcionką. IF czasopism podano według danych z lat jej publikacji.

Wykaz artykułów naukowych opublikowanych przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora:

- A1.** Krygowski T. M., **Piętka E.**, Anulewicz R., Cyrański M. K., Nowacki J., Angular Group-Induced Bond Alternation. III. The case of orto-Dimethoxybenzene Derivatives. Crystal and Molecular Structure of 3,4-Dimethoxybenzaldehyde (4-methylphenyl)sulfonylhydrazone. *Tetrahedron* 1998, 54: 12289-12294; IF=2.160, MNiSzW = 11.
- A2.** Anulewicz-Ostrowska R., **Piętka E.**, Krygowski T. M., Micuch P, Fisera L., Crystal and Molecular Structure of 3-(2,4,6-Trimaethyl-phenyl)-8-phenyl-oxo-1,7-dioxa-2-azaspiro[4,4]non-2-ene. *Pol. J. Chem.* 1999, 73: 727-733; IF=0.595, MNiSzW = 8.
- A3.** Krygowski T. M., **Pindelska E.**, Cyrański M. K., Grabowski S., Angular Group-Induced Bond Alternation. IV. Does the Effect Operate in the Systems with Alternated Bonds? *Tetrahedron* 2000, 56, 44: 8715-8719; IF=2.356, MNiSzW = 11.

⁶⁴ P. Paluch, J. Trébosc, J.P. Amoureux, M.J. Potrzebowski, *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* 2017, 87: 96-103.

⁶⁵ I. Jastrzebska, T. Pawlak, R. Arcos-Ramos, E. Florez-Lopez, N. Farfán, D. Czajkowska-Szczykowska, J. Maj, R. Santillan, J.W. Morzycki, M.J. Potrzebowski, *Crystal Growth and Design* 2016, 16: 5698-5709.

⁶⁶ M.K. Dudek, T. Pawlak, P. Paluch, A. Jeziorna, M.J Potrzebowski, *Crystal Growth and Design* 2016, 16: 5312-5322.

⁶⁷ M.K. Dudek, A. Jeziorna, M.J Potrzebowski, *CrystEngComm* 2016, 18: 5267-5277.

⁶⁸ Y. Nishiyama, M. Malon, M.J. Potrzebowski, P. Paluch, J.P. Amoureux, *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* 2016, 73: 15-21.

- A4.** Krygowski T. M., **Pindelska E.**, Anulewicz-Ostrowska R., Grabowski S. J., Dubis A., Angular Group-Induced Bond Alternation (AGIBA). Part V. Conformation Dependence and Additivity of the Effect: Structural Studies of 3,5-Dimethoxybenzaldehyde Derivatives and Related Systems. *Journal of Physical Organic Chemistry* 2001, 14: 349-354;
IF=1.303, MNiSzW = 9.
- A5.** **Pindelska E.**, Krygowski T. M., Anulewicz-Ostrowska R., Cyrański M. K., Nowacki J., Angular Group-Induced Bond Alternation (AGIBA). Part VI. A Competition between the AGIBA and Through Resonance Effects. *Journal of Physical Organic Chemistry* 2001, 14: 764-769;
IF=1.303, MNiSzW = 9.
- A6.** Anulewicz-Ostrowska R., Luliński S., **Pindelska E.**, Serwatowski J., Reactios of Hydroxymesitylboranes with Metal Alkyls: An Approach to New Sterically Hindered (Metaloxy)mesitylboranes. *Inorganic Chemistry* 2002, 41: 2525-2528;
IF=2.950, MNiSzW = 12.
- A7.** Krygowski T. M., **Pindelska E.**, Cyrański M. K., Nowacki J., Angular Group Induced Bond Alternation (AGIBA) Part IX. Interactions with the Pirimidine Ring. *Internet Electronic Journal of Molecular Design* 2002, 1: 593-602;
- A8.** Krygowski T. M., **Pindelska E.**, Anulewicz-Ostrowska R., Nowacki J., Angular Group-Induced Bond Alternation (AGIBA). Part VIII. Crystal and Molecular Structure of 2,3,6,7-Tetrahydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-9-carbaldehyde(E, E)-azine. A Competition between the AGIBA and Through Resonance Effects. *Pol. J. Chem.* 2002, 76: 1249-1254;
IF=0.528, MNiSzW = 8.
- A9.** Krygowski T.M., **Pindelska E.**, Angular Group-Induced Bond Alternation (AGIBA), Part VII. The Case of a Branched Substituent – the Carboxylic Group. *Pol. J. Chem.* 2002, 76: 325-329;
IF=0.528, MNiSzW = 8.
- A10.** Krygowski T.M., **Pindelska E.**, Cyrański M. K., Häfelinger G., Planarization of 1,3,5,7-cyclooctatetraene as a result of a partial rehybridization at carbon atoms: an MP2/6-31G* and B3LYP/6-311G** study. *Chemical Physics Letters* 2002, 359: 158-162.
IF=2.526, MNiSzW = 12.

