Załącznik nr 2.

Wykorzystanie metod obliczeniowych i spektroskopii NMR w analizie struktury i stabilności substancji krystalicznych o aktywności biologicznej

Łukasz Jan Szeleszczuk

Zakład Chemii Fizycznej

Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Warszawa 2018

1. Dane personalne

Imię i nazwisko:	**Łukasz Jan Szeleszczuk**
Miejsce zatrudnienia:	**Zakład Chemii Fizycznej, Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny**
Stanowisko:	**Adiunkt**

2. Posiadane stopnie naukowe i dyplomy

Dyplom magistra farmacji - uzyskany w dniu 31 marca 2011 r., na podstawie pracy magisterskiej pt. *„Analiza skorupy jaja kurzego metodami NMR i WD-XRF”*. Praca została wykonana w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Promotorem pracy była Pani Prof. dr hab. Iwona Wawer. Praca została wykonana pod bezpośrednią opieką naukową Pana dr hab. Dariusza Macieja Pisklaka.

Stopień naukowy doktora nauk farmaceutycznych - uzyskany w dniu 28 października 2015 r., nadany na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „*Spektroskopowe badania skorupy jaja kurzego*”. Praca została wykonana w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Promotorem pracy była Pani Prof. dr hab. Iwona Wawer. Promotorem pomocniczym pracy był Pan dr hab. Dariusz Maciej Pisklak.

3. Dotychczasowy przebieg zatrudnienia w jednostkach naukowych

Po ukończeniu jednolitych studiów magisterskich rozpocząłem, pod opieką naukową prof. dr hab. Iwony Wawer i dr hab. Dariusza Macieja Pisklaka czteroletnie studia doktoranckie na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego trwające w okresie od 26.09.2011 r. do 30.09.2015 r., zakończone obroną publiczną pracy doktorskiej w dniu 28.10.2015 r.

W okresach od 15.10.2013 r. do 30.06.2014 r. oraz od 18.09.2014 r. do 30.06.2015 r. byłem zatrudniony na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w wymiarze ½ etatu.

Od dnia 01.10.2015 r. do 30.06.2016 r. byłem zatrudniony na stanowisku asystenta w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w wymiarze pełnego etatu.

Od dnia 01.07.2016 r. do 30.09.2017 r. byłem zatrudniony na stanowisku adiunkta w Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w wymiarze pełnego etatu.

Od dnia 01.10.2017 r. do chwili obecnej jestem zatrudniony na etacie adiunkta w Zakładzie Chemii Fizycznej, Katedrze Farmacji Fizycznej i Bioanalizy Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w wymiarze pełnego etatu.

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)

a) tytuł osiągnięcia naukowego:

Wykorzystanie metod obliczeniowych i spektroskopii NMR w analizie struktury i stabilności substancji krystalicznych o aktywności biologicznej

b) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa:

Osiągnięciem naukowym, będącym podstawą postępowania habilitacyjnego, jest spójny tematycznie cykl ośmiu publikacji (siedem anglojęzycznych prac badawczych i jedna polskojęzyczna praca przeglądowa) opublikowanych po uzyskaniu stopnia naukowego doktora. Dla każdej pracy podano współczynnik oddziaływania czasopisma (*Impact Factor*) oraz punktację MNiSW. Wartości powyższych współczynników zostały przygotowane przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

H1. Jaciubek, M., Matjakowska, K., Wężykowska, O., **Szeleszczuk, Ł.***, Pisklak, D. Znaczenie polimorfizmu w farmacji. Lek w Polsce, (307), 36-41, 12/2016. **MNiSW=4.**

Wkład własny: opracowanie koncepcji pracy, współudział w analizie danych literaturowych i przygotowaniu manuskryptu, korekta pracy.

Mój udział procentowy szacuję na 70 %.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H2. **Szeleszczuk, Ł.***, Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M., Can we predict the structure and stability of molecular crystals under increased pressure? First-principles study of glycine phase transitions. Journal of Computational Chemistry, 2018, 39, 1300-1306. **IF=3,229; MNiSW=35.**

Wkład własny: opracowanie koncepcji badań, wykonanie wszystkich obliczeń DFT, współudział w analizie danych i formułowaniu wniosków, przygotowaniu manuskryptu, prowadzenie korespondencji z edytorem oraz korekta pracy.

Mój udział procentowy szacuję na 80 %.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H3. **Szeleszczuk, Ł.***, Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M., Does the choice of the crystal structure influence the results of the periodic DFT calculations? A case of glycine alpha polymorph GIPAW NMR parameters computations. Journal of Computational Chemistry, 2018, 39, 853–861. **IF=3,229; MNiSW=35.**

Wkład własny: opracowanie koncepcji badań, wykonanie wszystkich obliczeń DFT, współudział w analizie danych i formułowaniu wniosków, przygotowaniu manuskryptu, prowadzenie korespondencji z edytorem oraz korekta pracy.

Mój udział procentowy szacuję na 80 %.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H4. **Szeleszczuk, Ł.*,** Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M., Comment on "Trimorphs of a pharmaceutical cocrystal involving two active pharmaceutical ingredients: potential relevance to combination" by S. Aitipamula et al., CrystEngComm, 2009, 11, 1823. CrystEngComm, 2018, 20, 370-372. **IF=3,474; MNiSW=35.**

Wkład własny: opracowanie koncepcji badań, wykonanie wszystkich obliczeń, współudział w analizie danych i formułowaniu wniosków, przygotowanie manuskryptu, prowadzenie korespondencji z edytorem oraz korekta pracy.

Mój udział procentowy szacuję na 80 %.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H5. **Szeleszczuk, Ł.,** Jurczak, E., Zielińska-Pisklak, M.*, Harwacki, J., Pisklak, D. M., Comparison of the analytical methods (solid state NMR, FT-IR, PXRD) in the analysis of the solid drug forms with low concentration of an active ingredient - 17-β-estradiol case. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2018, 149, 160-165. **IF=3,255; MNiSW=35.**

Wkład własny: opracowanie koncepcji badań, wykonanie pomiarów (FT-IR, ssNMR), współudział w analizie wyników i formułowaniu wniosków, przygotowanie manuskryptu oraz korekta pracy.

Mój udział procentowy szacuję na 75 %.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H6. **Szeleszczuk, Ł.**, Gubica, T.*, Zimniak, A., Pisklak, D. M., Dąbrowska, K., Cyrański, M. K., Kańska, M., The potential for the indirect crystal structure verification of methyl glycosides based on acetates' parent structures: GIPAW and solid-state NMR approaches. Chemical Physics Letters, 2017, 686, 7-11. **IF=1,815; MNiSW=25.**

Wkład własny: Współtworzenie koncepcji wykorzystania obliczeń w pracy, znaczny udział w pisaniu manuskryptu, wykonanie wszystkich obliczeń DFT oraz współudział w analizie wyników i formułowaniu wniosków.

Mój udział procentowy szacuję na 35 %.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H7. **Szeleszczuk, Ł.***, Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M., Wawer, I. Spectroscopic and structural studies of the diosmin monohydrate and anhydrous diosmin. International Journal of Pharmaceutics, 2017, 529, 193-199. **IF=3,649; MNiSW=40.**

Wkład własny: opracowanie koncepcji badań, otrzymanie formy krystalicznych diosminy, wykonanie pomiarów (FT-IR, ssNMR), wykonanie obliczeń DFT, współudział w analizie wyników i formułowaniu wniosków, przygotowanie manuskryptu, prowadzenie korespondencji z edytorem oraz korekta pracy.

Mój udział procentowy szacuję na 85%.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

H8. **Szeleszczuk, Ł.,** Pisklak, D. M.*, Zielińska-Pisklak, M. A., Wawer, I. Effects of structural differences on the NMR chemical shifts in cinnamic acid derivatives: Comparison of GIAO and GIPAW calculations. Chemical Physics Letters, 2016, 653, 35-41. **IF=1,815; MNiSW=25.**

Wkład własny: opracowanie koncepcji badań, wykonanie pomiarów ssNMR, wykonanie obliczeń DFT, współudział w analizie wyników i formułowaniu wniosków, przygotowanie manuskryptu oraz korekta pracy.

Mój udział procentowy szacuję na 80 %.

Oświadczenia współautorów w Załączniku 5.

Sumaryczny współczynnik oddziaływania (**Impact Factor)** publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego w postępowaniu habilitacyjnym wynosi **IF=20,466** a punktacja **MNiSW =234 pkt.**

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Wstęp

Większość substancji o aktywności biologicznej, dla których monografie można odnaleźć m. in. w Farmakopei Polskiej, stanowią związki występujące w warunkach normalnych w stałym stanie skupienia. Również stałe postacie leków, takie jak tabletki, kapsułki czy drażetki, są najbardziej popularnymi i najchętniej zażywanymi z dostępnych na rynku produktów leczniczych. Dla substancji występujących w fazie stałej bardzo często obserwuje się możliwość współistnienia różnych form, w tym form amorficznych i krystalicznych. Chociaż IUPAC nie definiuje pojęcia „odmiana polimorficzna", to jednak większość autorów zajmujących się badaniami ciała stałego opisuje zjawisko polimorfizmu jako możliwość tworzenia przez dany związek więcej niż jednej formy krystalicznej, które różnią się między sobą konformacją jaką przyjmuje w nich cząsteczka danego związku lub sposobem w jaki tworzone jest uporządkowanie bliskiego i dalekiego zasięgu, przejawiające się występowaniem różnic w krystalograficznych komórkach elementarnych, zarówno w ich kształcie, jak i w elementach symetrii warunkującej przynależność do danej grupy

przestrzennej[1]. Chociaż zjawisko polimorfizmu w farmacji znane jest od dawna[2] to jednak wraz z rozwojem metod obliczeniowych i analitycznych możliwe jest coraz bardziej dokładne poznanie struktury i właściwości jakimi różnią się odmiany polimorficzne związków o aktywności biologicznej.

Polimorfizm i solwatomorfizm

Polimorfizm jest zjawiskiem bardzo ważnym w tych obszarach badań, gdzie kluczową rolę odgrywają własności fizykochemiczne związku będącego w stanie stałym, czyli m.in. w naukach farmaceutycznych.

Polimorfizm odgrywa ważną rolę w farmacji, ponieważ:

• Odmiany polimorficzne substancji leczniczej mogą różnić się między sobą właściwościami chemicznymi i fizycznymi, np. temperaturą topnienia, reaktywnością chemiczną, rozpuszczalnością, szybkością rozpuszczania, gęstością oraz stabilnością, co z kolei można bezpośrednio powiązać z dostępnością farmaceutyczną i farmakokinetyką leków[3].

• Właściwości te mogą wywierać bezpośredni efekt na możliwość wytwarzania i przetwarzania substancji leczniczej, jak również na stabilność produktu leczniczego i warunki w jakich powinien być on przechowywany, aby nie nastąpiła transformacja polimorficzna[4].

• Polimorfizm jest powszechny wśród substancji leczniczych, co stwarza możliwość i uzasadnia poszukiwania nowych odmian polimorficznych już istniejących oraz nowych leków w celu wykorzystania tej odmiany polimorficznej, która będzie charakteryzowała się pożądanymi własnościami biofarmaceutycznymi.

• Istnieje możliwość izolacji, odróżnienia i charakteryzowania odmian polimorficznych leków, co jest wielkim wyzwaniem dla przemysłu farmaceutycznego i analizy farmaceutycznej[5].

[1] J.-P. Brog, C.-L. Chanez, A. Crochet, K. M. Fromm: Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. RSC Adv. 2013, 38, 16905.
[2] J. Haleblian, W. McCrone: Pharmaceutical applications of polymorphism. J. Pharm. Sci. 1969, 58, 911.
[3] R. Censi, P. Di Martino: Polymorph impact on the bioavailability and stability of poorly soluble drugs. Molecules. 2015, 20, 18759.
[4] D. Singhal, W. Curatolo: Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective. Adv. Drug. Deliv. Rev. 2004, 56, 335.
[5] J.R. Smith, W. Xu, D. Raftery: Analysis of conformational polymorphism in pharmaceutical solids using solid-state NMR and electronic structure calculations. J. Phys. Chem. B. 2006, 110, 7766.

• Każda z form polimorficznych substancji aktywnej i pomocniczej może być objęta ochroną patentową, zatem z punktu widzenia instytucji wprowadzającej na rynek nowy lek ważne jest aby uzyskać oraz wystąpić o ochronę patentową na wszystkie możliwe formy polimorficzne danej substancji.

W procesie formulacji leków bardzo istotnymi czynnikami są stabilność fizykochemiczna, rozpuszczalność i biodostępność substancji leczniczej z gotowego produktu leczniczego. W większości przypadków substancje lecznicze występują w formach krystalicznych, więc podmioty je wytwarzające koncentrują się na badaniu polimorfizmu substancji o aktywności farmakologicznej, aby zoptymalizować właściwości fizykochemiczne substancji czynnej przed produkcją leku. Podczas wprowadzania na rynek nowego leku podmiot odpowiedzialny podejmuje decyzję, która forma krystaliczna ma być wybrana do dalszych badań klinicznych. Decyzja ta musi być podjęta w oparciu o cechy fizyko-chemiczne poszczególnych odmian polimorficznych, w tym rozpuszczalność warunkującą biodostępność i wpływającą na parametry farmakokinetyczne, a także stabilność fizyczną i chemiczną.

Innym, zbliżonym do polimorfizmu zjawiskiem jest możliwość występowania krystalicznych form ciała stałego, w których oprócz cząsteczki związku organicznego znajduje się stechiometryczna lub niestechiometryczna liczba cząsteczek rozpuszczalnika, z którego dany związek został wykrystalizowany. Zjawisko takie, określane jest również jako solwatomorfizm, jest przejawem pseudopolimorfizmu[6]. Najważniejszymi z punktu widzenia nauk farmaceutycznych są odmiany solwatomorficzne, zwane także hydratami, w których rolę rozpuszczalnika obecnego w strukturze krystalicznej pełni woda. Wynika to z faktu, iż aktywność farmakodynamiczna związków powstających z rozpuszczenia w ustroju hydratów jest identyczna w porównaniu do aktywności farmakodynamicznej związków bezwodnych. Poprzez zastosowanie takiej formy leku do organizmu nie są wprowadzane żadne dodatkowe ksenobiotyki, a jedynie cząsteczki leku i cząsteczki wody.

Zgodnie z wielokrotnie potwierdzaną regułą empiryczną solwaty są gorzej rozpuszczalne w rozpuszczalniku, z którego zostały wykrystalizowane, niż formy bezwodne[7].

[6] B. Kratochvil, M. Husak, A. Jegorov: Polymorphism and solvamorphism of solid substances in pharmacy. Chem. Listy. 2012, 96, 330.
[7] R.K. Khankari, D.J.W. Grant. Pharmaceutical hydrates. Thermochimica Acta. 1995, 2, 61.

Z drugiej strony powszechność hydratów sprawia, iż często, świadomie lub nie, to właśnie formy uwodnione stanowią postać w jakiej dany związek występuje w gotowym leku[8].

W monografiach farmakopealnych nie są zawarte informacje na temat formy krystalicznej w jakiej występuje dany związek. Z drugiej strony brak jest w tym temacie konsekwencji, gdyż dla niektórych substancji o aktywności farmakologicznej (np. niklozamid, kofeina, chlorowodorek paroksetyny) i substancji pomocniczych (np. laktoza, siarczan VI sodu) obok monografii dla form bezwodnych współistnieją oddzielne monografie dla hydratów. Ze względu na różnice we właściwościach farmakokinetycznych i materiałowych form bezwodnych i uwodnionych należy pamiętać, iż efekt terapeutyczny zastosowania różnych form krystalicznych tego samego związku leczniczego może być różny.

Do badania zjawiska polimorfizmu można wykorzystać szereg metod analitycznych[9], w szczególności metody kalorymetryczne (DSC), termograwimetryczne (TGA) oraz metody spektroskopowe, takie jak m.in. spektroskopia Ramana, spektroskopia terahercowa, spektroskopia w podczerwieni (IR), metody krystalograficzne oparte na dyfrakcji zarówno dla monokryształu (SCXRD) oraz próbek proszkowych (PXRD), a także coraz bardziej doceniane metody, takie jak spektroskopia NMR w ciele stałym (ssNMR)[10][11] oraz metody obliczeniowe z wykorzystaniem teorii funkcjonału gęstości elektronowej (DFT). Te dwie ostatnie metody omówiłem pokrótce poniżej ze względu na ich wykorzystanie w pracach badawczych będących przedmiotem niniejszego cyklu habilitacyjnego.

Spektroskopia NMR w fazie stałej

Spektroskopia NMR bazuje na zjawisku oddziaływania spinu jądrowego z zewnętrznym polem magnetycznym zwanym na cześć jego odkrywcy oddziaływaniem Zeemana. Najczęściej w badaniach ssNMR wykorzystuje się izotopy pierwiastków biogennych, dla których jądrowa liczba spinowa wynosi I = ½, tj. ^{1}H, ^{13}C, ^{15}N, ^{31}P. Wszechstronny zakres zastosowania tej techniki wynika z tego, iż na kształt rejestrowanego

[8] M.F. Pina, M. Zhao, J.F. Pinto, J.J. Sousa, C.S. Frampton, V. Diaz, O. Suleiman, L. Fábián, D.Q.M. Craig: An investigation into the dehydration behavior of paroxetine HCl Form I using a combination of thermal and diffraction methods: The identification and characterization of a new anhydrous form. Cryst. Growth Des. 2014, 14, 3774.