IF= 14.249 (A1 – A10)

Wykaz artykułów naukowych opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora:

- A11. Pindelska E.*, Dobrzycki Ł., Woźniak K., Kolodziejski W., Polymorphism of crystalline 4-amino-2nitroacetanilide. *Cryst. Growth Des.* 2011, 11: 2074-2083;
IF= 4.720, MNiSzW = 40.**
- A12. Sokal A., Pindelska E., Kokryształy – nowa forma leku. *Biul. Wydz. Farm. WUM* 2013, 5: 37-41;**
- A13. Pindelska E.*, Sokal A., Szeleszczuk Ł., Pisklak D.M., Kolodziejski W., Solid-state NMR studies of theophylline co-crystals with dicarboxylic acids. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2014, 100: 322-328;
IF=2.979, MNiSzW = 35.**
- A14. Mazur L., Jarzemska K.N., Kamiński R., Woźniak K., Pindelska E., Zielińska-Pisklak M., Substituent and solvent effects on intermolecular interactions in crystals of N-acylhydrazone derivatives: single-crystal X-ray, solid-state NMR and computational studies. *Crystal Growth & Design* 2014, 14: 2263–2281;
IF=4.891, MNiSzW = 40.**
- A15. Pindelska E.*, Szeleszczuk Ł., Pisklak D.M., Mazurek A., Kolodziejski W., Solid-state NMR as an effective method of polymorphic analysis: solid dosage forms of clopidogrel hydrogensulfate. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2015, 104: 106–113;
IF=2.641, MNiSzW = 30.**
- A16. Pindelska E.*, Szeleszczuk Ł., Pisklak D.M., Majka Z., Kolodziejski W., Crystal Structures of Tiotropium Bromide and Its Monohydrate in View of Combined Solid-state Nuclear Magnetic Resonance and Gauge-Including Projector-Augmented Wave Studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2015, 104: 2285–2292;
IF=2.641, MNiSzW = 30.**
- A17. Pindelska E.*, Madura I.D., Szeleszczuk Ł., Żeszko A., Jaśkowska J., Marek P.H., Kolodziejski W., Alkyl Spacer Length and Protonation Induced Changes in Crystalline Psychoactive Arylpiperazine Derivatives: Single-**

Crystal X-ray, Solid-State NMR, and Computational Studies. *Cryst. Growth Des.* 2016, 16: 6371–6380.

IF=4.055, MNiSzW = 35.

A18. Mazur L., Jarzemska K.N., Kamiński R., Hoser A., Madsen A.Ø., **Pindelska E.**, Zielińska-Pisklak M., Crystal Structures and Thermodynamic Properties of Polymorphs and Hydrates of Selected 2-Pyridinecarboxaldehyde Hydrazones. *Cryst. Growth Des.* 2016, 16: 3101–3112;

IF=4.055, MNiSzW = 35.

A19. Sokal A., **Pindelska E.***, Szeleszczuk Ł., Kołodziejcki W., **Pharmaceutical properties of two ethenzamide-gentisic acid cocrystal polymorphs: Drug release profiles, spectroscopic studies and theoretical calculations. International Journal of Pharmaceutics 2017, 522: 80-89.**

IF=3.649, MNiSzW = 40.

A20. Basiak D, Ziemkowska W, Socha P, Dobrzycki Ł, Ochal Z, **Pindelska E**, Coordination modes of 2-mercapto-1,3-benzothiazolate in gallium and indium complexes... *Journal of Coordination Chemistry* 2017, 1528–1535;

IF= 1.795, MNiSzW =20.

A21. **Pindelska E.***, Sokal A., Kołodziejcki W.*, **Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2017, 117: 111-146 (praca przeglądowa);**

IF= 11.764, MNiSzW = 50.

A22. Sokal A.*, **Pindelska E.**, **Pharmaceutical cocrystals as an opportunity to modify drug properties: From the idea to application. A review. *Current Pharmaceutical Design* 2018, 24: 1-9 (praca przeglądowa);**

IF= 2.611, MNiSzW = 30.

IF=45.801 (A11 – A22)

Sumaryczny impact factor dla całego dorobku: **IF =60.050**

5.2 ZGŁOSZONE PATENTY

1. **E. Pindelska**, A. Sokal, W. Kołodziejcki: „Kompozycja farmaceutyczna w postaci tabletki zawierająca etenzamid”. Data zgłoszenia 14.09.2016, P.418702;

5.3 UDZIAŁ W WAŻNIEJSZYCH KONFERENCJACH NAUKOWYCH

1. **E. Piętka**, R. Anulewicz, T. M. Krygowski: „Structure of 3-metylo-5-spiro-(4'-fenylo-4'-butanolido) izoksazoliny”, Seminar on Disordered Crystal Structures and 39th Polish Crystallographic Meeting, Crystal and Molecular; Wrocław, Polska 25-27.06.97; poster;
2. **E. Piętka**, R. Anulewicz, T. M. Krygowski: „Angular Group Induced Bond Alternation (AGIBA) – The Case of o-dimethoxybenzene Derivatives”, 40th Polish Crystallographic Meeting; Wrocław, Polska, 29-30.06.98; poster;
3. T. M. Krygowski, **E. Piętka**, R. Anulewicz: „Angular Group Induced Bond Alternation (AGIBA) – The Case of o-dimethoxybenzene Derivatives”, The 9th International Symposium on Novel Aromatic Compounds; Hong Kong, Chińska Republika Ludowa, 2-7.08.98; wystąpienie ustne;
4. **E. Piętka**, R. Anulewicz, T. M. Krygowski: „AGIBA effect for Orthodimethoxybenzene Derivatives and Related Compounds”, 18th European Crystallographic Meeting; Praha, Republika Czeska, 15-20.08.98; poster;
5. **E. Piętka**, R. Anulewicz, T. M. Krygowski: „Angular Group Induced Bond Alternation (AGIBA) – The Case of o-dimethoxybenzene Derivatives”, XLI Polish Chemical Society Meeting; Wrocław, Polska, 14-18.09.98; poster;
6. **E. Piętka**, R. Anulewicz: „Crystal and Molecular Structure of 1-(4-methoxy-2,3-dimetylphenyl)-2-(4-methoxy-2,5-dimetylphenyl) acetylene”, 41st Polish Crystallographic Meeting; Wrocław, Polska, 24-25.06.99; poster;
7. **E. Pindelska**, T. M. Krygowski, M. Cyrański: „Angular Group Induced Bond Alternation (AGIBA) – a New Kind of the Substituent Effect. Detected in Structural Chemistry”, 15th IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry; Göteborg, Szwecja, 8-13.07.2000; wystąpienie ustne;
8. **E. Pindelska**, T. M. Krygowski, M. Cyrański: „AGIBA - nowy rodzaj efektu podstawnikowego”, Jubileuszowy Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa

- Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego; Łódź, Polska, 10-15.09.2000; wystąpienie ustne;
9. **E. Pindelska**, T. M. Krygowski, M. Cyrański: „Angular Group Induced Bond Alternation (AGIBA) – a New Kind of the Substituent Effect. Detected in Structural Chemistry”, 52. Sjezd Chemických Splečnosti; České Budějovice, Republika Czeska, 17-20.09.00; poster;
 10. **E. Pindelska**, T. M. Krygowski, R. Anulewicz-Ostrowska, M. K. Cyrański i J. Nowacki: „Angular Group Induced Bond Alternation (AGIBA) – The case of Branched Substituent and Competition with Resonance Effect”, First Russian-Ukrainian-Polish Conference on Molecular Interactions, School of Physical Organic Chemistry; Gdańsk, Polska, 10-16.06.2001; poster;
 11. **E. Pindelska**, T. M. Krygowski, R. Anulewicz-Ostrowska, M. K. Cyrański i J. Nowacki: „Angular Group Induced Bond Alternation (AGIBA). A Competition between the AGIBA and Through Resonance Effect”, Symposium on Organic Crystal Chemistry; Poznań-Rydzyna, Polska, 20-24.08.2001; wystąpienie ustne;
 12. **E. Pindelska**, T. M. Krygowski: „Angular Group Induced Bond Alternation (AGIBA) in Phenalene and its Boro- and Nitrogen Derivatives”, 20th European Crystallographic Meeting ECM 20. Crystallography in Natural Sciences and Technology; Kraków, Polska, 25-31.08.2001; poster;
 13. **E. Pindelska**, T. M. Krygowski, R. Anulewicz-Ostrowska, M. K. Cyrański i J. Nowacki: „Angular Group Induced Bond Alternation (AGIBA) – The case of Branched Substituent and Competition with Resonance Effect”, The 9th International Conference on Correlation Analysis in Chemistry (CAIC-IX); Borówno, Polska, 9-14.09.2001; poster;
 14. **E. Pindelska**, T. M. Krygowski, R. Anulewicz-Ostrowska, M. K. Cyrański i J. Nowacki: „Angular Group Induced Bond Alternation (AGIBA) in aromatic azine derivatives”, XLIX Konwersatorium Krystalograficzne; Wrocław, Polska, 27-28.06.2002; poster;
 15. **E. Pindelska**, T. M. Krygowski, R. Anulewicz-Ostrowska, M. K. Cyrański i J. Nowacki: „Angular Group Induced Bond Alternation (AGIBA) in aromatic azine derivatives”, XIX Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography; Geneva, Szwajcaria, 6-15.08.2002; poster;
 16. J. Herold J, Ł. Dobrzycki, **E. Pindelska**, A. Kutner, K. Woźniak, W. Kołodziejski: „The most stable polymorphic form of olanzapine as studied by ¹³C CP/MAS NMR and