[9] K. Higashi, K. Ueda, K. Moribe: Recent progress of structural study of polymorphic pharmaceutical drugs. Adv. Drug Delivery Rev. 2017, 117, 71.

[10] M.J. Potrzebowski, P. Tekely, Y. Dusausoy: Comment to 13C-NMR studies of alpha and gamma polymorphs of glycine. Solid State Nucl. Magn. Reson. 1998, 11, 253.

[11] R.K. Harris: Applications of solid-state NMR to pharmaceutical polymorphism and related matters. J. Pharm. Pharmacol. 2007, 59, 225.

widma (liczbę sygnałów i ich położenia na widmie, określane przesunięciem chemicznym) wpływają zarówno efekty wynikające z oddziaływań spinów jądrowych pomiędzy sobą, jak i oddziaływania zewnętrznego pola magnetycznego z gęstością elektronową w otoczeniu danego jądra. To ostatnie zjawisko, zwane ekranowaniem, skutkuje różnicowaniem położenia sygnałów w widmie NMR.

W badaniu próbek będących w fazie stałej zahamowanie ruchów molekularnych prowadzi do konieczności stosowania dodatkowych technik w celu zawężenia linii w widmie NMR. Do najczęściej wykorzystywanych należy wirowanie pod kątem magicznym (MAS – ang. *Magic Angle Spinning*)[12], polegające na szybkim wirowaniu próbki pod odpowiednim kątem (54^o) względem zewnętrznego pola magnetycznego z częstotliwością rzędu kilku-kilkudziesięciu kHz. Dodatkowo w analizie NMR ciała stałego stosuje się odsprzęganie oddziaływań dipolowych z wykorzystaniem impulsów o wysokiej mocy (ang. *high power decoupling*). Ponadto techniką bardzo często wykorzystywaną w pomiarach widm NMR w fazie stałej, w szczególności dla jąder o małej abundancji i niskim współczynniku magnetogirycznym takich jak np. ^{13}C czy ^{15}N jest tzw. polaryzacja skrośna (CP, ang. *cross-polarization*). Wspomniana metoda bazuje na tym, że w analizie wykorzystuje się transfer polaryzacji zamiast bezpośredniego wzbudzania obserwowanych jąder. Jądrami bezpośrednio wzbudzanymi w eksperymencie CP są najczęściej, charakteryzujące się wysoką abundancją i wysokim współczynnikiem magnetogirycznym, jądra wodoru ^1H. Następnie, przez zastosowanie odpowiednich impulsów, następuje transfer polaryzacji do jąder dla których rejestruje się widmo NMR. Czas w którym następuje przeniesienie polaryzacji, określany czasem kontaktu (t_{CP}), jest jednym z kluczowych parametrów, który ustala się rejestrując widmo ssNMR. Zależność intensywności sygnału w widmie CP MAS NMR (I) od czasu kontaktu (t) opisuje kinetyka polaryzacji skrośnej[13], której model w ujęciu nieklasycznym można opisać za pomocą poniższej funkcji.

$$I(t) = I_0 e^{\frac{-t}{T_{1\rho}^I}} \left[1 - \lambda e^{\frac{-t}{T_{df}}} - (1-\lambda) e^{\frac{-3t}{2T_{df}} + \frac{-t^2}{2T_2^2}} \right]$$

I_0 – wielkość odpowiadająca ilości jąder składających się na dany sygnał w widmie;

T_2 – stała czasowa opisująca efektywność heteronuklearnego transferu polaryzacji;

[12] T. Polenova, R. Gupta, A. Goldbourt: Magic angle spinning NMR spectroscopy: a versatile technique for structural and dynamic analysis of solid-phase systems. Anal. Chem. 2015, 87, 5458.

[13] W. Kolodziejski, J. Klinowski: Kinetics of cross-polarization in solid-state NMR: a guide for chemists. Chem. Rev. 2002, 102, 613.

T_{df} – stała czasowa opisująca efektywność dyfuzji spinowej pomiędzy jądrami ^{1}H;

$T_{1\rho}^{I}$- czas relaksacji spinowo-sieciowej dla jąder ^{1}H w warunkach ujarzmionych spinów;

λ – stała charakteryzująca otoczenie chemiczne, dla ^{13}C $\lambda = \frac{1}{5-n}$, gdzie n jest rzędowością danego atomu węgla.

Przy dłuższych czasach kontaktu, gdy obserwujemy zanik intensywności sygnału, zależność ta jest określana przez stałą czasowa T_{1q}, która zależy zarówno od uporządkowania molekularnego, jak i dynamiki układu. Formy polimorficzne i solwatomorficzne substancji leczniczych mogą różnić się od siebie zarówno przesunięciami chemicznymi sygnałów, jak i parametrami kinetyki polaryzacji skrośnej, w szczególności wartościami $T_{1\rho}^{I}$.

Zastosowanie obliczeń kwantowomechanicznych w badaniach farmaceutycznych

Obliczenia teoretyczne z wykorzystaniem metod kwantowo-mechanicznych opartych na teorii funkcjonału gęstości (DFT) są często wykonywane dla związków o aktywności biologicznej w celu przewidzenia ich właściwości lub pomocy w interpretacji wyników eksperymentalnych[14].

Do najczęściej wykonywanych obliczeń, których wyniki wykorzystuje się w badaniach farmaceutycznych należą te wykonane dla pojedynczej cząsteczki związku organicznego lub układu kilku związków np. kompleksów z cyklodekstrynami. Wyniki takich obliczeń są często dokładne, co wynika głównie z dominującego wpływu oddziaływań wewnątrzcząsteczkowych na konformację i właściwości danej cząsteczki. Jednak do badania związków występujących w fazie stałej potrzebne było zastosowanie metod obliczeniowych umożliwiających uwzględnienie cech charakteryzujących krystaliczne substancje organiczne.

Przede wszystkim w obliczeniach dla ciała stałego należy uwzględnić oddziaływania międzycząsteczkowe. To one w dużej mierze warunkują możliwość powstawania form polimorficznych i to one decydują o ich stabilności, a także o pozostałych cechach fizykochemicznych. Po drugie należało uwzględnić periodyczność układów krystalicznych, w których podstawową jednostkę stanowi krystalograficzna komórka elementarna, która w przypadku uporządkowanych form krystalicznych po powieleniu we wszystkich trzech kierunkach przestrzennych skutkuje utworzeniem makroskopowego kryształu. Obliczenia wykonywane dla cząsteczek wchodzących w skład pojedynczej komórki elementarnej, bez

[14] P. Rydberg, F.S. Jorgensen, L. Olsen: Use of density functional theory in drug metabolism studies. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2014, 10, 215.

uwzględnienia jej periodyczności, byłyby obarczone znacznym błędem. Kolejnym, nie mniej istotnym elementem, który należy uwzględnić wykonując obliczenia dla struktur krystalicznych jest występowanie elementów symetrii w obrębie jednej komórki elementarnej. Elementy symetrii są powodem, dla którego całkowita liczba cząsteczek w obrębie komórki elementarnej (Z) jest dla układów uporządkowanych naturalną wielokrotnością liczby niezależnych cząsteczek (Z'). Możliwość uwzględnienia elementów symetrii znacznie (czasem nawet kilkudziesięciokrotnie) skraca czas obliczeń nie pogarszając przy tym ich dokładności. Dodatkowo podstawą obliczeń dla układów periodycznych jest zastosowanie pseudopotencjałów do opisu rdzenia atomowego, szybkiej transformaty Fouriera (FFT) do sprawnego transformowania obiektów, takich jak funkcje falowe, czy potencjały pomiędzy przestrzenią odwrotną i rzeczywistą, a także baz ortonormalnych zbudowanych z fal płaskich, co jest najbardziej efektywnym sposobem opisu ciała stałego ze względu na ich periodyczność i możliwość wygodnego określania rozmiaru bazy poprzez określanie jedynie wartości energii odcięcia.

Wszystkie wspomniane założenia zostały uwzględnione, m.in. w programie obliczeniowym CASTEP[15], ale także w innych niekomercyjnych pakietach, jak np. Quantum Espresso. Należy jednak zaznaczyć, iż historia obliczeń dla układów periodycznych rozpoczęła się dla obliczeń wykonywanych dla związków nieorganicznych, takich jak kryształy jonowe, czy też domieszkowane metale. Następnie omawiane metody znalazły swoje uznanie w naukach chemicznych i stąd naturalnie ich wykorzystanie ewoluowało w kierunku wykorzystania w badaniach farmaceutycznych. Szereg zastosowań opisywanych metod można odnaleźć w pracach wchodzących w skład niniejszego cyklu habilitacyjnego. We wstępie wspomnę tylko o dwóch zastosowaniach, tj. obliczeniach parametrów NMR oraz wartości funkcji termodynamicznych.

Próby obliczania istotnych dla spektroskopii NMR wielkości fizycznych znane są od wczesnych lat sześćdziesiątych. Podstawowy formalizm zwany wtedy Molekularną Teorią Diamagnetyzmu opracował J. A. Pople[16]. Podstawą metody Pople'a było założenie o potrzebie modyfikacji bazy orbitali atomowych. Wspomniana modyfikacja była konieczna ze względu na fakt, iż w obecności pola magnetycznego zarówno sama baza, jak i współczynniki rozwinięcia orbitali molekularnych przestają być niezmiennicze względem położenia w

[15]S. J. Clark, M. D. Segall, C. J. Pickard, P. J. Hasnip, M. J. Probert, K. Refson, M. C. Payne: First principles methods using CASTEP. Z. Kristallogr. Cryst. Mater. 2005, 220, 567.
[16] J.A. Pople: Molecular-orbital theory of diamagnetism. I. An approximate LCAO scheme. J. Chem. Phys. 1962, 37, 53.

przestrzeni. Tak więc orbitale atomowe stosowane w rozwinięciach LCAO (ang. *Linear Combination of Atomie Orbitals*) zostały zastąpione przez orbitale niezależne od cechowania zwane GIAO (ang. *Gauge Invariant Atomie Orbitals*). Obliczanie parametrów NMR dla ciała stałego zostało zrewolucjonizowane w 2001 roku przez Pickarda i Mauriego[17]. Rozwinęli oni wprowadzony przez Blöchla w 1994 roku formalizm PAW (ang. *Projector Augmented Waves*) tworząc metodę GIPAW (ang. *Gauge Including Projector Augmented Waves*), wykorzystująca pełną translacyjną symetrię kryształów.

W większość prac przewidujących stabilność danych związków wykonuje się jedynie obliczenia energii, bądź też w przypadku układów periodycznych obliczenia energii kohezji, czyli różnicy między energią struktury krystalicznej a sumą energii izolowanych cząsteczek ją tworzących. Podejście takie, chociaż zdecydowanie łatwiejsze, nie pozwala uwzględnić dwóch niezwykle ważnych parametrów stanu jakie mają wpływ na stabilność odmian polimorficznych, tj. ciśnienia i temperatury. Względna stabilność odmian polimorficznych zmienia się w zależności od warunków otoczenia, co zobrazować można na diagramach fazowych ukazujących najbardziej trwałą termodynamicznie w danych warunkach postać związku chemicznego oraz warunki w jakich dochodzi do przemian fazowych w tym przemian polimorficznych. O stabilności w warunkach izotermiczno-izobarycznych decyduje wartość entalpii swobodnej (funkcji Gibbsa)[18]. Naturalnym wydaje się więc, iż aby porównywać trwałość odmian polimorficznych i wyznaczać warunki w jakich może dochodzić do przejść polimorficznych, należy skupić się na obliczaniu wartości funkcji termodynamicznych, chociaż takie obliczenia są zdecydowanie bardziej czasochłonne i pracochłonne niż obliczenia energii. W przypadku programu CASTEP wartości funkcji termodynamicznych można uzyskać wykonując obliczenia widm fononowych[19]. Znając zależność funkcyjną gęstości stanów fononowych możliwe jest obliczenie zarówno energii punktu zerowego, jak i zależności zmian entalpii i entropii od temperatury, w wyniku czego możliwe jest wyznaczenie zmian wartości entalpii swobodnej dla układu krystalicznego od temperatury. Dodatkowo, wykonując obliczenia dla układów periodycznych, możemy określić jako jeden z dodatkowych elementów optymalizacji warunek, aby wartości tensora

[17] C.J. Pickard, F. Mauri: All-electron magnetic response with pseudopotentials: NMR chemical shifts. Phys. Rev. B 2001, 63, 245101.
[18] J.-P. Brog, C.-L. Chanez, A. Crochet, K. M. Fromm: Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review. RSC Adv. 2013, 38, 16905.
[19] B. Fultz: Vibrational thermodynamics of materials. Prog. Mater. Sci. 2010, 55, 247.

naprężenia układu również były optymalizowane w odpowiedzi na określone dla układu, także w postaci tensora, przyłożone ciśnienie zewnętrzne. Połączenie tych dwóch dodatkowych elementów obliczeń umożliwia dokładne wyznaczenie zależności ΔG(p,T), co z kolei pozwala na wyznaczenie diagramu fazowego i określenie warunków stabilności termodynamicznej danych form krystalicznych.

Cel badawczy

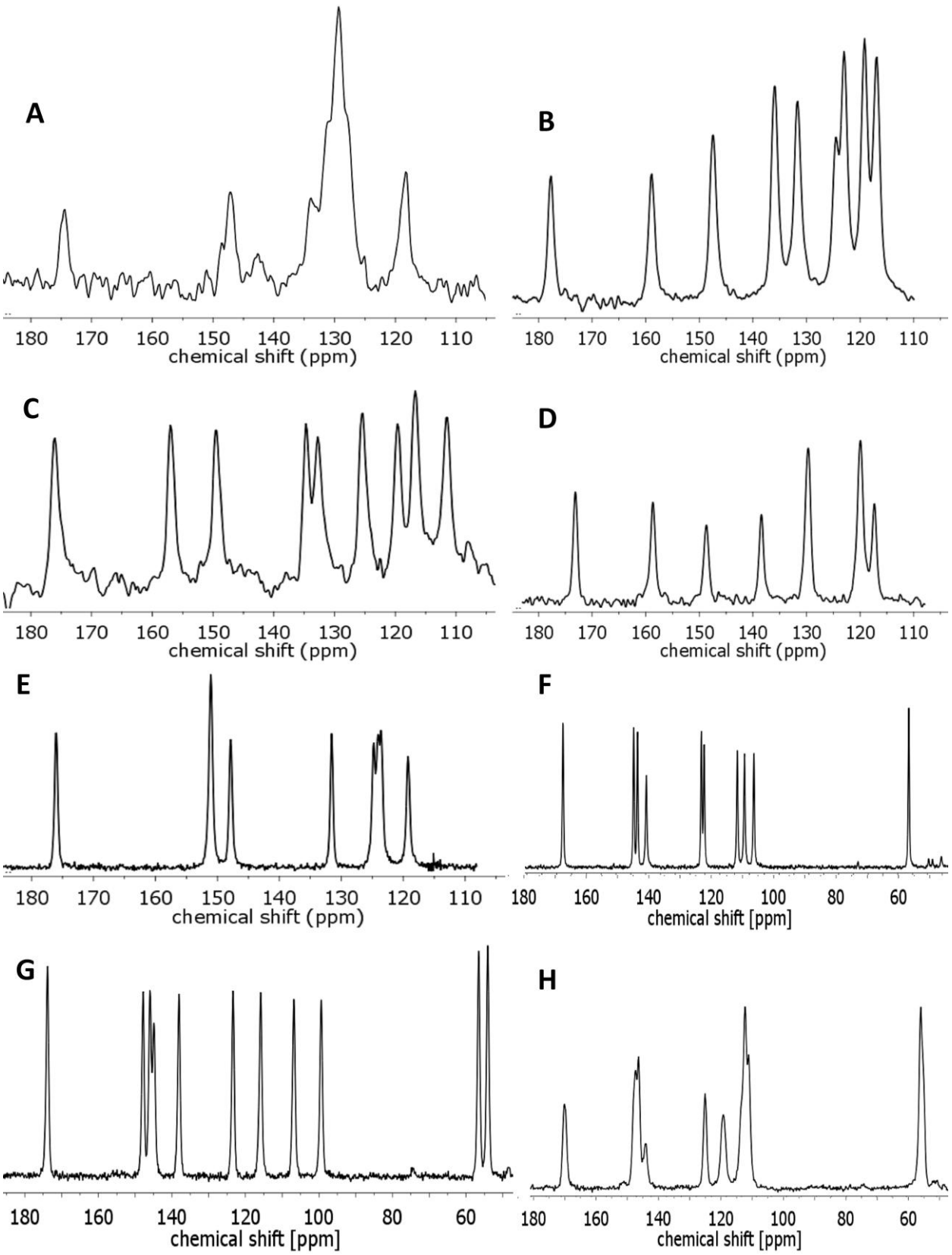
Celem badawczym przedstawionego cyklu habilitacyjnego była analiza możliwości wykorzystania metod obliczeniowych oraz spektroskopii ^{13}C NMR w fazie stałej w badaniach związków krystalicznych o aktywności biologicznej, a w szczególności do identyfikacji form polimorficznych (w tym form otrzymanych po raz pierwszy), określania ich struktury i właściwości (w tym stabilności termodynamicznej i parametrów NMR). Badania obejmowały zarówno substancje czyste, jak i produkty lecznicze oraz suplementy diety zawierające wspomniane substancje w swoim składzie.