- X-ray diffraction”, The 35th crystallography course at Erice, “Diversity amidst Similarity”; Erice, Włochy, 9–20.06.2004; poster;
17. **E. Pindelska**, Ł. Dobrzycki, K. Woźniak, W. Kołodziejski, Structural studies of two polymorphs of 4-amino-2-nitroacetanilide, The 39th crystallographic meeting at Erice, “Engineering of Crystalline Materials Properties: State-of-the Art in Modeling, Design and Applications”, Erice, Włochy, 7–17.06.2007; poster i wystąpienie ustne;
 18. J. Nartowska, K. Dąbrowska-Balcerzak, **E. Pindelska**, I. Wawer: „Solid state structure of convallanartigenin from *Convallaria majalis* L.”, International Conference on Saponins, „Phytochemistry & Application of Plant Saponins”; Puławy, Polska, 8-10.09.2004; poster;
 19. **E. Pindelska**, A. Mazurek, W. Kołodziejski: „Solid-state characterization of S(+)-clopidogrel hydrogensulphate pharmaceuticals and their polymorphs”, XLII Ogólnopolskie Seminarium na temat magnetycznego rezonansu jądrowego i jego zastosowań; Kraków, Polska, 1-2.12.09; poster;
 20. A. Mazurek, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Polimorfizm kryształów klopidogrelu w świetle badań krystalograficznych i spektroskopii jądrowego rezonansu magnetycznego”, ChemSession'10: VII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików; Warszawa, Polska, 14.05.10; poster;
 21. **E. Pindelska**, D. Wywiórska, I. Madura, W. Kołodziejski: „Polimorfizm kryształów 5-sulfosalicylanu klopidogrelu”, 54. Zjazd PTCHEM i SITPCHEM; Lublin, Polska, 18-22.09.11; poster;
 22. A. Sokal, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Kokryształy teofiliny w świetle badań spektroskopii FTIR i NMR ciała stałego”, II Sympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; Warszawa, Polska, 13.02.2012; wystąpienie ustne;
 23. A. Sokal, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Kokryształy teofiliny w świetle badań spektroskopii FTIR i NMR ciała stałego”, ChemSession'12: IX Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików; Warszawa, Polska, 10.05.12; poster;
 24. **E. Pindelska**, A. Sokal, W. Kołodziejski: „Kokryształy teofiliny w świetle badań spektroskopowych”, 55. Zjazd PTCHEM i SITPCHEM; Białystok, Polska, 16-20.09.12; poster;

25. **E. Pindelska**, A. Sokal, W. Kołodziejski: „NMR crystallography of theophylline cocrystals”, VIIth Symposium: Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry, Physics and Biological Sciences; Warszawa, Polska, 26-28.09.12; poster;
26. M. Dytko, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Sole tiotropium w świetle badań spektroskopowych”, III Sympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; Warszawa, Polska, 02.2013; wystąpienie ustne;
27. **E. Pindelska**, M. Dytko, Z. Majka, V. Kowalska, W. L. Kołodziejski: „Sole tiotropium w świetle badań spektroskopowych”, XXII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego; Białystok, Polska, 18-21.09.2013; poster;
28. **E. Pindelska**, M. Dytko, W. Kołodziejski: „Structural studies of tiotropium salts by high-resolution solid-state NMR spectroscopy and GIPAW *ab initio* calculations”. VI Konwersatorium Chemii Medycznej; Lublin, Polska; 18-20.09.2014; poster;
29. A. Sokal, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Structural studies of two polymorphs of ethenzamide co-crystals with gentisic acid”. VI Konwersatorium Chemii Medycznej; Lublin, Polska, 18-20.09.2014; poster;
30. **E. Pindelska**, M. Dytko, W. Kołodziejski: „Structural studies of tiotropium salts by high-resolution solid-state NMR spectroscopy and GIPAW *ab initio* calculations”. VIIIth Symposium nuclear magnetic resonance in chemistry, physics and biological sciences; 24-26.09.2014, Warszawa, Polska; poster;
31. A. Sokal, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Structural studies of two polymorphs of ethenzamide co-crystals with gentisic acid”, VIIIth Symposium nuclear magnetic resonance in chemistry, physics and biological sciences; Warszawa, Polska, 24-26.09.2014; poster;
32. J. Tunia, **E. Pindelska**: „Badania strukturalne chlorowodorku N-{4-[4(2,3-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]pentylo}-naftaleno-2-sulfonamidu – nowego liganda receptorów D₂ i 5-HT₇”, V Minisymposium Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym WUM; Warszawa, Polska, 26.02.2015; wystąpienie ustne;
33. J. Tunia, **E. Pindelska**: „Badania strukturalne chlorowodorku N-{4-[4(2,3-dichlorofenylo)piperazyn-1-ylo]pentylo}-naftaleno-2-sulfonamidu – nowego liganda receptorów D₂ i 5-HT₇”, XII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików - ChemSession'15; Warszawa, Polska, 8.05.2015; poster;