Do cyklu habilitacyjnego włączono serię ośmiu pełnotekstowych artykułów (**H1** – **H8**), omówionych poniżej.

H8. Effects of structural differences on the NMR chemical shifts in cinnamic acid derivatives: Comparison of GIAO and GIPAW calculations. **Szeleszczuk, Ł.,** Pisklak, D. M.*, Zielińska-Pisklak, M. A., Wawer, I. Chemical Physics Letters, 2016, 653, 35-41. **IF=1,815. MNiSW=25**

Mimo, iż wspomniana we wstępie metoda GIPAW obliczeń parametrów NMR staje się coraz bardziej popularna, wciąż jeszcze w bardzo dużej ilości prac naukowych prezentowane są wyniki obliczeń metodą GIAO, nawet gdy analizowane substancje należą do krystalicznych ciał stałych. Wynika to z faktu, iż programy obliczeniowe umożliwiające obliczenia GIPAW są zdecydowania mniej rozpowszechnione w środowisku naukowym, w porównaniu do tradycyjnie i szeroko stosowanych pakietów np. Gaussian, w których zaimplementowana jest metoda GIAO. Dodatkowo, w niektórych przypadkach, trudnością nie do pokonania okazuje się być brak struktury krystalicznej badanego związku, która jest niezbędna do wykonania obliczeń GIPAW, w przeciwieństwie do metody GIAO, gdzie jest to warunek opcjonalny i wystarczy jedynie znajomość wzoru strukturalnego.

Celem pracy **H8** było porównanie dokładności obliczeń stałych ekranowania metodami GIPAW i GIAO dla ośmiu wybranych związków krystalicznych, pochodnych kwasu cynamonowego. W tym celu zarejestrowałem widma ^{13}C CP MAS NMR kwasów: cynamonowego, o-kumarowego, m-kumarowego, p-kumarowego, kawowego, ferulowego, synapinowego i 3,4-dimetoksycynamonowego oraz wykonałem obliczenia GIPAW i GIAO z wykorzystaniem w obu przypadkach tego samego funkcjonału korelacyjno-wymiennego PBE. (Rys. 1.).



Rys. 1. Widma ^{13}C CP MAS NMR kwasów: cynamonowego (A), o-kumarowego (B), m-kumarowego (C), p-kumarowego (D), kawowego (E), ferulowego (F), synapinowego (G) oraz 3,4-dimetoksycynamonowego (H).

Omawiane związki zostały wybrane z kilku względów. Po pierwsze występują one powszechnie w farmaceutycznych surowcach roślinnych, posiadają również dobrze udokumentowane, korzystne dla człowieka właściwości farmakologiczne ze względu na ich wysoki potencjał antyoksydacyjny. W momencie powstawania pracy widma ^{13}C ssNMR tych związków nie były uprzednio opublikowane, zatem omawiana praca miała stanowić również bazę widm ważnych farmaceutycznie związków. Ponadto analizie poddane zostały związki, dla których dostępne były struktury krystaliczne, co umożliwiło obliczenia GIPAW. Dodatkowo, ze względu na obecność grupy hydroksylowych i karboksylowych, wspomniane związki tworzą w ciele stałym silne oddziaływania międzycząsteczkowe (głównie wiązania wodorowe), których możliwość uwzględnienia w obliczeniach również była przedmiotem badania.

W pracy zastosowałem dwie metody optymalizacji geometrii. W pierwszej z nich („only H") optymalizowałem położenia jedynie atomów wodoru, których położenie uzyskane na drodze pomiarów krystalograficznych jest zazwyczaj obarczone największą niedokładnością ze względu na ich niewielką masę i dynamiczny charakter tych atomów. Druga metoda („full") polegała na optymalizacji położeń wszystkich atomów, z zachowaniem w przypadku obliczeń GIPAW parametrów komórki elementarnej (przynależności do grup przestrzennych i wynikających z niej elementów symetrii, wartości kątów i długości krawędzi komórki elementarnej).

Mimo, iż dokładność wszystkich zastosowanych metod („full" GIAO i GIPAW; „only H" GIAO i GIPAW) okazała się bardzo wysoka, biorąc pod uwagę współczynnik korelacji R^2 i różnice (Δ) między wyznaczonymi teoretycznie i eksperymentalnie zmierzonymi wartościami przesunięć chemicznych ^{13}C, to jednak metoda GIPAW okazała się bardziej dokładna dla wszystkich ośmiu badanych związków. Wynika to z faktu, iż jak opisano we wstępie, GIPAW umożliwia uwzględnienie oddziaływań międzycząsteczkowych, które mają istotny wpływ na strukturę cząsteczki a przez to jej parametry NMR. Dodatkowo wykazałem, iż optymalizacja „only H" daje lepsze rezultaty niż „full", gdyż udokładniane są położenia atomów wodoru, które wstępnie obarczane są największym błędem, zaś zachowane zostają dobrze określone położenia innych atomów. Stanowi to zatem najbardziej korzystne połączenie danych uzyskanych z metod eksperymentalnych (krystalograficznych) i obliczeniowych (optymalizacja geometrii) pod względem ich wykorzystania do interpretacji wyników eksperymentalnych. W metodzie optymalizacji "full" uzyskałem struktury o niższej energii, jednak odpowiadały one bardziej hipotetycznym strukturom właściwym dla

temperatury 0 K, zaś zarówno pomiary krystalograficzne służące do otrzymania struktur, jak i wykonane przeze mnie pomiary ssNMR przeprowadzone zostały w warunkach normalnych.

Na podstawie omówionych badań można wywnioskować, iż, jeśli jest to tylko możliwe, przy obliczaniu parametrów NMR metodami opartymi na DFT, dla związków krystalicznych zdecydowanie należy rozważyć zastosowanie metody GIPAW jako bardziej dokładnej, warto również testować różne warianty optymalizacji geometrii w celu otrzymania jak największej dokładności wyników.

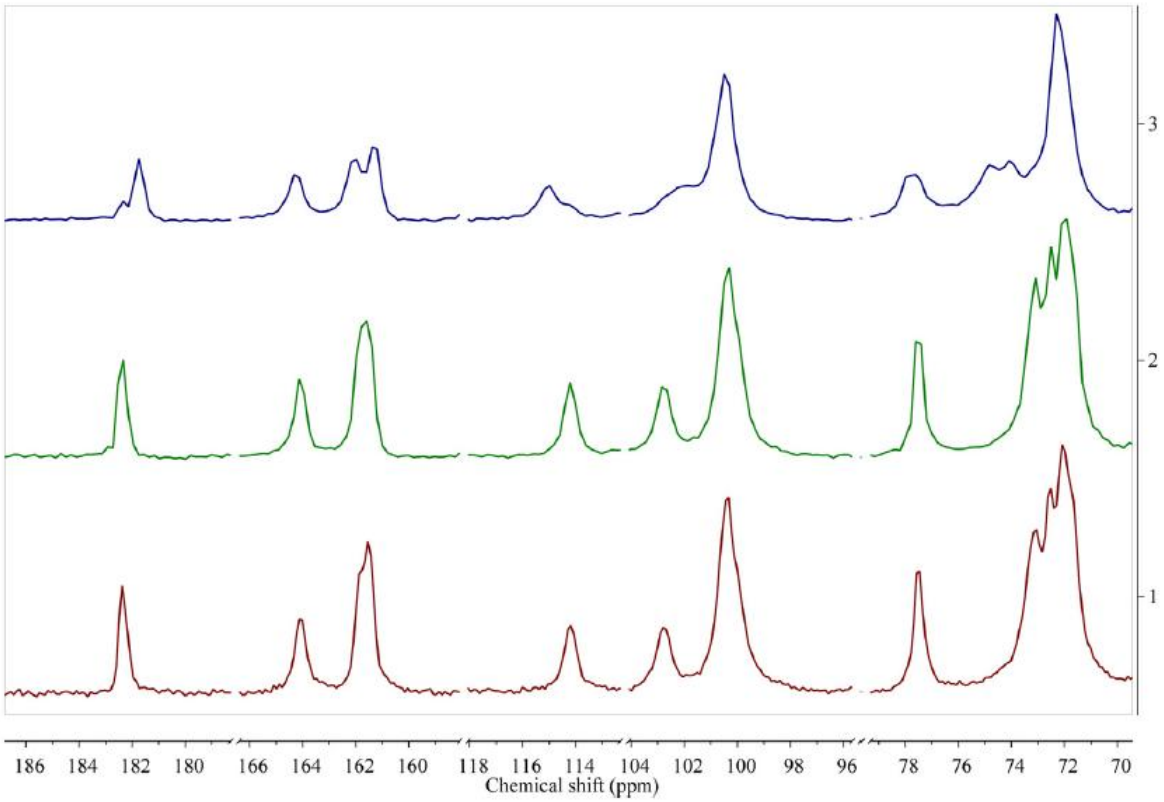
H7. Spectroscopic and structural studies of the diosmin monohydrate and anhydrous diosmin. **Szeleszczuk, Ł.***, Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M., Wawer, I. International Journal of Pharmaceutics, 2017, 529, 193-199. **IF=3,649. MNiSW=40**

Diosmina (7-ramnoglukozyd 3',5,7-trihydroksy-4'-metoksyflawonu) jest flawonoidem występującym naturalnie w owocach cytrusowych i roślinach z rodziny *Rutaceae*, a obecnie otrzymywanym głównie syntetycznie. Związek ten jest wykorzystywany w lecznictwie głównie dzięki swemu korzystnemu działaniu na układ krwionośny: zwiększa on tonus żylny, działa ochronnie na naczynia krwionośne, poprawia przepływ limfatyczny, zmniejsza nadmierną lepkość krwi, działa także przeciwkrwotocznie i przeciwobrzękowo przez przywracanie odpowiedniej przepuszczalności naczyniom włosowatym. Głównym problemem przy stosowaniu diosminy jako leku, jest jej bardzo słaba rozpuszczalność w większości rozpuszczalników, w tym w wodzie oraz wodnych roztworach kwasów (środowisko soku żołądkowego). Z tego względu stosuje się różne procesy technologiczne (m. in. mikronizację) mające zwiększyć rozpuszczalność, a przez to biodostępność, tego flawonoidu.

Mimo, iż zarówno w Farmakopei Polskiej, jak i Farmakopei Europejskiej można odnaleźć jedynie monografie diosminy (domyślnie bezwodnej), dla związku tego ustalono względnie duży zakres zawartości substancji suchej w próbce, tj. od 90% do 102%. Szczególnie wartość dolnej granicy (90%) oznaczać może, iż diosmina występuje powszechnie w formie hydratu, chociaż we wszystkich opublikowanych do tej pory pracach naukowych nie podano żadnych informacji na temat polimorfizmu ani solwatomorfizmu tego związku.

W ramach pracy **H7** skupiłem się na opisaniu warunków w jakich dochodzi do odwodnienia diosminy oraz analizie strukturalnej otrzymanych krystalicznych produktów tego procesu. Wykazałem, iż diosmina spełniająca standardy farmakopealne występuje w

warunkach normalnych jako monohydrat (DSNM). Ogrzewanie DSNM w temp. 110 ^{o}C skutkuje otrzymaniem formy pozbawionej wody zaadsorbowanej powierzchniowo (DSNM*), która w warunkach normalnych przekształca się w DSNM, zaś ogrzewając DSNM w temp. 140 ^{o}C otrzymałem formę bezwodną, DSNA, która również ulega przekształceniu w DSNM w ciągu 72 h po zaprzestaniu ogrzewania. Ze względu na to, iż dostępne były struktury krystaliczne zarówno DSNM, jak i DSNA, mogłem wykonać obliczenia GIPAW parametrów NMR dla obydwu form diosminy, co pozwoliło mi zinterpretować zmiany w wartościach przesunięć chemicznych w widmach ^{13}C ssNMR (Rys. 2.) w oparciu o różnice strukturalne między tymi formami.



Rys. 2. Widma ^{13}C CP MAS NMR DSNA (3), DSNM* (2) i DSNM (1); porównanie wybranych zakresów.

Dodatkowo wykonałem również obliczenia wartości liczb falowych i intensywności pasm w zakresie promieniowania IR, co ułatwiło mi interpretację porównawczą zarejestrowanych przeze mnie widm FT-IR obydwu związków. Dodatkowo dla badanych form diosminy wykonałem analizę krzywych DSC i dyfraktogramów PXRD.

Dla wszystkich trzech form diosminy wykonałem również analizę kinetyki polaryzacji skrośnej, która wykazała, iż omawiane formy różnią się między sobą m.in. wartościami stałej

$T_{1\rho}$ która rośnie wraz ze spadkiem zawartości wody w próbce (w kolejności DSNM < DSNM* < DSNA).

Po wykonaniu serii badań fizykochemicznych dla czystych form diosminy przeprowadziłem analizę wybranych preparatów leczniczych (leków i suplementów diety) zawierających w swoim składzie diosminę. Analiza ta wykazała, iż we wszystkich badanych produktach flawonoid ten występował w postaci monohydratu (DSNM).

Naturalna kontynuacja tej pracy polega na porównaniu biodostępności diosminy bezwodnej (DSNA) i jednowodnej (DSNM), co jest tematem realizowanego obecnie grantu studenckiego, którego jestem opiekunem naukowym (grant FW28/NM2/17).

H6. The potential for the indirect crystal structure verification of methyl glycosides based on acetates' parent structures: GIPAW and solid-state NMR approaches. **Szeleszczuk, Ł.,** Gubica, T.*, Zimniak, A., Pisklak, D. M., Dąbrowska, K., Cyrański, M. K., Kańska, M., Chemical Physics Letters, 2017, 686, 7-11. **IF=1,815. MNiSW=25**

Do wykonania badań będących podstawą omawianej pracy przekonała mnie dyskusja z jej drugim autorem (dr Tomaszem Gubicą) na temat trudności w otrzymywaniu odpowiednich do badań SCXRD kryształów glikozydów w porównaniu do ich pochodnych, w których grupy hydroksylowe cukrów zostały zestryfikowane grupami acetylowymi. Powszechnym zjawiskiem jest względna łatwość z jaką można otrzymać dobrej jakości kryształy acetylowych pochodnych w porównaniu do trudno krystalizujących glikozydów. Zaciekawiło mnie, czy do predykcji struktury krystalicznej glikozydów można wykorzystać struktury krystaliczne ich acetylowych pochodnych, które poddane "deacetylacji *in silico*" a następnie pełnej optymalizacji geometrii (z uwzględnieniem parametrów komórki elementarnej) przekształciłyby się w struktury trudno krystalizujących niepodstawionych glikozydów. Wspomniana metoda wykorzystywałaby początkową orientację atomów tworzących pierścień piranozowy, wspólny dla glikozydów i ich acetylowych pochodnych.

Aby potwierdzić tę hipotezę wykorzystałem otrzymane przez współautorów w sposób eksperymentalny struktury krystaliczne α-D-glukopiranozydu metylu, (Me-α-Glc), β-D-galaktopiranozydu metylu (Me-β-Gal) oraz α-D-mannopiranozydu metylu (Me-α-Man), a także ich 2,3,4,6-tetra-O-acetylowych pochodnych, dla których wykonałem "deacetylację *in silico*", zastępując grupy acetylowe grupami hydroksylowymi. Ze względu na fakt, iż struktury wszystkich sześciu badanych związków były znane, łatwo było ocenić, czy struktura otrzymana w wyniku optymalizacji geometrii była poprawna. Głównym celem było jednak

stworzenie metody, która umożliwiłaby praktyczne wykorzystanie tego typu obliczeń do uzyskania struktury związków, dla których do tej pory nie udało się uzyskać struktury z powodu trudności eksperymentalnych. Potrzebna była zatem metoda walidacji opracowywanej procedury. Do tego celu wybrałem analizę ^{13}C ssNMR w połączeniu z obliczeniami GIPAW stałych ekranowania NMR. Umotywowane było to uniwersalnością analizy ssNMR, która umożliwia wykonanie pomiarów również dla próbek proszkowych, a także dużą zależnością przesunięcia chemicznego w widmie NMR od nawet niewielkich zmian w strukturze związku. Dla każdej z otrzymanych struktur wykonałem obliczenia GIPAW stałych ekranowania NMR atomów węgla, a następnie stałe te porównywałem do zmierzonych eksperymentalnie przesunięć chemicznych. Okazało się, iż w dwóch przypadkach (Me-α-Glc i Me-β-Gal) otrzymałem bardzo wysokie współczynniki korelacji (odpowiednio 0,995 i 0,998), jednak w jednym przypadku (Me-α-Man) współczynnik ten był zdecydowanie niższy (0,937). Wynikało to z dużej różnicy między obliczonymi teoretycznie i wyznaczonymi eksperymentalnie wartościami przesunięć chemicznych dla węgli C4 i C6. Analiza ^{13}C ssNMR pozwoliła zatem nie tylko "zidentyfikować problem" (błędnie wyznaczona struktura), ale również jego źródło, tj. złą orientację grupy hydroksymetylowej, w skład której wchodził węgiel C6.

Ze względu na strukturę grupy hydroksymetylowej możliwe były trzy miejsca podstawienia atomu wodoru grupą hydroksylową. Druga próba zakończyła się otrzymaniem jeszcze mniejszego współczynnika korelacji (0,886) jednak trzecia próba okazała się skuteczna (R^2 = 0,998). Otrzymana finalnie struktura charakteryzowała się zarówno najwyższym współczynnikiem korelacji (R^2) jak i najniższą energią. Jej geometria odpowiadała również strukturze eksperymentalnej, co potwierdziły obliczone przeze mnie wartości RMSD.

Wnioskiem płynącym z tej pracy było to, iż struktury acetylowych pochodnych trudno krystalizujących związków można wykorzystać do predykcji struktury krystalicznej aktywnych biologicznie glikozydów. Ponadto metoda ^{13}C ssNMR może służyć zarówno jako walidacja poprawności otrzymanych struktur, jak i wskazówka co do ich modyfikacji ze wskazaniem fragmentu cząsteczki, który powinien zostać inaczej zorientowany przestrzennie.

H5. Comparison of the analytical methods (solid state NMR, FT-IR, PXRD) in the analysis of the solid drug forms with low concentration of an active ingredient - 17-β-estradiol case. **Szeleszczuk, Ł.,** Jurczak, E., Zielińska-Pisklak, M.*, Harwacki, J., Pisklak, D. M., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2018, 149, 160-165. **IF=3,255. MNiSW=35**

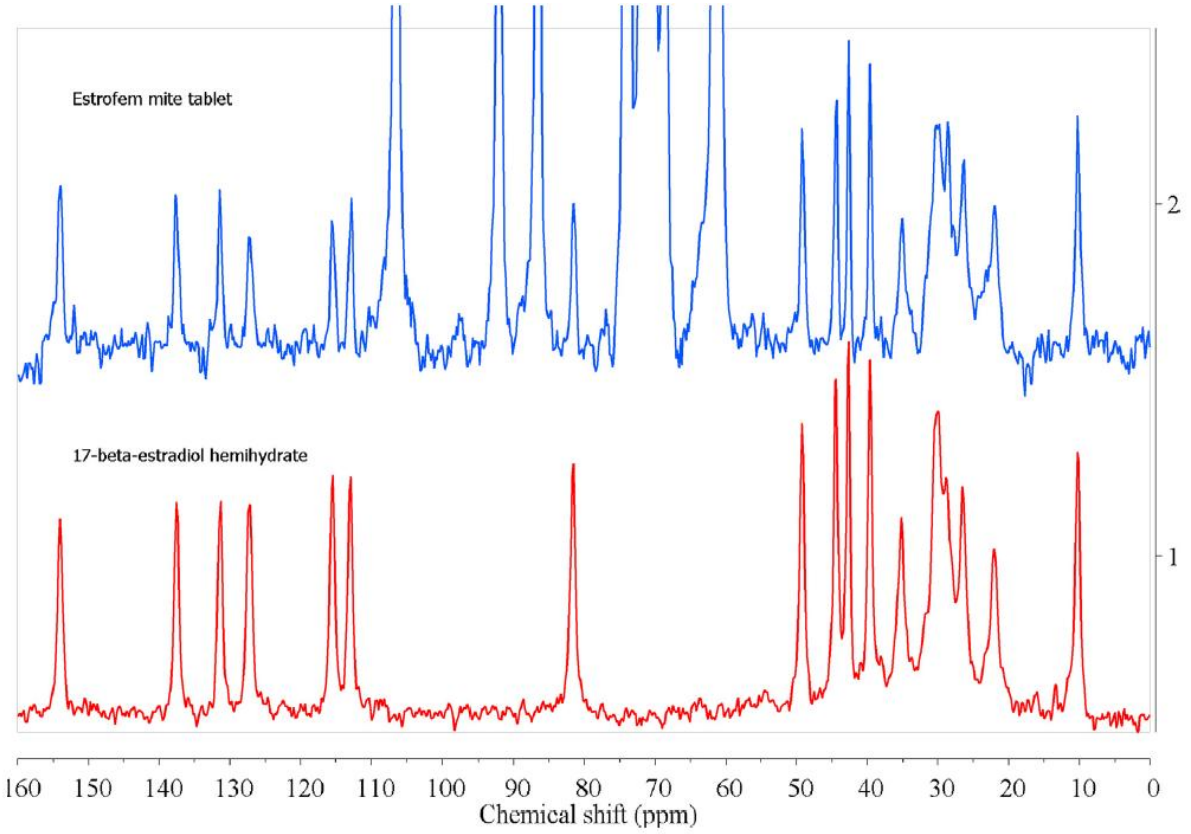
Ze względu na różnice we właściwościach farmakokinetycznych i stabilności pomiędzy formami polimorficznymi substancji leczniczych szczególnie cenne są metody analityczne, które pozwalają w sposób niebudzący wątpliwości określić formę polimorficzną leku w komercyjnie dostępnej postaci np. tabletce. Analiza taka jest szczególnie trudna, gdy zawartość substancji leczniczej w tabletce jest niewielka, jak ma to miejsce np. w przypadku leków hormonalnych.

Przykładem takiego leku jest Estrofem mite - lek dostępny i refundowany m.in. w Polsce - stosowany powszechnie m. in. w hormonalnej terapii zastępczej i antykoncepcji. Wspomniany produkt leczniczy zawiera w swoim składzie jako substancję czynną 17-β-estradiol w dawce 1 mg, co odpowiada jedynie 1,4% masy tabletki. Z tego względu analiza tego preparatu, ze szczególnym uwzględnieniem formy krystalicznej substancji czynnej w nim zawartej, była wyzwaniem.

Aby osiągnąć postawiony cel zarejestrowano widma FT-IR oraz dyfraktogramy PXRD dla substancji czystej (17-β-estradiol w farmakopealnej postaci hemihydratu) oraz produktu leczniczego Estofem mite. Niestety porównując wyniki analiz nie byłem w stanie jednoznacznie potwierdzić formy polimorficznej w jakiej 17-β-estradiol występuje w tabletce. W przypadku widm FT-IR w widmie tabletki dominowały pasma i sygnały pochodzące od substancji pomocniczych, m. in. monohydratu α-laktozy, hydroksypropylometylocelulozy i skrobi. W dyfraktogramie PXRD, pomimo usunięcia tła pochodzącego od amorficznych substancji pomocniczych, dominowały piki od krystalicznej α-laktozy. Co prawda byłem w stanie zidentyfikować również dużo mniej intensywne piki pochodzące od hemihydratu 17-β-estradiolu, jednak nie udało mi się potwierdzić obecności wszystkich pików pochodzących od tej substancji, gdyż części z nich brakowało, a część całkowicie nakładała się z dużo bardziej intensywnymi pikami pochodzącymi od krystalicznej laktozy. Wydłużenie eksperymentu również nie prowadziło do poprawy jakości wyników, gdyż intensywność sygnałów pochodzących od substancji pomocniczych i substancji czynnej rosły w równym stopniu.

Dopiero zastosowanie metody ^{13}C CP MAS NMR pozwoliło w sposób jednoznacznych potwierdzić formę krystaliczną w jakiej 17-β-estradiol występował w badanej tabletce. Co prawda w zarejestrowanym w sposób "standardowy" widmie tabletki dominowały sygnały pochodzące od substancji pomocniczych, jednak poprzez umiejętne zastosowanie techniki "discriminative CP inversion recovery", której koncepcji zastosowania w analizie stałych form leku byłem współautorem (**A5**), mogłem zaobserwować w widmie NMR wszystkie sygnały pochodzące od hemihydratu 17-β-estradiolu. W porównaniu do

widma czystej substancji wszystkie sygnały charakteryzowało to samo przesunięcie chemiczne oraz względne intensywności (Rys. 3.).



Rys. 3. Widma ^{13}C CP MAS NMR leku Estrofem mite (2) i hemihydratu 17-β-estradiolu (1).

W pracy tej potwierdziłem wielki potencjał analizy ^{13}C CP MAS NMR w badaniu stałych form leków, ze szczególnym uwzględnieniem formy krystalicznej w jakiej występuje substancja czynna. Kontynuacją tej pracy było zgłoszenie patentowe, **C1**, w którym opisałem sposób otrzymywania i wyniki badań nad otrzymaną przeze mnie nową formą krystaliczną 17-β-estradiolu.

H4. Comment on "Trimorphs of a pharmaceutical cocrystal involving two active pharmaceutical ingredients: potential relevance to combination" by S. Aitipamula et al., CrystEngComm, 2009, 11, 1823. **Szeleszczuk, Ł.*,** Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M., CrystEngComm, 2018, 20, 370-372. **IF=3,474. MNiSW=35**

Metody obliczeniowe, podobnie jak wszystkie inne metody naukowe, mogą w wyniku błędów popełnionych na pewnym etapie badań doprowadzić niezamierzenie do fałszywych wniosków, co wykazałem wykonując obliczenia które stały się podstawą publikacji **H4**.

W pracy tej za cel wziąłem znalezienie odpowiedzi na pytanie dlaczego wyniki badań teoretycznych opisanych w pracy "Trimorphs of a pharmaceutical cocrystal involving two active pharmaceutical ingredients: potential relevance to combination" autorstwa S. Aitipamula i wsp. są sprzeczne z wynikami badań eksperymentalnych tych samych autorów.

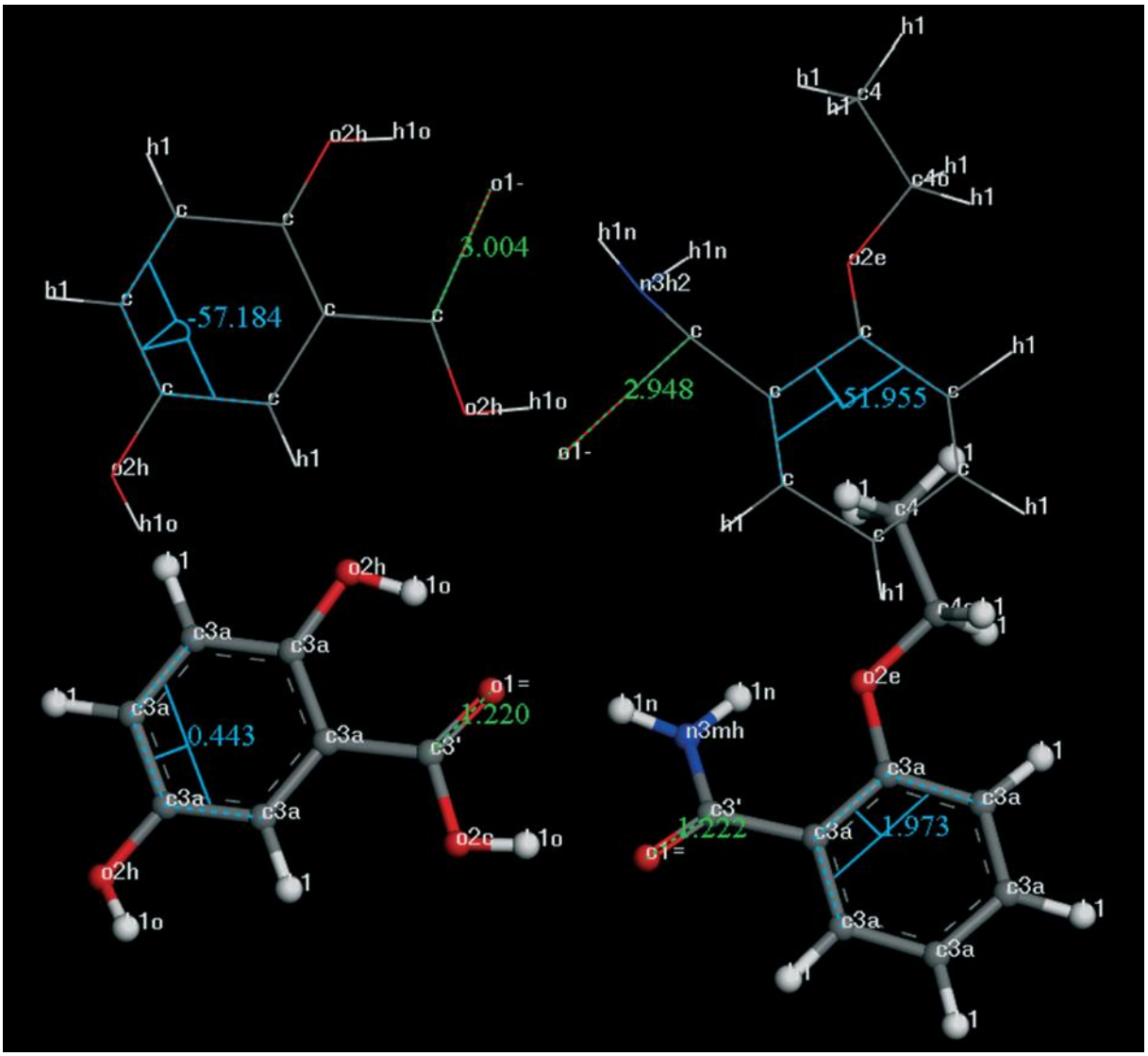
We wspomnianej pracy autorzy otrzymali trzy odmiany polimorficzne kokryształów o właściwościach farmakologicznych, dla których wykonali szereg badań fizykochemicznych, głównie w celu porównania ich stabilności. O znaczeniu tej publikacji świadczy fakt, iż w momencie powstawania pracy **H4** jej liczba cytowań przekraczała 70. W pracy tej nierozwiązany został jednak jeden bardzo istotny problem, wyniki obliczeń teoretycznych postulowały inną względną trwałość polimorfów (biorąc pod uwagę wartości energii) niż wyniki badań eksperymentalnych.

Dużą zaletą badań obliczeniowych jest fakt, iż pod warunkiem ich odpowiedniego opisania są one w pełni odtwarzalne. Postanowiłem zatem powtórzyć dokładnie obliczenia wykonane przez S. Aitipamula i wsp.; ku mojemu zdziwieniu otrzymałem zupełnie inne wartości energii dla poszczególnych odmian polimorficznych. Było to dla mnie zaskakujące, gdyż w moich badaniach wykorzystałem te same struktury krystaliczne (dokładnie te same pliki), a także tę samą wersję programu Forcite oraz to samo pole siłowe, gdyż obliczenia były wykonane na poziomie mechaniki molekularnej. Dopiero po pewnym czasie zdałem sobie sprawę, gdzie tkwił błąd Autorów (S. Aitipamula i wsp.). Wspomniani Autorzy wykonując obliczenia nieprawidłowo przypisali typy atomów. A precyzyjniej, nie zadbali aby krotność wiązań w strukturach była odpowiednia, gdyż typy atomów w programie Forcite przypisywane mogą być automatycznie na podstawie liczby i krotności wiązań kowalencyjnych jakie dany atom tworzy z innymi atomami. Błąd ten został powtórzony dla wszystkich badanych odmian polimorficznych, nie był zatem błędem przypadkowym lecz systematycznym. Gdy ponownie wykonałem obliczenia, tym razem celowo nie poprawiając typów atomów, otrzymałem wyniki identyczne jak S. Aitipamula i współpracownicy.

Błędy w obliczeniach wykonanych przez S. Aitipamula i wsp. mogły wynikać z faktu, iż w zdeponowanej przez nich strukturze nie opisali oni krotności wiązań, co przy automatycznym wykorzystaniu programu Forcite doprowadziło do błędnych wyników. Jednak o ile otrzymane wartości energii ciężko jest ocenić pod kątem ich poprawności, szczególnie w metodach mechaniki molekularnej, to już otrzymane zoptymalizowane struktury dość łatwo jest zweryfikować, a zatem powinno się je każdorazowo oceniać pod kątem ich poprawności. Być może błąd ten wynikał również z faktu, iż Autorzy zdecydowali się wykorzystać metody mechaniki molekularnej, w której podstawą do otrzymania dobrych

wyników jest prawidłowe przypisanie typów atomów, zgodnie z zastosowanym polem siłowym. W przypadku obliczeń z wykorzystaniem metod chemii kwantowej problem ten nie istnieje, gdyż określenie typów atomów nie jest do niczego potrzebne ani wymagane przez metodę.

O poprawności otrzymanych przeze mnie wyników można się łatwo przekonać porównując chociażby wartości kątów torsyjnych w pierścieniach aromatycznych czy długości wiązań węgiel-tlen karbonylowy w grupie karboksylowej (Rys. 4.). Ponadto, co bardzo istotne, otrzymane przeze mnie wyniki były zgodne z wynikami innych badań eksperymentalnych (między innymi DSC) wykonanymi przez S. Aitipamula i wsp. (2009).



Rys. 4. Porównanie prawidłowo (kule i walce) oraz nieprawidłowo (kreski) zoptymalizowanych struktur badanych kokryształów.

Opublikowana praca prezentująca oryginalne wyniki wykonanych przeze mnie obliczeń i ich dyskusję (**H4**) została niezwłocznie skomentowana przez S. Aitipamula i wsp. Wspomniani Autorzy piszą w liście komentującym pracę **H4**: "*...In conclusion, we thank Szeleszczuk et al. for their critical analysis of our computational data and pointing out the inadvertent error that led us to report the incorrect lattice energy values....*". Odpowiedź ta szczerze mnie ucieszyła, gdyż moim celem nie było nigdy podważanie wyników bardzo cennej pracy S. Aitipamula i wsp. (biorąc pod uwagę chociażby liczbę cytowań tej pracy), a jedynie wskazanie Autorom i innym osobom planującym wykonywać podobne obliczenia źródła potencjalnych nieumyślnych zafałszowań wyników, które można w sposób łatwy skorygować mając o nich świadomość.