34. A. Żeszko, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Wpływ zmiany długości alkilowego łącznika na strukturę nowych ligandów receptorów D₂ i 5-HT_{1A} z grupy pochodnych arylopiperyliny”, XII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików - ChemSession'15; Warszawa, Polska, 8.05.2015; poster;
35. A. Sokal, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Badania spektroskopowe wpływu położenia grupy –OH w kwasie monohydroksybenzoesowym na strukturę kokryształu utworzonego z etenzamidem”, XII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików - ChemSession'15; Warszawa, Polska, 8.05.2015; poster;
36. **E. Pindelska**, I. Madura, Ł. Szeleszczuk, J. Jaśkowska, A. Żeszko, W. Kołodziejski: „Krystalochemia i badania spektroskopowe ligandów receptorów D₂ i 5-HT_{1A} z grupy pochodnych arylopiperyliny”. 58 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego; Gdańsk, Polska, 21-25.09.2015; poster;
37. K. Dziok, **E. Pindelska**: „Strukturalne aspekty ligandów receptorów serotoninowych”, VI Minisymposium Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym WUM; Warszawa, Polska, 24.02.2016; komunikat ustny;
38. A. Sokal, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Kokryształy etenzamidu z kwasem glutarowym – badania strukturalne, fizykochemiczne i farmaceutyczne”, XIII Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików - ChemSession'16; Warszawa, Polska, 10.06.2016; poster;
39. J. Jaśkowska, P. Śliwa, **E. Pindelska**, Z. Majka, G. Satała: „Conformational analysis of N-[4-(4-(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl]phthalimide as 5-HT_{1A} ligand”, VIII Konwersatorium Chemii Medycznej; Lublin, Polska, 15-17.09.2016; poster;
40. A. Sokal, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Nowe kokryształy etenzamidu z kwasami dikarboksyłowymi - badania strukturalne i farmaceutyczne”, 59 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego; Poznań, Polska, 19-23.09.2016; poster;
41. **E. Pindelska**, Ł. Szeleszczuk, Ł. Dobrzycki, D. Pisklak: „Badania strukturalne i właściwości fizykochemiczne zaleplonu i jego hydratów”, 59 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego; Poznań, Polska, 19-23.09.2016; poster;
42. **E. Pindelska**, Ł. Szeleszczuk, Ł. Dobrzycki, D. Pisklak, W. Kołodziejski: „Physicochemical characterization and crystal structure analysis of anhydrous and hydrated forms of zaleplon”, IXth Symposium on: nuclear magnetic resonance in chemistry, physics and biological sciences”; Warszawa, Polska, 28-20.09.2016; poster;

43. A. Sokal, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Novel cocrystals of ethenzamide with dicarboxylic acids – structural and pharmaceutical studies”, IXth Symposium on: nuclear magnetic resonance in chemistry, physics and biological sciences; Warszawa, Polska, 28-20.09.2016; poster;
44. K. Dziok, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Wpływ izomerii konstytucyjnej na strukturę krystaliczną nowych ligandów receptorów serotoninowych”, VII Minisymposium Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym WUM; Warszawa, Polska, 21.02.2017; komunikat ustny;
45. M. Mogilnicki, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Badania strukturalne izomerów konstytucyjnych, pochodnych arylopiiperazyny metodami spektroskopii ¹³C i ¹⁵N NMR w ciele stałym”, VII Minisymposium Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym WUM; Warszawa, Polska, 21.02.2017; poster;
46. K. Dziok, **E. Pindelska**, I. Madura, W. Kołodziejski: „Wpływ izomerii konstytucyjnej na strukturę krystaliczną nowych ligandów receptorów serotoninowych”, XIX Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików - ChemSession'17; Warszawa, Polska, 09.06.2017; poster;
47. A. Sokal, **E. Pindelska**, P. H. Marek, W. Kołodziejski: „Structural characterization and pharmaceutical properties of three novel cocrystals of ethenzamide with dicarboxylic acids”, XIX Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików - ChemSession'17; Warszawa, Polska, 09.06.2017; poster;
48. K. Dziok, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Wpływ izomerii konstytucyjnej na strukturę krystaliczną nowych ligandów receptorów serotoninowych”, IX Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa TYGIEL 2017 „Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju”; Lublin, Polska, 18-19.03.2017; wystąpienie ustne;
49. A. Sokal, **E. Pindelska**, W. Kołodziejski: „Structural characterization and pharmaceutical properties of three novel cocrystals of ethenzamide with dicarboxylic acids”, EUROMAR2017 – the largest European congress on magnetic resonance; Warszawa, Polska, 2-6.07.2017; poster;
50. **E. Pindelska**, K. Dziok, J. Jaśkowska, W. Kołodziejski: „The effect of constitutional isomerism on the crystal structure of the new 5-HT_{1A} receptor ligands”, EUROMAR2017 – the largest European congress on magnetic resonance; Warszawa, Polska, 2-6.07.2017; poster;
51. **E. Pindelska**, A. Sokal: „Kokryształy etenzamidu – od pomysłu do postaci leku”, XXIII Naukowy Zjazd PTFarm; Kraków, Polska, 19-22.09.2017; wystąpienie ustne;

52. K. Dziok, **E. Pindelska**, I. Madura, W. Kołodziejcki: „Wpływ izomerii konstytucyjnej na strukturę krystaliczną nowych ligandów receptorów serotoninowych”, Ogólnopolski Kongres Polskiego Towarzystwa Studentów Farmacji; Lublin, Polska, 6-9.10.2017; wystąpienie ustne;

5.4 ODBYTE KURSY I SZKOLENIA NAUKOWE

W roku 2004 i 2007 byłam uczestnikiem prawie dwutygodniowych Międzynarodowych Szkół Krystalograficznych organizowanych w Ettore Majorana Foundation and Centre for Scientific Culture w Erice, Włochy (The 35th crystallography course at Erice, “Diversity amidst Similarity”; The 39th crystallographic meeting at Erice, “Engineering of Crystalline Materials Properties: State-of-the Art in Modeling, Design and Applications”). W ramach rozwoju naukowego uczestniczyłam również w licznych szkoleniach związanych ze stosowaniem metod obliczeniowych organizowanych przez Interdyscyplinarne Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego.