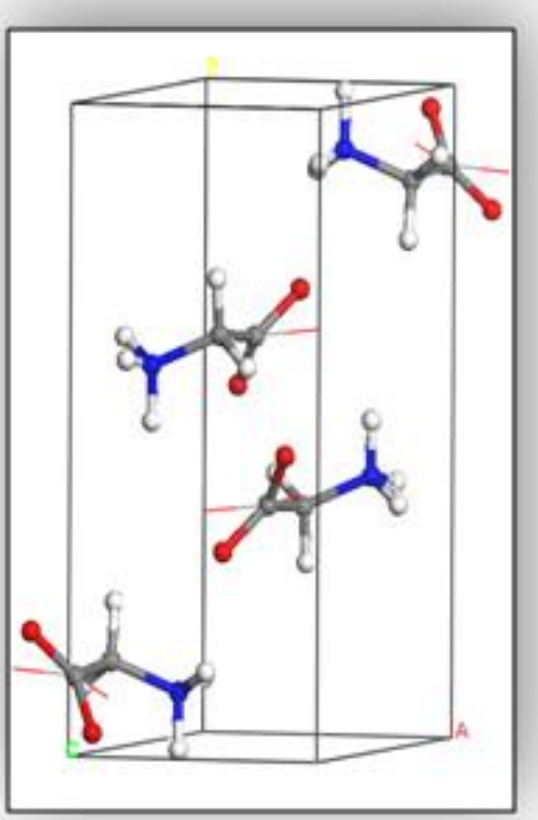
H3. Does the choice of the crystal structure influence the results of the periodic DFT calculations? A case of glycine alpha polymorph GIPAW NMR parameters computations. **Szeleszczuk, Ł.***, Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M., Journal of Computational Chemistry, 2018, doi: 10.1002/jcc.25161. **IF=3,229. MNiSW=35**

Jak wykazałem w pozostałych pracach cyklu habilitacyjnego (**H8, H7, H6, H4, H3, H2**) wykorzystanie obliczeń z użyciem struktur krystalicznych związków o aktywności biologicznej może być bardzo użyteczne m.in. w określaniu względnej stabilności odmian polimorficznych, zmian strukturalnych zachodzących podczas procesu dehydratacji, czy w interpretacji wyników eksperymentalnych, takich jak widma IR czy ssNMR. Dodatkowo uzasadnia to zatem badania strukturalne, w szczególności krystalograficzne, wykonywane przez wielu naukowców których jednym z efektów są deponowane w bazach struktury związków krystalicznych. Struktury te mogą być następnie pobrane z bazy przez innych badaczy i wykorzystane do wykonania omawianych przeze mnie obliczeń.

Jednak już na tym, wstępnym etapie jakim jest wybór struktury krystalicznej pojawia się pierwszy, istotny problem. Często zdarza się, iż zdeponowana w bazie struktura interesującego nas związku została otrzymana jako efekt pomiaru krystalograficznego przeprowadzonego w innych niż normalne warunki otoczenia (ciśnienie, temperatura). Wyniki obliczeń, z drugiej strony, często mają posłużyć do interpretacji wyników eksperymentalnych wykonanych w warunkach normalnych. Pojawia się zatem szereg pytań, wśród których za najważniejsze uznałem pytanie sformułowane w tytule pracy **H3**: Czy wybór struktury krystalicznej danego związku ma wpływ na wyniki obliczeń dla układów periodycznych?

Praca **H3** miała, w zamyśle, posłużyć jako obraz tego jak wybór struktury krystalicznej danej odmiany polimorficznej związku organicznego wpłynie na wyniki obliczeń. Aby tego dokonać wybrałem jako obiekt badawczy α glicynę. Związek ten, chociaż stosunkowo prosty w budowie, charakteryzuje się ciekawymi aspektami strukturalnymi. Glicyna występuje w kilku odmianach polimorficznych, których względna stabilność zależy istotnie od warunków otoczenia. Dodatkowo aminokwas ten stanowi dobry układ modelowy ze względu na obecność najważniejszych atomów biogennych, obecność atomów węgla o różnej hybrydyzacji oraz występowanie silnych oddziaływań międzycząsteczkowych w ciele stałym. Glicyna stanowi również popularny i wygodny wzorzec w pomiarach ^{13}C, ^{14}N, ^{15}N, ^{1}H i ^{17}O NMR w ciele stałym. To dodatkowo motywuje wykonywanie obliczeń dla tego związku, gdyż wykorzystując obliczone wartości izotropowych stałych ekranowania dla atomów glicyny i znając ich eksperymentalne wartości przesunięć chemicznych możemy wyznaczyć teoretycznie wartości przesunięć chemicznych dla innych związków, dla których wykonaliśmy obliczenia GIPAW.

W chwili powstawania pracy **H3** w bazie CCDC znajdowały się 34 pliki prezentujące strukturę krystaliczną odmiany polimorficznej α glicyny. Struktury te różniły się znacznie warunkami (p, T) w jakich zostały otrzymane oraz m.in. krystalograficznym wskaźnikiem rozbieżności (R). Dla wszystkich struktur wykonałem obliczenia optymalizacji geometrii z zastosowaniem różnych sposobów przygotowania struktury ("single point" - bez optymalizacji geometrii, "only H" - optymalizacja jedynie położeń atomów wodoru, "full" - optymalizacja położeń wszystkich atomów oraz "full+cell" - optymalizacja położeń wszystkich atomów i parametrów komórki elementarnej). Wykonanie tych 136 obliczeń GIPAW (34 x 4), a następnie wzajemne porównanie otrzymanych wyników ze sobą oraz z wartościami wyznaczonymi eksperymentalnie pozwoliło mi na wyciągnięcie szeregu ciekawych wniosków, opisanych szczegółowo w publikacji.



Rys. 5. Nałożenie struktur obrazujących dwa równowartościowe minima na hiperpowierzchni energii potencjalnej odmiany polimorficznej α glicyny. Pomimo zupełnie innej sieci wiązań wodorowych, ze względu na odmienną orientację atomów tlenu, obie struktury posiadają tą samą energię potencjalną.

Jak można było przypuszczać, nie udało się otrzymać prostej odpowiedzi na pytanie postawione przeze mnie w tytule pracy. Chociaż dla większości struktur otrzymałem podobne wyniki obliczeń to jednak w pewnych przypadkach otrzymane wartości znacznie różniły się między sobą (Rys. 5.), głównie w zależności od wartości R dla wybranej struktury. Potwierdza to konieczność uzyskiwana struktur o wysokiej jakości i motywuje do poprawy struktur uprzednio opublikowanych. Dodatkowo wykazałem, iż najbardziej zbliżone do eksperymentalnych wyniki obliczeń uzyskuje się w wyniku optymalizacji położeń jedynie atomów wodoru („Only H"). Uzasadnia to celowość prowadzenia tego rodzaju optymalizacji przed wykonaniem obliczeń tensora ekranowania chemicznego NMR.

H2. Can we predict the structure and stability of molecular crystals under increased pressure? First-principles study of glycine phase transitions. **Szeleszczuk, Ł.***, Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M., Journal of Computational Chemistry, 2018, doi: 10.1002/jcc.25198. **IF=3,229. MNiSW=35**

Motywacją do wykonania badań opisanych w pracy **H2** była dla mnie ciekawość naukowa: czy wykorzystując obliczenia DFT dla układów periodycznych uda mi się obliczyć warunki w jakich dochodzić powinno do transformacji polimorficznej związku organicznego a także przewidzieć dokładnie zmiany strukturalne zachodzące pod wpływem przyłożonego zewnętrznego ciśnienia?

Jak opisano w pracy **H2** znanych jest klika odmian polimorficznych glicyny. Jedną z ostatnio odkrytych jest forma δ, którą otrzymano poprzez kompresję najbardziej stabilnej w warunkach normalnych formy γ. W bazie CCDC zdeponowano kilkanaście struktur krystalicznych δ glicyny, uzyskanych w różnych warunkach eksperymentalnych (stała temperatura, zmienne ciśnienie). Ich wspólną cechą była monotoniczność zmian parametrów komórki elementarnej w zależności od ciśnienia. Co ważne, wszystkie wspomniane struktury uzyskano na podstawie pomiarów wykonanych dla próbek proszkowych, a następnie dopasowania zaproponowanego modelu struktury w toku iteracji porównujących symulowany i eksperymentalny dyfraktogram PXRD dla kolejno zaproponowanych struktur (metoda dopasowania Rietvielda).

Przejście polimorficzne odmiany γ w δ przy rosnącej wartości przyłożonego zewnętrznego ciśnienia nie jest ostre i zachodzi w szerokim zakresie ciśnień. W zależności od źródła literaturowego różnie określane jest ciśnienie, dla którego obie formy pozostają w równowadze termodynamicznej przy normalnej temperaturze. Biorąc jednak pod uwagę zmiany w intensywności refleksów charakterystycznych dla obu form obserwowanych w dyfraktogramach PXRD mieszanin odmian polimorficznych glicyny, większość autorów prac opisujących badania nad δ glicyną określa tę wartość na ok. 3 GPa. Ciśnienie tego rzędu nie jest niespotykane w praktyce farmaceutycznej, gdyż np. przy kompresji granulatu do końcowej postaci leku np. tabletki stosuje się ciśnienia o podobnej wartości. Stąd też w literaturze naukowej istnieje duża liczba doniesień na temat przejść polimorficznych leków podczas procesu formulacji na skutek działania nacisku podczas procesu tabletkowania.

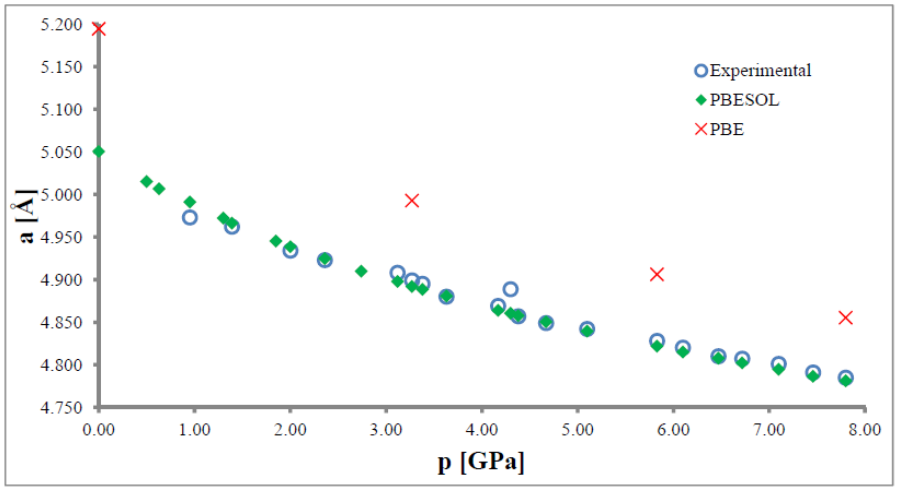
Celem pracy **H2** był zatem wstęp do opracowania metody obliczeniowej, która pozwoli m. in. na określenie zakresu warunków zewnętrznych jakim można w sposób

bezpieczny poddawać krystaliczne substancje lecznicze, aby nie spowodować polimorficznego przejścia fazowego. Wykorzystanie w tym celu glicyny, a w szczególności jej odmian polimorficznych γ i δ jako układów modelowych motywowane było podobnymi względami jak w przypadku pracy **H3**, a dodatkowo dla tego procesu dysponowałem szeregiem struktur krystalicznych obydwu form uzyskanych przy różnym ciśnieniu co ułatwiało walidację zastosowanej przeze mnie metody.

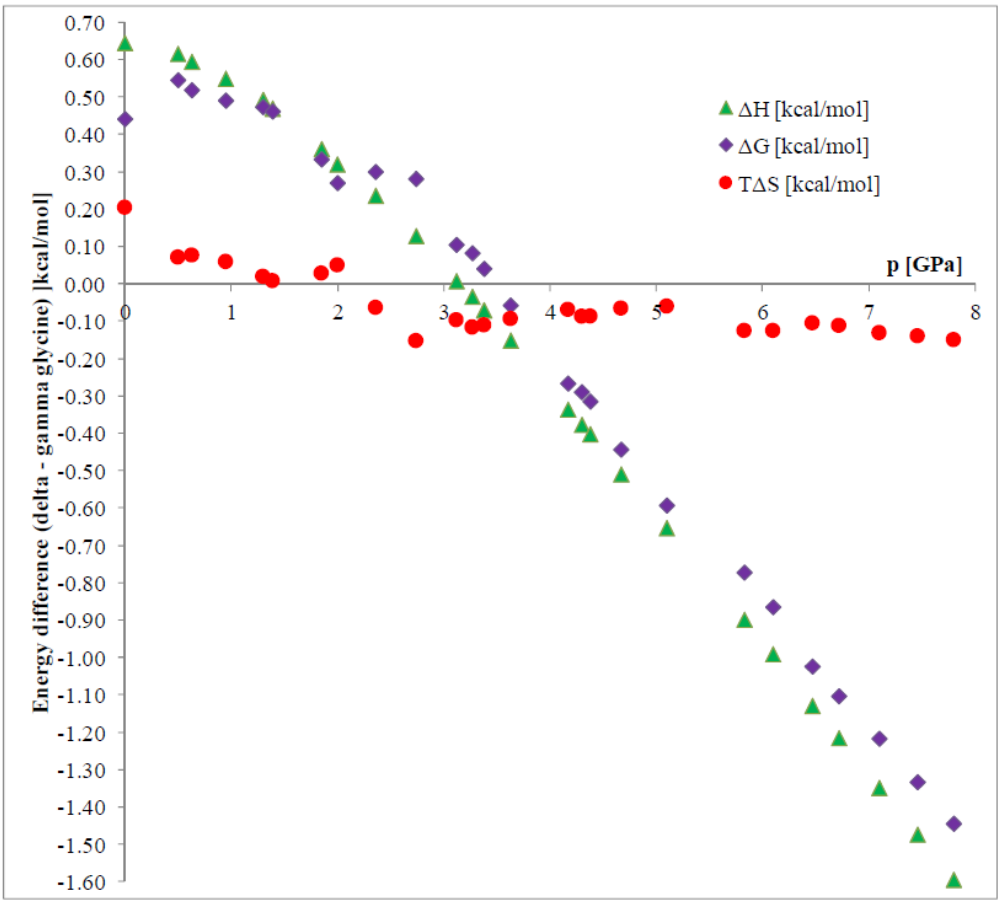
Początkowe obliczenia które wykonałem w ramach pracy **H2** polegały na optymalizacji metody, a w szczególności na wyborze funkcjonału. W tym celu wykonałem serię obliczeń z wykorzystaniem wielu funkcjonałów DFT zdefiniowanych w ramach GGA (PBE, PW91, RPBE, WC, PBESOL) oraz LDA (CA-PZ). Dodatkowo badałem wpływ różnych poprawek półempirycznych (Grimme, TS, OBS) umożliwiających uwzględnienie oddziaływań dyspersyjnych, szczególnie istotnych dla struktury i stabilności ciał stałych.

W ramach pracy wykazałem jak bardzo istotny wpływ ma wybór funkcjonału na otrzymane w wyniku obliczeń parametry komórki elementarnej. W przypadku badania wpływu zwiększonego ciśnienia na strukturę i stabilność odmian polimorficznych najbardziej dokładne wyniki uzyskałem przy zastosowaniu jednej z modyfikacji funkcjonału PBE, a mianowicie PBESOL. Funkcjonał ten, chociaż analitycznie bardzo zbliżony do PBE, zawiera jednak modyfikacje dwóch parametrów (μ and β), których wartości w przypadku PBE wynoszą odpowiednio μ=0.219 i β=0.067 zaś dla PBESOL μ=0.123 i β=0.046. Ta niewielka zmiana sprawia, iż opis ciał stałych o dużej gęstości, charakterystycznej dla struktur poddanych silnej kompresji, staje się dużo bardziej dokładny.

Już samo dokładne obliczenie zmian jakim będą ulegać parametry komórek elementarnych γ i δ glicyny w zależności od przyłożonego ciśnienia stanowiło sukces, biorąc pod uwagę, iż optymalizację geometrii wykonywałem dla tej samej struktury, niezależnie od zadanego układowi ciśnienia (Rys. 6.). Jednak najbardziej istotną obserwacją była możliwość dokładnego przewidzenia względnej stabilności form polimorficznych i ciśnienia, przy którym następuje inwersja kolejności stabilności. Stało się to możliwe dzięki temu, iż dla zoptymalizowanych struktur wykonałem serię obliczeń widm fononowych, które pozwoliły mi na wyznaczenie wartości funkcji termodynamicznych, a w szczególności entalpii swobodnej, która decyduje o stabilności termodynamicznej odmian polimorficznych. Obliczenia potwierdziły zatem warunki eksperymentalne, w których dwie badane formy polimorficzne występują w równowadze (Rys. 7.).



Rys. 6. Zmiany w długości krawędzi komórki elementarnej "a" odmiany polimorficznej δ glicyny w zależności od wartości ciśnienia jakiemu poddano próbkę. Porównanie wartości eksperymentalnych i obliczonych przy zastosowaniu różnych funkcjonałów.



Rys. 7. Zmiany w różnicach wartości funkcji termodynamicznych dla δ i γ glicyny w zależności od ciśnienia zewnętrznego. Obliczenia wykonano dla temperatury 293 K.

Podsumowanie

W pracach wchodzących w skład cyklu habilitacyjnego wykazałem, że:

1. **Wykonanie obliczeń stałych ekranowania ^{13}C NMR dla krystalicznych związków organicznych metodą GIPAW pozwala na znaczne zwiększenie dokładności otrzymanych wyników w porównaniu do metody GIAO, zwłaszcza gdy w strukturze występują silne oddziaływania międzycząsteczkowe.**
2. **Najbardziej stabilną formą krystaliczną diosminy jest jej monohydrat, formę bezwodną diosminy można uzyskać poprzez jej ogrzewanie w odpowiednich warunkach jednak otrzymana postać jest bardzo nietrwała i higroskopijna w wyniku czego ulega przekształceniu w monohydrat w ciągu 72 h w warunkach normalnych.**
3. **Metody obliczeniowe mogą posłużyć do efektywnej predykcji struktur krystalicznych glikozydów pod warunkiem, iż dysponuje się strukturami ich acetylowanych pochodnych. Skuteczną metodą walidacji otrzymanych wyników jest połączenie obliczeń GIPAW z analizą ^{13}C NMR w ciele stałym.**
4. **Spektroskopia ^{13}C CP MAS NMR pozwala na identyfikację sygnałów pochodzących od szczególnej odmiany polimorficznej substancji czynnej, nawet w formulacjach o niskiej jej zawartości, pod warunkiem zastosowania odpowiednich technik selektywnego tłumienia sygnałów pochodzących od substancji pomocniczych.**
5. **Przy wykonywaniu obliczeń dla układów krystalicznych z wykorzystaniem metod opartych na wykorzystaniu mechaniki molekularnej kluczowym dla uzyskania poprawnych wyników jest prawidłowe przypisanie typów atomów.**
6. **Wybór struktury krystalicznej może mieć wpływ na wyniki obliczeń DFT dla układów periodycznych, ważne jest zatem stosowanie w obliczeniach struktur charakteryzujących się wysoką dokładnością.**
7. **Wykorzystując metody obliczeniowe można dokładnie przewidzieć zarówno zmiany strukturalne, jak i zmiany w wartościach funkcji termodynamicznych dla poszczególnych odmian polimorficznych związków organicznych, a zatem w konsekwencji ich względną trwałość. Aby tego dokonać niezbędny jest wybór odpowiedniego funkcjonału opisującego potencjał korelacyjno-wymienny w metodzie opartej na DFT.**

Plan badawczy kontynuacji podjętej tematyki

Cykl prac przedstawionych do oceny w rozprawie habilitacyjnej jest podstawą do dalszego rozwijania metodologii związanej z wykorzystaniem metod obliczeniowych i spektroskopii NMR w analizie struktury i stabilności substancji krystalicznych o aktywności biologicznej. Jednym z głównych kierunków badań będzie opracowanie metody obliczeniowej pozwalającej na dokładne określenie warunków w jakich formy polimorficzne substancji leczniczych ulegają wzajemnym przemianom. W tym celu planuję porównać wyniki obliczeń wartości funkcji termodynamiczych uzyskanych na podstawie widm fononowych (analogicznie jak w publikacji **H2**) z wynikami obliczeń z wykorzystaniem kwantowej dynamiki molekularnej w warunkach stałego, określonego ciśnienia i temperatury (NPT) (podobnie jak w pracy **D2**). Wykorzystanie kwantowej dynamiki molekularnej daje potencjalnie ogromne możliwości w predykcji stabilności wybranych form polimorficznych. Obliczenia te są jednak bardzo trudne i czasochłonne. Wymagają one nie tylko wyboru odpowiedniego funkcjonału DFT (jak w publikacji **H3**), ale ponadto czasu trwania pojedynczego kroku obliczeń, jak również odpowiedniego termostatu i barostatu. Zastosowanie metod kwantowej dynamiki molekularnej w przybliżeniu Borna-Oppenheimera pozwala jednak na wytłumaczenie wielu zjawisk, opisywanych do tej pory jedynie w skali makroskopowej, bez dokładnego zrozumienia mechanizmu stojącego za obserwowanymi wynikami, jak np. liniowa w szerokim zakresie temperatur zmiana przesunięcia chemicznego jedynego sygnału w widmie ^{207}Pb azotanu (V) ołowiu (praca **D2**), stosowanego jako "termometr" w pomiarach MAS NMR.

Obecnie, wraz ze studentami-członkami Studenckiego Koła Naukowego Free Radicals badam zagadnienie polimorfizmu sześciu substancji o aktywności biologicznej. Pierwszym z nich jest paracetamol, występujący w trzech odmianach polimorficznych: stabilnej, metastabilnej i niestabilnej w warunkach normalnych (**E7**). Aspekt ten stanowi ciekawe wyzwanie dla metod modelowania molekularnego, w szczególności obliczeń wartości funkcji termodynamicznych. Drugim związkiem jest karbamazepina (**E6**), która występuje w postaci aż pięciu odmian polimorficznych i dwóch hydratów. Ciekawymi substancjami polimorficznymi są również chlorotiazyd (**E5**), mocznik i piracetam (**E8, E11, B1**), w przypadku których zaobserwowano przejście polimorficzne pod wpływem zwiększonego ciśnienia (podobnie jak w przypadku glicyny **H2**); jednak w tych przypadkach jest to przejście izostrukturalne tzn. bez zmiany krystalograficznej grupy przestrzennej, a jedynie z nagłą, skokową zmianą parametrów komórki elementarnej. Interesującym przykładem

związku, którego odmiany polimorficznie drastycznie różnią się rozpuszczalnością jest ritonawir (**E24**). W tym przypadku planujemy poprawić opublikowane struktury krystaliczne, charakteryzujące się dużymi wartościami parametru dopasowania R, z wykorzystaniem metod obliczeniowych i spektroskopowych (podobnie jak w pracy **A10**).

W najbliższym czasie planuję również złożyć kolejny wniosek patentowy, tym razem na temat sposobu otrzymywania nowej formy krystalicznej sildenafilu, badania te były zrealizowane w ramach grantu naukowego, którego jestem opiekunem.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych

Po obronie pracy magisterskiej rozpocząłem studia doktoranckie w Zakładzie Chemii Fizycznej na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego pod kierunkiem Pani Prof. dr hab. Iwony Wawer i Pana dr hab. Dariusza Macieja Pisklaka. Temat mojej pracy doktorskiej stanowił kontynuację badań rozpoczętych w ramach studiów magisterskich i związany był z zastosowaniem metod spektroskopowych w badaniu skorupy jaja kurzego. Szczególnie zainteresowała mnie analiza zmian składu chemicznego i struktury skorupy w trakcie inkubacji, czyli okresu od złożenia jaja do wylęgu. Wykazałem, iż zmiany te związane są między innymi z zachodzącą w takcie inkubacji reakcją chemiczną wymiany jonów wapnia na jony wodorowe, w efekcie czego w skorupie powstaje dobrze rozpuszczalny wodorowęglanu wapnia.

Ze względu na to, iż skorupa jaja kurzego stanowi w historii polskiej farmacji ludowej tradycyjnie źródło wapnia, a preparaty zawierające ten surowiec nabyć można również w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej, przebadałem dostępność farmaceutyczną jonów wapnia ze wspomnianego materiału biologicznego i porównałem do innych popularnych źródeł wapnia, m.in. muszli ostryg i syntetycznego kalcytu. W ramach pracy wykazałem, iż skorupa jaja kurzego (po odpowiedniej dezynfekcji koniecznej dla każdego leku opartej o materiał pochodzenia zwierzęcego lub roślinnego) może stanowić doskonałe źródła wapnia o wysokiej przyswajalności, zwłaszcza biorąc pod uwagę aspekty ekologiczne i ekonomiczne w porównaniu do innych źródeł tego biopierwiastka.

Zagadnienia podjęte w pracy doktorskiej rozwinęły moje zainteresowania naukowe w kierunku technik stosowanych w spektroskopii NMR i możliwości jakie daje analiza z wykorzystaniem spektroskopii NMR w ciele stałym. Wyniki badań związanych z tematem pracy doktorskiej opublikowane zostały w czterech publikacjach oryginalnych posiadających IF (**A4, A6, A11, A18**) oraz dwóch publikacjach przeglądowych (**B16, B18**).

Cykl habilitacyjny dotyczy jednak badań nad zupełnie innymi obiektami, interesującymi z farmaceutycznego punktu widzenia, nie stanowi on zatem kontynuacji badań w ramach doktoratu, które zostały pozytywnie zakończone.

Już w trakcie badań w ramach pracy doktorskiej zainteresowało mnie zupełnie niezwiązane tematycznie z moją pracą doktorską zagadnienie analizy struktury i stabilności substancji o aktywności biologicznej, ze szczególnym wykorzystaniem metod modelowania molekularnego i spektroskopii NMR w ciele stałym. W związku z tym podejmowałem się aktywnie współpracy naukowej z naukowcami, których badania wzbogacałem o aspekt wykorzystania metod spektroskopowych i obliczeniowych.

W ramach macierzystego Zakładu Chemii Fizycznej rozpocząłem współpracę naukową z dr Tomaszem Gubicą, dotyczącą badań wybranych związków o budowie glikozydowej i ich pochodnych. Tematem naszych wspólnych badań było zarówno poznanie struktury nowych związków, jak i np. wyjaśnienie roli β-cyklodekstryny w wybranych procesach enzymatycznych. We wspomnianych pracach jednym z głównych narzędzi badawczych stosowanych przeze mnie były metody obliczeniowe, zaś efektem tej współpracy był cykl pięciu publikacji (**A9, A14, A15, A17**).

W ramach Katedry i Zakładu Chemii Nieorganicznej i Analitycznej WF WUM podjąłem się współpracy z dr Edytą Pindelską, której badania strukturalne wspierałem za pomocą metod obliczeniowych. Efektem tej współpracy był cykl pięciu publikacji (**A2, A3, A10, A12, A13**).

Zainteresowanie prezentowanymi przeze mnie wynikami badań nad krystalicznymi związkami o aktywności biologicznej z wykorzystaniem obliczeń dla układów periodycznych przyniosło również współpracę z pracownikami innych ośrodków naukowych czego przykładem jest współpraca z dr Piotrem Wałejko z Uniwersytetu w Białymstoku i publikacja **A1**.

Zachęcony przez konsultanta wojewódzkiego ds. farmacji aptecznej, Panią dr n. farm. Monikę Zielińską-Pisklak, podjąłem się współtworzenia serii artykułów naukowych zawierających w rzetelny i jednocześnie przystępny sposób przygotowany przegląd publikacji naukowych na aktualne tematy istotne z punktu widzenia farmaceuty pracującego w aptece otwartej (prace **B3, B5, B14, B15, B17, B19-B27**). Współpraca naukowa z Panią dr Moniką Zielińską-Pisklak, adiunktem w Zakładzie Chemii Biomateriałów WF WUM, nie ogranicza się jedynie do powyższych prac przeglądowych, ale również do wielu prac oryginalnych dotyczących m.in. tematyki cyklu habilitacyjnego.

Obecnie zaangażowany jestem również w projekt związany z syntezą i oceną aktywności nowych ligandów działających na ośrodkowy układ nerwowy, (Grant Lider LIDER/015/L-6/14/NCBR/2015, Kierownik: dr inż. Jolanta Jaśkowska, http://ligandy-lider.pk.edu.pl/). Zakres moich zadań jako wykonawcy grantu obejmuje m.in. badania z wykorzystaniem modelowania molekularnego i analizę widm NMR.

Z wdzięcznością i największą przyjemnością pragnę wspomnieć również o najdłużej trwającej współpracy naukowej z dr hab. Dariuszem Maciejem Pisklakiem, obecnie moim bezpośrednim przełożonym i Kierownikiem Zakładu Chemii Fizycznej Katedry Farmacji Fizycznej i Bioanalizy WUM. Głównym tematem zainteresowań dr hab. Dariusza Macieja Pisklaka jest wykorzystanie spektroskopii ^{13}C NMR w ciele stałym w analizie stałych form leków. Badania te wspieram ze swojej strony za pomocą metod obliczeniowych, czego efektem jest znaczna część przedstawionych poniżej publikacji (**A5, A7, A8, A16**).

6. Publikacje oryginalne niewchodzące w skład cyklu habilitacyjnego, posiadające IF

A1. Wałejko, P., Paradowska, K., **Szeleszczuk, Ł.**, Wojtulewski, S., Baj, A., Racemic crystals of trolox derivatives compared to their chiral counterparts: Structural studies using solid-state NMR, DFT calculations and X-ray diffraction. Journal of Molecular Structure, 2018, 1156, 290-300. **IF=1,753; MNiSW=20.**

A2. Sokal, A., Pindelska, E., **Szeleszczuk, L.**, Kolodziejski, 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; MNiSW=40.**

A3. 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. Crystal Growth & Design, 2016, 16, 6371−6380. **IF=4,055; MNiSW=35.**

A4. Szeleszczuk, Ł., Pisklak, D. M., Wawer, I. Analysis of Water in the Chicken Eggshell Using the 1H Magic Angle Spinning Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Brazilian Journal of Poultry Science, 2016, Special Issue 2 Incubation, 27-32. **IF=0,465; MNiSW=20.**

A5. Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M., **Szeleszczuk, Ł.,** Application of 13C NMR cross-polarization inversion recovery experiments for the analysis of solid dosage forms. International Journal of Pharmaceutics, 2016, 513, 538-542. **IF=3,649; MNiSW=40.**

A6. Szeleszczuk, Ł., Kuras, M., Pisklak, D. M., Wawer, I. Analysis of the changes in elemental composition of the chicken eggshell during the incubation period. Journal of Animal and Plant Sciences, 2016, 26, 583-587. **IF=0,381; MNiSW=20.**

A7. Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M. A., **Szeleszczuk, Ł.**, Wawer, I. 13C solid-state NMR analysis of the most common pharmaceutical excipients used in solid drug formulations, Part I: Chemical shifts assignment. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2016, 122, 81-89. **IF=3,255; MNiSW=35.**

A8. Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M., **Szeleszczuk, Ł.**, Wawer, I. 13C solid-state NMR analysis of the most common pharmaceutical excipients used in solid drug formulations, Part II: CP kinetics and relaxation analysis. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2016, 122, 29-34. **IF=3,255; MNiSW=35.**

A9. Gubica, T., Pałka, K., **Szeleszczuk, Ł.**, Kańska, M. Enhanced enzymatic activity of phenylalanine dehydrogenase caused by cyclodextrins. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 2015, 118, 80-94. **IF=2,189; MNiSW=25.**

A10. Pindelska, E., **Szeleszczuk, L.**, 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; MNiSW=30.**

A11. Szeleszczuk, L., Pisklak, D. M., Kuras, M., Wawer, I. In vitro dissolution of calcium carbonate from the chicken eggshell: on the study of calcium bioavailability. International Journal of Food Properties, 2015, 18, 2791-2799. **IF=1,586; MNiSW=25.**

A12. Pindelska, E., **Szeleszczuk, L.**, 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; MNiSW=30.**

A13. Pindelska, E., Sokal, A., **Szeleszczuk, L.**, 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; MNiSW=35.**

A14. Bukowicki, J., Gubica, T., **Szeleszczuk, Ł.** Time-effective and reliable solid-state structure evaluation of selected peracetylated β-maltose derivatives by means of grid

search, genetic algorithm and DFT calculations. Tetrahedron, 2014, 70, 4008–4016. **IF=2,641; MNiSW=30.**

A15. Gubica, T., **Szeleszczuk, Ł.**, Pisklak, D. M., Stępień, D. K., Cyrański, M. K., Kańska, M. Reliable evaluation of molecular structure of methyl 3-O-nitro-α-d-glucopyranoside and its intermediates by means of solid-state NMR spectroscopy and DFT optimization in the absence of appropriate crystallographic data. Tetrahedron, 2014, 70, 1910–1917. **IF=2,641; MNiSW=30.**

A16. Pisklak, D. M., Zielińska-Pisklak, M., **Szeleszczuk, Ł.**, Wawer, I. 13C cross-polarization magic-angle spinning nuclear magnetic resonance analysis of the solid drug forms with low concentration of an active ingredient-propranolol case. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2014, 93, 68-72. **IF=2,979; MNiSW=35.**

A17. Gubica, T., Mazur, M., **Szeleszczuk, Ł.,** Temeriusz, A., Kańska, M. The influence of native and methylated β-cyclodextrin on the electroreduction of nitrophenyl glycosides. Journal of Electroanalytical Chemistry, 2013, 699, 40-47. **IF=2,871; MNiSW=30.**

A18. Pisklak, D. M., **Szeleszczuk, Ł.,** Wawer, I. 1H and 13C Magic-Angle Spinning Nuclear Magnetic Resonance Studies of the Chicken Eggshell. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2012, 60, 12254–12259. **IF=2,906; MNiSW=45.**