5.5 KIEROWANIE PROJEKTAMI BADAWCZYMI LUB UDZIAŁ W TAKICH PROJEKTACH

1. WAR/341/188, British-Polish Joint Collaboration Programme KBN i British Council: „Joint Experimental/Theoretical Studies in Chemistry” (dr M. K. Cyrański – Polish leader, dr S. T. Howard (Cardiff, UK) – British leader), 2000-2002 – **Wykonawca**.
2. KBN grant 3T09A 114 18, Strukturalne i fizykochemiczne konsekwencje nowego efektu podstawnikowego powodowanego przez zgięte podstawniki (tzw. Efekt AGIBA) – **Wykonawca**.
3. Grant Młodego Badacza 06-FW-23/WB2/2006: „Wpływ oddziaływań molekularnych na polimorfizm modelowych substancji krystalicznych – badania strukturalne w aspekcie farmaceutycznym”. **Kierownik grantu**.
4. Mini-grant studencki (w ramach grantów dziekańskich) nr FW23/NM6/11: Dorota Wywiórska „Zastosowanie spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego, spektroskopii FTIR, rentgenowskiej analizy strukturalnej oraz metod teoretycznych w badaniu polimorfizmu nowych soli klopidogrelu”. **Opiekun naukowy**.

5. Mini-grant studencki (w ramach grantów dziekańskich) nr FW23/NM3/14: Joanna Tunia „Badania strukturalne nowych ligandów receptorów serotoninowych z grupy pochodnych chlorowodorów sulfonamidów”. **Opiekun naukowy.**
6. Mini-grant studencki (w ramach grantów dziekańskich) nr FW23/NM2/16: Kinga Dziok „Badania wpływu podstawienia aromatycznego łącznika w nowych ligandach receptorów 5HT_{1A}/5HT₇, z grupy pochodnych arylopiiperazyny, na ich strukturę krystaliczną”. **Opiekun naukowy.**

5.6 STYPENDIA I NAGRODY ZA DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWĄ I DYDAKTYCZNĄ

Stypendia wyjazdowe

1. 2001 r. - grant wyjazdowy na Symposium on Organic Crystal Chemistry, Poznań-Rydzyna w Polsce ufundowany przez komitet organizacyjny konferencji i Międzynarodową Unię Krystalograficzną (Nagroda Młodego Naukowca).
2. 2004 r. – grant wyjazdowy na The 35th crystallography course at Erice, “Diversity amidst Similarity” ufundowany przez The NATO Science for Peace and Security Programme Advanced Study Institute;
3. 2007 r. - grant wyjazdowy na The 39th crystallographic meeting at Erice, “Engineering of Crystalline Materials Properties: State-of-the Art in Modeling, Design and Applications” ufundowany przez The NATO Science for Peace and Security Programme Advanced Study Institute;

Nagrody J. M. Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:

1. Nagroda zespołowa naukowa drugiego stopnia za modelowe badania polimorfizmu i struktury kryształów wybranych materiałów o znaczeniu farmaceutycznym i medycznym, Warszawa, 29.10.2012;
2. Nagroda indywidualna dydaktyczna trzeciego stopnia za przygotowanie materiałów dydaktycznych dla studentów w postaci pokazu przeźroczy do wykładu „Krystalochemia Leków”, Warszawa, 28.10.2013;
3. Nagroda naukowa drugiego stopnia za współautorstwo prac pt.: 1. „Substituent and solvent effects on intermolecular interactions in crystals of N-acylhydrazone derivatives: single-crystal X-ray, solid-state NMR and computational studies”, 2. “Solid-state NMR studies of theophylline co-crystals with dicarboxylic acids”, Warszawa, 26.10.2015;

4. Nagroda naukowa trzeciego stopnia za współautorstwo pracy pt. „Alkyl Spacer Length and Protonation Induced Changes in Crystalline Psychoactive Arylpiperazine Derivatives: Single-Crystal X-ray, Solid-State NMR, and Computational Studies”, Warszawa, 30.10.2017.