7. Publikacje przeglądowe niewchodzące w skład cyklu habilitacyjnego

B1. Matjakowska, K., **Szeleszczuk, Ł**., Zielińska-Pisklak, M. Właściwości farmakologiczne leków oraz preparatów pochodzenia roślinnego o działaniu nootropowym zastosowanie w farmakoterapii. Lek w Polsce, (313-314), 28-38, 6-7/2017. **MNiSW=4.**

B2. Kucharyk, G., Matjakowska, K., **Szeleszczuk, Ł.**, Zielińska-Pisklak, M. Właściwości farmakologiczne i rola biologiczna koenzymu Q10. Lek w Polsce, (312), 14-18, 5/2017. **MNiSW=4.**

B3. Kuras, M.J., Zielińska-Pisklak, M., Grabowska, A., Babraj, A., **Szeleszczuk, Ł.**, Pisklak, D.M. Potas w organizmie człowieka – rola, skutki nadmiaru i niedoboru, suplementacja. Lek w Polsce, (312), 20-24, 5/2017. **MNiSW=4.**

B4. Jurczak, E., **Szeleszczuk, Ł**., Pisklak, D.M., Zielińska-Pisklak, M. Znaczenie zjawiska solwatacji w farmacji. Lek w Polsce, (312), 56-65, 5/2017. **MNiSW=4.**

B5. Zielińska-Pisklak, M., Kuras, M., Grabowska, A., Babraj, A., **Szeleszczuk, Ł.**, Pisklak, D.M. Rola biologiczna żelaza i witaminy B12 – objawy niedoboru, nadmiaru i suplementacja. Lek w Polsce, (311), 30-35, 4/2017. **MNiSW=4.**

B6. Harwacki, J., Zielińska-Pisklak, M., Pisklak, D.M., **Szeleszczuk, Ł.** Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (ODT) jako alternatywa dla tradycyjnych stałych postaci leku podawanych *per os*. Lek w Polsce, (311), 24-29, 4/2017. **MNiSW=4.**

B7. Kucharyk, G., **Szeleszczuk, Ł.**, Zielińska-Pisklak, M. Hesperydyna właściwości farmakologiczne oraz jej zastosowanie w farmakoterapii. Lek w Polsce, (310), 6-14, 3/2017. **MNiSW=4.**

B8. Jurczak, E., **Szeleszczuk, Ł.**, Pisklak, D.M., Zielińska-Pisklak, M. Biodostępność leków doustnych czynnik warunkujący skuteczność terapii. Lek w Polsce, (310), 44-51, 3/2017. **MNiSW=4.**

B9. Pisklak, D.M., **Szeleszczuk, Ł.**, Zielińska-Pisklak, M. Zastosowanie spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) w fazie stałej w farmacji. Farmacja Polska, (73), 129-135, 2/2017. **MNiSW=8.**

B10. Jurczak, E., **Szeleszczuk, Ł.**, Zielińska-Pisklak, M. Estradiol struktura, właściwości chemiczne, znaczenie fizjologiczne i rola w farmakoterapii. Gabinet Prywatny, (23), 42-50, 05/2016. **MNiSW=5.**

B11. Kucharyk, G., **Szeleszczuk, Ł.**, Zielińska-Pisklak, M. Właściwości farmakologiczne flawonoidów diosminy i diosmetyny oraz ich zastosowanie w farmakoterapii żylaków kończyn dolnych. Lek w Polsce, (307), 36-43, 12/2016. **MNiSW=4.**

B12. Pisklak, M.D., **Szeleszczuk, Ł.** Komputerowe projektowanie leków czyli farmacja in silico. Współczesne problemy nauk medycznych, 14-18, 2/2016.

B13. Wawer, I., Pisklak, M.D., Paradowska, K., **Szeleszczuk, Ł.** Magiczny NMR w farmacji. Współczesne problemy nauk medycznych, 40-48, 2/2016.

B14. Kuras, M., Zielińska-Pisklak, M., Perz, K., **Szeleszczuk, Ł.** Żelazo i cynk główne mikroelementy niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Lek w Polsce, (288), 6-13, 5/2015. **MNiSW=4.**

B15. Zielińska-Pisklak, M., Kuras, M., **Szeleszczuk, Ł.** Rola biologiczna i wpływ suplementacji L-karnityną. Lek w Polsce, (281), 27-32, 10/2014.

B16. Szeleszczuk, Ł., Kuras, M. Znaczenie wapnia w metabolizmie człowieka i czynniki wpływające na jego biodostępność w diecie. Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 16-22, 3/2014. **MNiSW=1.**

B17. Zielińska-Pisklak, M., **Szeleszczuk, Ł.**, Kuras, M. Rola witaminy C i cynku we wspomaganiu układu odpornościowego. Lek w Polsce, (271/272), 64-71, 11-12/2013.

B18. Szeleszczuk, Ł. Skorupa jaja kurzego - niedoceniane źródło wapnia. Lek w Polsce, (269), 64-71, 9/2013.

B19. Zielińska-Pisklak, M., **Szeleszczuk, Ł.**, Młodzianka, A. Rośliny o działaniu hipoglikemizującym. Lek w Polsce, (269), 55 - 63, 9/2013.

B20. Zielińska-Pisklak, M., **Szeleszczuk, Ł.** Rumianek lekarski – dlaczego warto go mieć w domowej apteczce? Lek w Polsce, (269), 72 - 79, 9/2013.

B21. Zielińska-Pisklak, M., Kowalska, V., **Szeleszczuk, Ł.** Goryczka żółta – gorzkie lekarstwo nie tylko na niestrawność. Lek w Polsce, (268), 55 – 60, 8/2013.

B22. Szeleszczuk, Ł., Zielińska-Pisklak, M., Goś, P. Propolis – panaceum prosto z ula. Lek w Polsce, (266/267), 32 - 39, 6-7/2013.

B23. Zielińska-Pisklak, M., **Szeleszczuk, Ł.**, Młodzianka, A. *Sambucus nigra* – domowy sposób nie tylko na grypę i przeziębienie. Lek w Polsce, (266/267), 48 – 54, 6-7/2013.

B24. Szeleszczuk, Ł., Zielińska-Pisklak, M., Młodzianka, A. *Perilla frutescens* – niezwykłe właściwości pachnotki zwyczajnej. Lek w Polsce, (264), 33 – 37, 4/2013.

B25. Szeleszczuk, Ł., Zielińska-Pisklak, M., Wilczek, K. Pelargonia –kariera niedocenianej rośliny ozdobnej. Lek w Polsce, (263), 26 – 32, 3/2013.

B26. Zielińska-Pisklak, M., **Szeleszczuk, Ł.**, Wilczek, K. Dziewanna – starosłowiańska bogini wiosny. Lek w Polsce, (263), 52 – 56, 3/2013.

B27. Zielińska-Pisklak, M., **Szeleszczuk, Ł.** Pierwiosnek – nie tylko zwiastun wiosny. Lek w Polsce, (261), 53 – 57, 1/2013.

Sumaryczna punktacja wszystkich prac naukowych których jestem autorem:
IF=67,002 MNiSW=852

8. Zgłoszenie patentowe

C1. Zgłoszenie patentowe nr P.423041 na wynalazek pt. "Nowa forma krystaliczna bezwodnego 17-β-estradiolu, sposób jej otrzymywania oraz kompozycja farmaceutyczna zawierająca nową formę krystaliczną bezwodnego 17-β-estradiolu i jej zastosowanie". Twórcy: **Łukasz Szeleszczuk**, Ewa Jurczak, Dariusz Pisklak, Monika Zielińska-Pisklak. Uprawniony z patentu: Warszawski Uniwersytet Medyczny. Data zgłoszenia patentowego 03.10.2017.

9. Członkostwo w redakcjach czasopism naukowych

Od 01.01.2013 r. do 31.12.2017 r. pełniłem funkcję członka redakcji recenzowanego czasopisma naukowego, z listy B czasopism punktowanych przez MNiSW (5 punktów MNiSW): "Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego" wydawanego przez Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM. Do moich zadań należało m.in. tworzenie ankiet ewaluacyjnych dla MNiSW oraz utrzymywanie i nawiązywanie kontaktów z przedstawicielami baz czasopism naukowych w których obecne są prace opublikowane w Biuletynie (m.in. GBL, Index Copernicus, Web of Science).

10. Udział w konferencjach

Konferencje międzynarodowe

D1. EUROMAR WARSAW 2017, Warszawa, 02.-06.07.2017, Dariusz Maciej Pisklak, **Łukasz Szeleszczuk**, Jakub Harwacki, Monika Zielińska-Pisklak, Iwona Wawer, ^{13}C CP MAS NMR in analysis of solid drug formulation with low concentration of active ingredients.

D2. EUROMAR WARSAW 2017, Warszawa, 02.-06.07.2017, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Monika Zielińska-Pisklak, Iwona Wawer, The influence of fast molecular motions on NMR parameters in $Pb(NO_3)_2$.

D3. IXth Symposium Nuclear Magnetic Resonance in Chemistry, Physics and Biological Sciences, Warszawa, 28–30.09.2016, Edyta Pindelska, **Łukasz Szeleszczuk**, Łukasz Dobrzycki, Dariusz Pisklak, Wacław Kołodziejski, Physicochemical characterization and crystal structure analysis of anhydrous and hydrated forms of zaleplon.

D4. 27th International Carbohydrate Symposium, Bangalore, Indie, 12-17.01.2014, Tomasz Gubica, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Dorota Stępień, Michał Cyrański, Reliable evaluation of molecular structure of carbohydrates by CP/MAS NMR spectroscopy and DFT optimization in the absence of crystallographic data.

D5. 17th European Carbohydrate Symposium, Tel Aviv, Izrael, 7-12.07. 2013, Tomasz Gubica, Maciej Mazur, **Łukasz Szeleszczuk**, Andrzej Temeriusz, Marianna Kańska. The

influence of native and methylated β-cyclodextrin on the electroreduction of nitrophenyl glycosides.

D6. Ampere NMR School, Wierzba, 17-26.06.2010, Dariusz Maciej Pisklak, **Łukasz Szeleszczuk**, Iwona Wawer, ^{1}H and ^{13}C MAS NMR studies of chicken eggshell.

D7. 6th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa, 07-09.05.2010, Dariusz Maciej Pisklak, **Łukasz Szeleszczuk**, Iwona Wawer, Analiza skorupy jaja kurzego metodami NMR i WD-XRF.

Konferencje krajowe

E1. VIII Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 27.02.2018, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Monika Zielińska-Pisklak, Farmaceutyczne hydraty.

E2. VIII Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 27.02.2018, Monika Jaciubek, **Łukasz Szeleszczuk**, Monika Zielińska Pisklak, Dariusz Maciej Pisklak, Zastosowanie metod obliczeniowych DFT w przewidywaniu wpływu ciśnienia na stabilność oraz strukturę krystaliczną polimorfów glicyny.

E3. VIII Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 27.02.2018, Rafał Guzek, Patrycja Kleczkowska, **Łukasz Szeleszczuk**, Monika Zielińska-Pisklak, Dariusz Maciej Pisklak, Zastosowanie metod in-silico w poszukiwaniu nowych hybryd peptydowych o aktywności analgetycznej.

E4. VIII Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 27.02.2018, Mariusz Bochnia, Agnieszka Ernestowicz, **Łukasz Szeleszczuk**, Monika Zielińska-Pisklak, Dariusz Maciej Pisklak. Poszukiwanie nowych ligandów Kinazy Syntazy Glikogenu 3β (GSK3β).

E5. VIII Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 27.02.2018, Anna Mazurek, Mateusz Jendrych, Aleksandra Kotuszewska, Katarzyna Kowalczuk, Norbert Mukarker, Marcin Sawicki, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Polimorfizm chlorotiazydu.

E6. VIII Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 27.02.2018, Aleksandra Woś, Paulina Brola, Maria Sroka, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Polimorfizm karbamazepiny.

E7. VIII Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 27.02.2018, Anna Lewandowska, Natalia Piećko, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Polimorfizm paracetamolu.

E8. VIII Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 27.02.2018, Klaudia Matjakowska, **Łukasz Szeleszczuk**, Monika Zielińska-Pisklak, Dariusz M. Pisklak, Przejścia fazowe piracetamu w świetle badań NMR w ciele stałym i obliczeń DFT.

E9. XXIII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Kraków, 19.-22.09.2017, Monika Zielińska-Pisklak, Klaudia Matjakowska, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Analiza przejść fazowych piracetamu pod wpływem zwiększonego ciśnienia z wykorzystaniem spektroskopii NMR w ciele stałym i obliczeń DFT.

E10. XI Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa TYGIEL 2017, Lublin, 18.-19.03.2017, Ewa Jurczak, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Badanie solwatomorfizmu estradiolu metodami obliczeniowymi i spektroskopowymi.

E11. VII Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 21.02.2017, Grzegorz Kucharyk, **Łukasz Szeleszczuk**, Monika Zielińska-Pisklak, Dariusz Maciej Pisklak, Badanie solwatomorfizmu diosminy.

E12. VII Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 21.02.2017, Ewa Jurczak, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Monika Zielińska-Pisklak, Badanie solwatomorfizmu estradiolu.

E13. VII Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 21.02.2017, Monika Jaciubek, Klaudia Matjakowska, Olga Wężykowska, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Monika Zielińska-Pisklak, Wpływ wyboru struktury krystalicznej na wyniki obliczeń DFT dla układów periodycznych.

E14. VII Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 21.02.2017, Aleksandra Kotuszewska, Iwona Lewandowska, Anna Mazurek, Norbert Mukarker, Marcin Sawicki, Dariusz Maciej Pisklak, **Łukasz Szeleszczuk**, Wykorzystanie dokowania molekularnego w ocenie powinowactwa wybranych ligandów do receptora pregnanu X.

E15. VII Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 21.02.2017, Jarosław Golis, Kinga Pasionek, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Wykorzystanie dynamiki kwantowej dla układów periodycznych do uwzględnienia wpływu temperatury na wyniki obliczeń parametrów NMR.

E16. VII Ogólnopolska Konferencja Postępy w Badaniach Biomedycznych, Warszawa, 10-11.12.2016, Ewa Jurczak, **Łukasz Szeleszczuk**, Badanie solwatomorfizmu estradiolu.

E17. 59. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Poznań, 19-23.09.2016, Edyta Pindelska, **Łukasz Szeleszczuk**, Łukasz Dobrzycki, Dariusz Pisklak, Badania strukturalne i właściwości fizykochemiczne zaleplonu i jego hydratów.

E18. VI Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 24.02.2016, Jarosław Golis, Kinga Pasionek, Izabela Wyżycka, Dariusz Maciej Pisklak, **Łukasz Szeleszczuk**, Badanie kwantowej dynamiki molekularnej i parametrów NMR azotanu (V) ołowiu.

E19. VI Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 24.02.2016, Monika Jaciubek, Grzegorz Kucharyk, Klaudia Matjakowska, Olga Wężykowska, Dariusz Maciej Pisklak, **Łukasz Szeleszczuk**, Analiza strukturalna odmian polimorficznych glicyny za pomocą metod obliczeniowych (GIPAW) i NMR w ciele stałym.

E20. 58. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego w Gdańsku, Gdańsk, 21-25.09.2015, Edyta Pindelska, Izabela Madura, **Łukasz Szeleszczuk**, Jolanta Jaśkowska, Anna Żeszko, Wacław Kołodziejski, Krystalochemia i badania spektroskopowe ligandów receptorów D2 i 5-HT1A z grupy pochodnych arylopiperazyny.

E21. IV Konferencja Związki biologicznie czynne: aktywność, struktura, synteza, Białystok, 12-14.06.2015, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Iwona Wawer, Spektroskopowe badania skorupy jaja kurzego.

E22. V Minisympozjum Młodych Naukowców na Wydziale Farmaceutycznym, Warszawa, 26.02.2015, Ewa Jurczak, Grzegorz Kucharyk, Klaudia Matjakowska, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Iwona Wawer, Analiza strukturalna polimorfów ritonaviru za pomocą metod obliczeniowych (GIPAW) i NMR w ciele stałym.

E23. VI Konwersatorium Chemii Medycznej, Lublin, 18-20.09.2014, Maciej Pisklak, Łukasz **Szeleszczuk**, Jakub Ogrodnik, Wykorzystanie pakietów dokujących w poszukiwaniu związków o potencjalnej aktywności przeciwalkoholowej.

E24. Chemsession'14, Warszawa, 16.05.2014, **Łukasz Szeleszczuk**, Jakub Ogrodnik, Małgorzata Truszkowska, Radosław Niedziałek, Wykorzystanie pakietów dokujących w poszukiwaniu związków hamujących aktywność dehydrogenazy alkoholowej.

E25. IV Bruker Users Meeting, Poznań, 3-4.10.2013, Dariusz Maciej Pisklak, Monika Zielińska-Pisklak, **Łukasz Szeleszczuk**, Iwona Wawer. NMR w fazie stałej – w badaniu tabletek o niskiej zawartości substancji czynnej.

E26. XXII Naukowy Zjazd Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego, Białystok, 18-21.09.2013, **Łukasz Szeleszczuk**, Jakub Ogrodnik, Małgorzata Truszkowska, Radosław Niedziałek, Wykorzystanie pakietów dokujących w poszukiwaniu związków hamujących aktywność dehydrogenazy alkoholowej.

E27. ChemSession'13, Warszawa, 17.05.2013. **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Monika Zielińska-Pisklak, Iwona Wawer. NMR w fazie stałej – w badaniu tabletek o niskiej zawartości substancji czynnej.

E28. 55. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Białystok, 16-20.09.2012, Dariusz Maciej Pisklak, Monika Zielińska-Pisklak, **Łukasz Szeleszczuk**, Iwona Wawer Analiza skorupy jaja kurzego.

E29. 55. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Białystok, 16-20.09.2012, Dariusz Maciej Pisklak, Monika Zielińska-Pisklak, **Łukasz Szeleszczuk**, Iwona Wawer, Badania stabilności substancji leczniczych w tabletkach metodą 13C CP/MAS NMR.

E30. 55. Zjazd Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego, Białystok, 16-20.09.2012, Dariusz Maciej Pisklak, Monika Zielińska-Pisklak, **Łukasz Szeleszczuk**, Iwona Wawer. NMR w fazie stałej – w badaniu tabletek o niskiej zawartości substancji czynnej.

E31. V Konwersatorium chemii medycznej, Lublin, 13-15.09.2012, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Emilia Dragan, Application of the docking programs in estimating the binding affinity to the SHBG protein.

E32. V Konwersatorium chemii medycznej, Lublin, 13-15.09.2012, **Łukasz Szeleszczuk**, Dariusz Maciej Pisklak, Piotr Bojanowski, Piotr Lipiński, A simple computational methodology used to distinguish between agonists and antagonists of the estrogen receptor.

E33. ChemSession'12, Warszawa, 10.05.2012. **Łukasz Szeleszczuk**, Iwona Wawer. Analiza skorupy jaja kurzego metodami NMR i WD-XRF.

11. Staże naukowe

W okresie od 01.08.2009 r. do 31.08.2009 r. odbyłem miesięczny staż w dziale Research & Development firmy Bayer w Mannheim (Niemcy), podczas którego zajmowałem się poszukiwaniem nowych leków przeciwpasożytniczych. Opiekunem naukowym stażu był Pan dr rer. nat. Klemens Krieger.

12. Dodatkowe szkolenia

Jako wolny słuchacz uczestniczę w wykładach prowadzonych na Wydziale Fizyki UW. Uczestniczyłem również w szkoleniu (10h) "Ogólne wymagania dotyczące kompetencji laboratoriów badawczych i wzorcujących wg PN-EN ISO/IEC 17025:2005 oraz PN-EN ISO/IECF DIS 17025:2017".

13. Recenzje prac naukowych

Byłem recenzentem 10 prac naukowych w następujących czasopismach: Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research (1), Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego WUM (1), Crystals (2), Czech Journal of Food Sciences (1), Environmental Protection and Natural Resources (1), Materials (1), PLOS ONE (2), Royal Society Open Science (1).

14. Udział w grantach naukowych

Aktualnie trwające:

1. Grant Lider LIDER/015/L-6/14/NCBR/2015 http://ligandy-lider.pk.edu.pl/ "Synteza i ocena aktywności nowych ligandów działajacych na ośrodkowy układ nerwowy (oun)" **Wykonawca grantu.** Zakres moich zadań obejmuje m.in. badania z wykorzystaniem modelowania molekularnego i analizę widm NMR.

2. Grant młodego badacza FW28/PM1/17 "Poszukiwanie nowych form polimorficznych 17-β-estradiolu w celu poprawy jego biodostępności." Pełnię rolę **kierownika grantu.** Dotychczasowe rezultaty badań: zgłoszenie patentowe **C1**.

3. Minigrant studencki FW28/NM1/17 "Poszukiwanie nowych form polimorficznych sildenafilu charakteryzujących się wyższą biodostępnością." Pełnię rolę **opiekuna grantu**, kierownikiem grantu jest Ewa Jurczak.

4. Minigrant studencki FW28/NM2/17 "Poszukiwanie nowych form polimorficznych diosminy charakteryzujących się wyższą biodostępnością." Pełnię rolę **opiekuna grantu**, kierownikiem grantu jest Grzegorz Kucharyk.

Zakończone

1. Minigrant studencki FW28/NM1/16 "Analiza strukturalna i ocena dostępności farmaceutycznej nowej formy polimorficznej estradiolu, nie stosowanej dotychczas w

lecznictwie." Pełniłem rolę **opiekuna grantu**, kierownikiem grantu była Ewa Jurczak. Wyniki badań zostały opublikowane w publikacji **H5**.

15. Współpraca naukowa

Współpraca z jednostkami spoza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego:

- Wydział Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego, Instytut Fizyki Doświadczalnej, Zakład Fizyki Biomedycznej: dr Beata Brzozowska - w zakresie wykorzystania metod spektroskopowych w analizie materiałów poddanych działaniu promieniowania jonizującego

- Wydział Fizyki Politechniki Warszawskiej, dr hab. inż. Jerzy Antonowicz - w zakresie analizy TGA hydratów związków farmakologicznie czynnych.

- Wydział Chemiczny Politechniki Warszawskiej, Katedra Chemii Nieorganicznej, dr hab. inż. Aldona Zalewska - w zakresie analizy DSC krystalicznych związków farmakologicznie czynnych; dr inż. Andrzej Ostrowski - w zakresie analizy PXRD krystalicznych związków farmakologicznie czynnych.

- Wydziału Medycyny Weterynaryjnej, Szkoły Głównej Gospodarstwa Wiejskiego, Katedra Patologii i Diagnostyki Weterynaryjnej, Zakład Chorób Ptaków, prof. dr hab. Piotr Szeleszczuk - w zakresie badań spektroskopowych materiałów biologicznych.

- Iowa State University; dr. rer. nat. Daniel Kulke - w zakresie analizy i poszukiwania nowych związków o aktywności przeciwpasożytniczej

- Instytut Chemii Uniwersytetu w Białymstoku, Zakład Chemii Produktów Naturalnych, dr Piotr Wałejko - w zakresie obliczeń DFT dla krystalicznych pochodnych witaminy E (wspólna publikacja **A1**)

- Instytut Chemii i Technologii Organicznej (C-2) Politechniki Krakowskiej, Zakład Chemii Organicznej, dr inż. Jolanta Jaśkowska - w zakresie analizy metodami modelowania molekularnego i spekstroskopii NMR ligandów działających na ośrodkowy układ nerwowy (wspólny grant LIDER/015/L-6/14/NCBR/2015 i publikacja **A3**)

Współpraca z jednostkami Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

-Katedra i Klinika Otolaryngologii WUM, Oddział Otologii, Audiologii, Otoneurologii i Foniatrii z pododdziałem dziecięcym (A): dr n. med. Małgorzata Litwiniuk-Kosmala - w zakresie analizy preparatów zawierających hialuronian sodu metodami spektroskopowymi

- Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej Wydziału Farmaceutycznego WUM: dr hab. Joanna Kolmas - w zakresie badań niestechiometrycznych hydroksyapatytów metodami modelowania molekularnego; dr Edyta Pindelska – w zakresie badań polimorfizmu związków o aktywności farmakologicznej (5 wspólnych publikacji **A2**, **A3**, **A10**, **A12**, **A13**; 4 wspólne prezentacje na konferencjach **D3**, **E9**, **E19**, **E22**),

- Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydziału Farmaceutycznego WUM: dr hab. inż. Ewa Olędza - w zakresie badań mechanizmów reakcji polimeryzacji metodami modelowania molekularnego; dr Marzena Kuras - w zakresie badań struktury i składu naturalnych materiałów bioceramicznych (8 wspólnych publikacji **A6, A11, B3, B5, B14, B15, B16, B17**); dr Monika Zielińska-Pisklak w szerokim zakresie m.in. wykorzystania metod obliczeniowych i spektroskopii NMR w analizie struktury i stabilności substancji krystalicznych o aktywności biologicznej (wspólne publikacje to m.in. **H2-H5, H6, H7, A5, A7, A8, A16**)

- Zakład Toksykologii WUM: prof. dr hab. Ireneusz Grudziński - w zakresie wykorzystania spektroskopii NMR w analizie ilościowej metabolitów tkankowych

16. Otrzymane nagrody i wyróżnienia za działalność naukową i dydaktyczną

Otrzymałem wyróżnienia w postaci:

Dwóch nagród naukowych:

- w roku 2017: Nagroda zespołowa naukowa II stopnia J.M. Rektora WUM za pracę dotyczącą nowatorskiego zastosowania techniki inversion recovery w analizie stałych form leków metodą 13C CP MAS NMR; ponadto za publikację "13C stała analiza NMR najczęstszych substancji pomocniczych farmaceutycznych stosowanych w preparatach stałych leków, Część I i Część II" oraz za pracę dotyczącą analizy wpływu długości alkilowego łącznika i protonowania na strukturę krystaliczną nowych psychoaktywnych pochodnych arylopiperazyny

- w roku 2015: Nagroda zespołowa naukowa III stopnia J.M. Rektora WUM za pracę dotyczącą farmaceutycznych ko-kryształów teofiliny;

Wyróżnienia nadanego przez Dziekana i Władze Dziekańskie Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w roku 2017 "Za znaczący wkład w jakość kształcenia studentów oraz wyjątkowe zaangażowanie w pracę dydaktyczną w roku akademickim 2016/2017"

17. Działalność dydaktyczna

Pełnienie funkcji promotora pomocniczego w rozpoczętych pracach doktorskich

Jestem promotorem pomocniczym pracy doktorskiej w otwartym przewodzie doktorskim p. mgr Jakuba Harwackiego. Temat pracy: „Ilościowa analiza stałych postaci wybranych leków metodą NMR węgla ^{13}C". Termin otwarcia przewodu doktorskiego 20.06.2018 r. Wspólne publikacje: **H5** i **B6**.

Jestem promotorem pomocniczym pracy doktorskiej mojej byłej magistrantki p. mgr Ewy Jurczak. Temat pracy: „Wykorzystanie metod modelowania molekularnego i spektroskopii NMR w analizie farmaceutycznych hydratów". Planowany termin otwarcia przewodu doktorskiego - jesień 2019 r. Wspólne publikacje: **H5, B4, B8, B10,** zgłoszenie patentowe C1, dwa granty (jeden zrealizowany, jeden w trakcie realizacji) oraz trzy wystąpienia na konferencjach naukowych (**E12, E18, E24**).

Opieka nad studentami w ramach indywidualnego toku studiów „Projektowanie leków"

Pomagam aktywnie w organizacji i koordynacji zajęć dla fakultatywnego bloku programowego „Projektowanie leków" dla studentów IV i V roku studiów kierunku farmacja. Byłem jedną z osób tworzących koncepcję oraz podstawy programowe tego bloku po jego przekształceniu z bloku "Projektowanie substancji leczniczych" w 2015 roku. Prowadzę w ramach wspomnianego bloku seminaria oraz ćwiczenia z przedmiotów: „Modelowanie molekularne" oraz „Projektowanie leków".

Opieka nad pracami magisterskimi i recenzowanie prac magisterskich:

Byłem opiekunem naukowym 4 prac magisterskich zrealizowanych w Zakładzie Chemii Fizycznej. Tematy prac dyplomowych związane były głównie z wykorzystaniem metod

obliczeniowych oraz zastosowaniem metod spektroskopii NMR w badaniach farmaceutycznych. Praca magisterska autorstwa mgr farm. Ewy Jurczak której byłem bezpośrednim opiekunem zajęła trzecie miejsce w finale 54. Wydziałowego Konkursu Prac Magisterskich zorganizowanego na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM w dniu 07.03.2018 r.

W latach 2016-2018 byłem również recenzentem czternastu prac magisterskich zrealizowanych na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM.

Prowadzone zajęcia dydaktyczne:

W ramach zajęć dydaktycznych prowadzę ćwiczenia laboratoryjne oraz seminaria rachunkowe z przedmiotu „Chemia fizyczna" dla studentów II roku kierunku farmacja, ćwiczenia laboratoryjne z przedmiotu „Chemia fizyczna" dla studentów I i II roku kierunku Analityka Medyczna oraz seminaria rachunkowe z przedmiotu „Statystyka" dla studentów I roku kierunku farmacja. Dla studentów V roku indywidualnego toku studiów „Projektowanie leków" prowadzę ćwiczenia oraz seminaria z przedmiotu „Modelowanie molekularne" oraz „Projektowanie leków".

Prowadzone przeze mnie zajęcia były zawsze bardzo wysoko oceniane w ramach ankiet studenckich. Według corocznych raportów opracowywanych przez pracowników Biura Jakości i Innowacyjności Kształcenia WUM w roku akademickim 2015/2016 na podstawie ocen studenckich zawartych w 73 kwestionariuszach uzyskałem **III najlepszy wynik** wśród wszystkich pracowników Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM, zdobywając średnią ocen 4,84.

W roku akademickim 2016/2017 poprawiłem ten wynik gdyż według raportu opracowanego przez pracowników Biura Jakości i Innowacyjności Kształcenia WUM na podstawie ocen studenckich zawartych w 43 kwestionariuszach uzyskałem **II najlepszy wynik** wśród wszystkich pracowników Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM, zdobywając średnią ocen 4,94. Ze względu na to zostałem wyróżniony nagrodą specjalną, przyznaną przez Dziekana i Władze Dziekańskie Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM opisaną w punkcie **15**.

Autorstwo materiałów dydaktycznych:
Jestem współautorem dwóch skryptów dla studentów farmacji:

1. K. Paradowska, T. Gubica, M.K. Jamróz, S. Kaźmierski, K. Łastawska, D.M. Pisklak, **Ł. Szeleszczuk**, S. Warycha, K. Zawada, A. Zimniak: Ćwiczenia laboratoryjne z chemii fizycznej. Wydanie IV. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
2010 r., ISBN-978-76-3783-213-8.

2. T. Gubica, K. Gulik, M.K. Jamróz, S. Kaźmierski, K. Łastawska, D.M. Pisklak, K. Paradowska, **Ł. Szeleszczuk**, S. Warycha, K. Zawada, A. Zimniak: Ćwiczenia laboratoryjne z chemii fizycznej. Wydanie V. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2012 r., ISBN-987-83-7637-212-9

Opieka nad Studenckim Kołem Naukowym
Pełnię funkcję opiekuna Studenckiego Koła Naukowego Free Radicals działającego przy Zakładzie Chemii Fizycznej. Koło to zajęło w roku akademickim 2016/2017 trzecie miejsce w Rankingu Kół Naukowych WF WUM. Członkowie Koła są współautorami wystąpień konferencyjnych i artykułów naukowych.

Osiągnięcia związane z popularyzacją nauki
1. Od roku 2015 jestem zaangażowany w coroczne prowadzenie zajęć dla licealistów w ramach programu „Poznaj nasz wydział" realizowanego na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM. W ramach tego programu prowadzę seminarium oraz ćwiczenia praktyczne z wykorzystania metod dokowania w projektowaniu leków.
2. W roku 2016 w ramach Festiwalu Nauki przygotowałem i wygłosiłem wykład na temat zastosowania metod modelowania molekularnego w projektowaniu nowych leków.
3. Od 2017 roku na specjalne zaproszenie Pani Anny Koszyckiej, Dyrektor XXVII L.O. im. Tadeusza Czackiego w Warszawie (którego jestem absolwentem) prowadzę zajęcia dla uczniów z klas o profilu biologiczno-chemicznym m.in. z podstaw metod modelowania molekularnego.

18. Działalność organizacyjna

1. Od 2017 roku będąc przedstawicielem pracowników naukowo-dydaktycznych niebędących samodzielnymi pracownikami nauki pełnię funkcję Członka Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM.
2. Jestem członkiem ogólnowydziałowej komisji (Zespół II) dokonującej hospitacji zajęć dydaktycznych prowadzonych na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM.
3. Jestem członkiem Wydziałowej Komisji Konkursowej ds. konkursów na stanowiska Kierowników jednostek i Nauczycieli akademickich.
4. Byłem członkiem jury w LIV Konkursie Prac Magisterskich na kierunku Farmacja.
5. Od 2016 r. jestem recenzentem prac w dziedzinie farmacji zgłaszanych na Warszawski Międzynarodowy Kongres Medyczny (WIMC), organizowany przez Samorząd Studentów WUM.
6.Jestem współorganizatorem ogólnopolskiej konferencji naukowej "Fizyka Medyczna-Farmacja Fizyczna" która odbyła się 24.05.2018 r. http://wmpm.fuw.edu.pl Konferencja powstaje we współpracy Zakładu Chemii Fizycznej WF WUM oraz Zakładu Fizyki Biomedycznej Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego.

19. Członkostwo w towarzystwach naukowych

Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego (PTFarm) oraz Polskiego Towarzystwa Chemicznego (PTChem).

20.Wykład na zaproszenie

W dniu 07.11.2017 wygłosiłem wykład na zaproszenie pt. „Farmaceutyczne hydraty" podczas posiedzenia referatowego organizowanego przez Zarząd Oddziału Warszawskiego PTFarm oraz Zarząd Warszawskiej Okręgowej Izby Aptekarskiej w Warszawie.

Łukasz Jan Szeleszczuk
Zakład Chemii Fizycznej
Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy
Wydział Farmaceutyczny
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Warszawski Uniwersytet Medyczny

28.06.2018 r.

Szeleszczuk