5.7 KRAJOWA WSPÓŁPRACA NAUKOWA

1. Zakład Chemii Ogólnej i Koordynacyjnej, Wydział Chemii, UMCS: dr Liliana Mazur - przy realizacji grantu N N204 546839 (2 publikacje).
2. Zakład Chemii Teoretycznej i Strukturalnej, Wydział Chemii, UW: dr Łukasz Dobrzycki – w zakresie badań struktury krystalicznej związków organicznych (2 publikacje).
3. Katedra Chemii Nieorganicznej i Technologii Ciała Stałego, Wydział Chemiczny, PW: dr hab. inż. Izabella Madura – w zakresie badań struktury krystalicznej i wykorzystania spektroskopii NMR w fazie stałej w badaniach strukturalnych związków organicznych (1 publikacja).
4. Zakład Katalizy i Chemii Metaloorganicznej, Wydział Chemiczny, PW: prof. dr hab. inż. Wanda Ziemkowska – w zakresie wykorzystania spektroskopii NMR w badaniach strukturalnych związków koordynacyjnych (1 publikacja).
5. Zakład Chemii Organicznej, Instytut Chemii i Technologii Organicznej, Politechnika Krakowska: dr inż. Jolanta Jaśkowska – przy realizacji grantu LIDER/015/L-6/14/NCBR/2015 i przy realizacji projektu TRL+, Inkubator Innowacyjności + (1 publikacja).
6. Adamed Sp. z o.o.: dr inż. Zbigniew Majka – badania strukturalne substancji biologicznie czynnych. Badania ukierunkowane na badanie solwatów i polimorfizmu strukturalnego API (1 publikacja). Badania spektroskopowe NMR w ramach projektu: „Polski lek innowacyjny w terapii cukrzycy typu II”.
7. Zakład Chemii Fizycznej, Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny, WUM: dr Łukasz Szeleszczuk – (5 publikacji).
8. Zakład Chemii Fizycznej, Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny, WUM: dr hab. Dariusz Maciej Pisklak – (3 publikacje).

5.8 CZŁONKOSTWO W TOWARZYSTWACH NAUKOWYCH

1. Polskie Towarzystwo Chemiczne;
Od 23 marca 2017 roku członek zarządu Warszawskiego Oddziału PTChem.
2. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne;

5.9 RECENZOWANIE PUBLIKACJI W CZASOPISMACH NAUKOWYCH

Występowałam w roli recenzenta 13 prac zgłoszonych do publikacji w czasopismach, zarówno o zasięgu krajowym, jak i międzynarodowym: *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* (1), (IUCr) *Acta Crystallographica Section B* (1), *Journal Molecular Structure* (5), *Chemistry Select* (1), *Przemysł Chemiczny* (2), *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* (1), *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (1), *Advanced Drug Delivery Reviews* (1).

6. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I POPULARYZATORSKA

6.1 DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I POPULARYZATORSKA POZA WUM

6.1.1 OPIEKA NAUKOWA NAD STUDENTAMI

1. Ćwiczenia laboratoryjne z chemii ogólnej i nieorganicznej dla studentów 1 roku Oddziału Medycyny Laboratoryjnej.
2. Chemia analityczna jakościowa - prowadzenie zajęć laboratoryjnych, seminaryjnych i obliczeń chemicznych dla studentów 1 roku Wydziału Farmaceutycznego.
3. Krystalochemia Leków - prowadzenie wykładów i seminariów dla studentów 4 roku studiów będących uczestnikami indywidualnego toku studiów – „Projektowanie Leków”. Byłam jedną z osób tworzących koncepcję oraz podstawy programowe tego bloku
4. Czynna opieka nad studentami koła naukowego „SPEKTRUM”.
5. Prace magisterskie - 9 studentów (prace wielu z nich zajmowały pierwsze miejsca w grupach tematycznych w Konkursie Prac Magisterskich na Wydziale Farmaceutycznym WUM, a jedna z prac zajęła I miejsce w XLVI finale tego konkursu).

- 2007/2008 Magdalena Niewczas, „Struktura kokryształów kofeiny z kwasem szczawiowym w świetle badań spektroskopowych NMR w ciele stałym”;
- 2008/2009 Andrzej Mazurek, „Polimorfizm kryształów kłopidogrelu w świetle badań krystalograficznych i spektroskopii jądrowego rezonansu magnetycznego”;
- 2010/2011 Agnieszka Sokal, „Kokryształy teofiliny w świetle badań spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego w ciele stałym i spektroskopii w podczerwieni”;
- 2011/2012 Dorota Wywiórska, „Polimorfizm kryształów 5-sulfosalicylanu kłopidogrelu w świetle badań spektroskopowych IR i NMR”;
- 2012/2013 Marzena Dytko, „Monohydrat 1S-(+)-10-kamforosulfonianu tiotropium w świetle badań spektroskopii jądrowego rezonansu magnetycznego i spektroskopii w podczerwieni”;
- 2014/2015 Joanna Tunia, „Badania strukturalne pochodnej arylopiperazyny – nowego liganda receptorów D₂ i 5-HT₇”;
- 2014/2015 Anna Żeszko, „Badania strukturalne nowych ligandów receptorów 5-HT_{1A} i D₂ z grupy pochodnych arylopiperazyny”;
- 2016/2017 Kinga Dziok, „Badania strukturalne dwóch nowych ligandów receptorów 5-HT_{1A}/5-HT₇ z grupy pochodnych arylopiperazyny”;
- 2016/2017 Anna Marczevska, „Badania strukturalne solwatów 2-({3-[(4-(2-etoksyfenylo)piperazyn-1-yl)metylo]benzylo}oksy)benzamidu - nowego liganda receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT₇”;
6. Studenci wykonujący prace magisterskie pod moją bezpośrednią opieką oraz pracujący w kole naukowym „*SPEKTRUM*” są współautorami publikacji naukowych (**H-2**, **H-3**, **H-5**), a uzyskane wyniki badań są przez nich prezentowane na corocznych Sympozjach Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym WUM, Warszawskich Seminariach Doktorantów Chemików – ChemSession i innych kongresach. Praca Mgr Kingi Dziok zajęła III miejsce w Ogólnopolskim Konkursie Prac Naukowych Polskiego Towarzystwa Studentów Farmacji w Lublinie, 6-9.10.2017.

6.1.2 OPIEKA NAUKOWA NAD DOKTORANTAMI W CHARAKTERZE PROMOTORA POMOCNICZEGO

Mgr Agnieszka Sokal: "Kokryształy etenzamidu – badania strukturalne, fizykochemiczne i farmaceutyczne" - promotor pomocniczy. Otwarcie przewodu doktorskiego: 11 maja 2016 (Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM; promotor – prof. dr hab. Waław Kołodziejski).

6.1.3 DZIAŁALNOŚĆ POPRAWIAJĄCA JAKOŚĆ KSZTAŁCENIA NA WYDZIALE FARMACEUTYCZNYM Z ODDZIAŁEM MEDYCYNY LABORATORYJNEJ WUM

Jestem członkiem Wydziałowego Zespołu ds. Jakości Kształcenia i z jego ramienia jestem również członkiem Wydziałowej Komisji Hospitacyjnej Zajęć Dydaktycznych. Jestem też członkiem Rad Programowych: „Fizykochemiczne podstawy farmacji” i „Fakultatywne Bloki Programowe”.

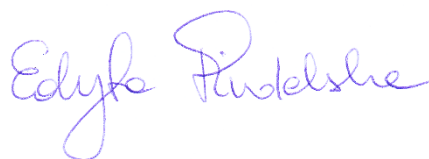
6.2 DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA I POPULARYZATORSKA POZA WUM

1. W latach 2011-2013 pracowałam w Centrum Kształcenia Ustawicznego „Pitagoras” prowadząc zajęcia przygotowujące licealistów do egzaminu maturalnego z przedmiotu: chemia rozszerzona.
2. W dniu 14 czerwca 2012 roku w Katedrze Chemii Nieorganicznej i Technologii Ciała Stałego, Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej wygłosiłam wykład pt. „Wysokorozdzielcza spektroskopia NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*)”.
3. W dniu 11 lutego 2014 roku na posiedzeniu Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego i Warszawskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej wygłosiłam wykład pt. „ Polimorfizm – problem czy wybawienie dla produktu leczniczego?”
4. Dnia 24 lutego 2016 roku byłam jedną z głównych organizatorek VI Minisymposium Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym WUM.
5. Dnia 10 czerwca 2016 roku byłam jednym z głównych organizatorów XIII Warszawskiego Seminarium Doktorantów Chemików, ChemSession'16, które odbyło się na Warszawskim Uniwersytecie Medycznym.

6. Dnia 9 czerwca 2017 roku byłam jednym z głównych organizatorów XIX Warszawskiego Seminarium Doktorantów Chemików, ChemSession'17, które odbyło się w Instytucie Chemii Fizycznej PAN w Warszawie.
7. W roku 2017 byłam jedną z koordynatorek całorocznych obchodów 150-tych urodzin Marii Skłodowskiej-Curie z ramienia PTChem.
8. W dniach 6-9 listopada 2017 roku odbyła się konferencja „International Conference Celebrating the 150th Birthday Anniversary of Maria Skłodowska-Curie: MSC2017: Medicina-Scientia-Cultura”. Byłam jednym z głównych organizatorów tej konferencji i koordynatorem części „Medicina”.

7. PODSUMOWANIE OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO-BADAWCZYCH – ZESTAWIENIE:

- Łączna liczba publikacji - 22 (w tym 12 opublikowane po doktoracie, w 7 jestem autorem korespondencyjnym)
- Liczba publikacji w czasopismach z listy filadelfijskiej - 20
- 2 inne publikacje
- 1 zgłoszenie patentowe
- 53 wystąpienia konferencyjne krajowe i międzynarodowe
- Sumaryczny *impact factor* **IF = 60.050** (po doktoracie - **IF =45.801**)
- Sumaryczna punktacja MNiSzW = 474
- Łączna liczba cytowań 126 (100 bez autocytowań, wg. bazy Web of Science z dnia 30.01.2018)
- Indeks Hirscha: (wg. bazy Web of Science z dnia 30.01.2018) **h = 8**



Edyta Pindelska

Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej
Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny