



Skład osobowy

www.chemfiz.cm.umk.pl

Kierownik Katedry:

- [prof. dr hab. n. chem. Piotr Cysewski](#)

Profesorowie uniwersytetu:

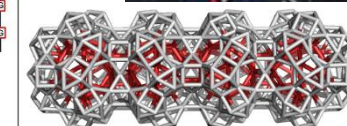
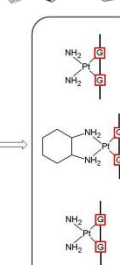
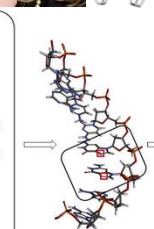
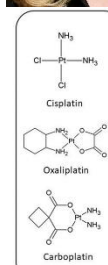
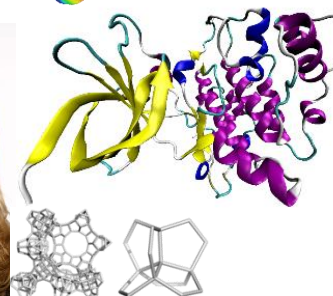
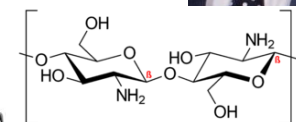
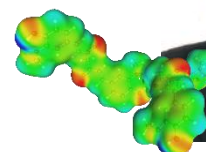
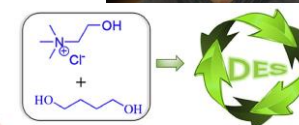
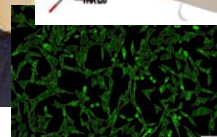
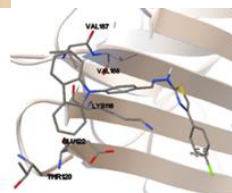
- [dr hab. n. farm. Beata Szeffler, prof. UMK](#)
- [dr hab. inż. Przemysław Krawczyk, prof. UMK](#)

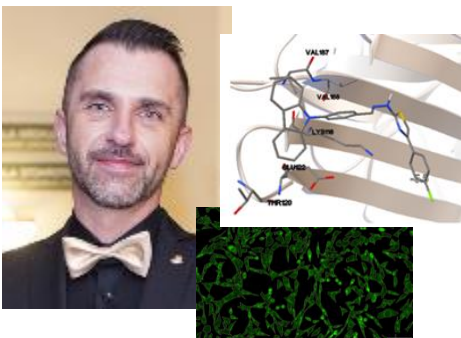
Adiunkci:

- [dr inż. Tomasz Jeliński](#)
- [dr inż. Przemysław Czeleń](#)
- [dr inż. Maciej Przybyłek](#)

Pozostali pracownicy:

- mgr inż. Anna Cieślińska - specjalista inżynieryjno-techniczny
(+48) 525 853 611
- inż. Tomasz Miernik - specjalista inżynieryjno-techniczny
(+48) 525 853 680 tomasz.miernik@cm.umk.pl





Cele strategiczne:

A. Praktyczne wykorzystywanie w obrazowaniu medycznym

B. Wdrożenie do zastosowań w optyce nieliniowej

Przedmiot badań:

Pochodne:

chalkonu, fenantroimidazolu, oksazolonu, imidazolu, benzofuranu, karbazolu, oksazolu, imidazolu, pyrazolu, oksazolonu, ...

Realizacja:

A1, B1. Połączenie eksperymentów *in silico* oraz laboratoryjnych

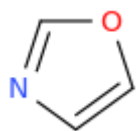
A2, B2. Uwzględnienie barwników należących do różnych klas związków chemicznych, celem weryfikacji pożądanych cech spektroskopowych oraz biologicznych; zróżnicowane zastosowanie w potencjalnych badaniach z użyciem preparatów żywych komórek;

A3. Badania *in vitro* mające na celu potwierdzenie słuszności wyboru struktury chemicznej sondy fluorescencyjnej;

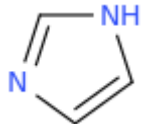
A4. Rozpoznanie miejsc aktywnego wiązania zaprojektowanych barwników z białkami oraz ocena zmian strukturalnych białka po koniugacji ze znacznikiem;

B3. Optymalizacja parametrów strukturalnych celem maksymalizacji odpowiedzi nieliniowej - wykorzystywanie jako przełączniki i sensory optyczne;

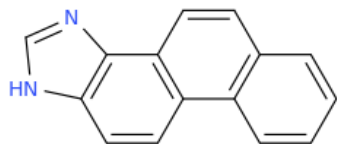
B4. Przeprowadzenie eksperymentów NLO indukowanych laserem, takich jak Generacja Drugiej Harmonicznej (ang. SHG) oraz Generacja Trzeciej Harmonicznej (ang. THG).



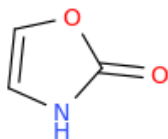
oksazol



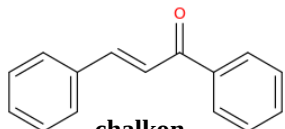
imidazol



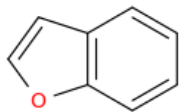
fenantroimidazol



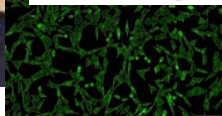
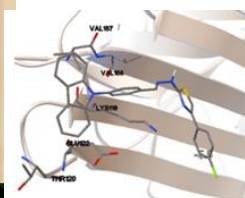
oksazolon



chalkon

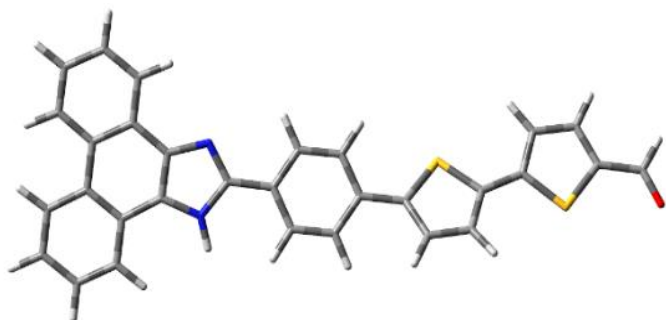


benzofuran

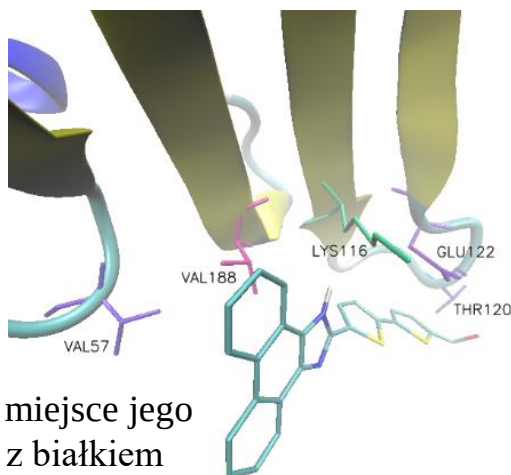


Przykładowa realizacja

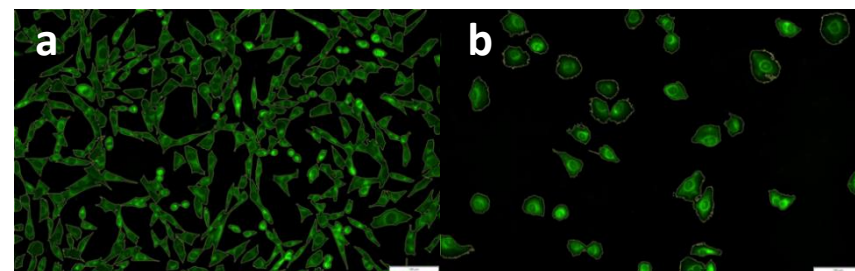
Sławomir Kula, Łukasz Kazmierski, Michał Filapek, **Przemysław Krawczyk**, *Influence of a bithiophene substituent on the properties of a new fluorescent probe – Theoretical and experimental study*, Journal of Molecular Structure, 1281, 2023, 135151. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.135151



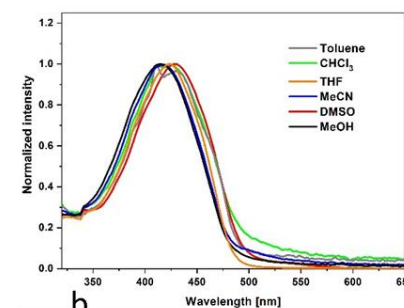
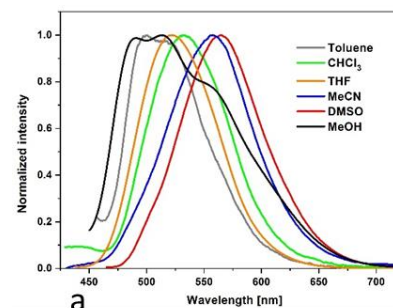
5'-(1H-phenanthro[9,10-d]imidazol-2-yl)-[2,2'-bithiophene]-5-carbaldehyde



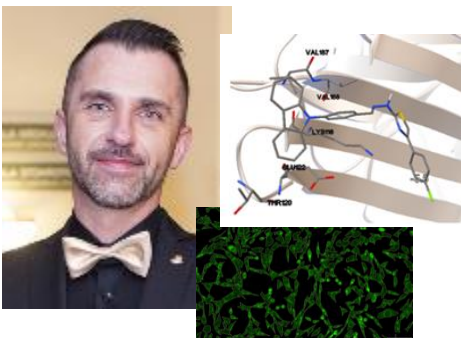
Struktura markera oraz miejsce jego aktywnego wiązania z białkiem



Obraz wykrywania obiektu dla (a) komórek 3T3 wybarwionych markerem po utrwaleniu metanolem, b) komórek T24 wybarwionych IA-2 po utrwaleniu metanolem



Widma UV-Vis (a) i emisji (b)

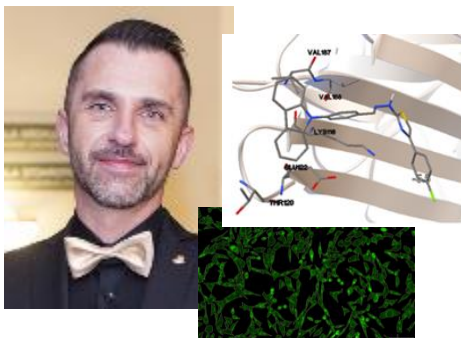


Sondy fluorescencyjne wykorzystywane w obrazowaniu medycznym – analiza koniugatów z białkiem oraz badania *in vitro*

1. Sławomir Kula, Łukasz Kazmierski, Michal Filapek, **Przemysław Krawczyk**, *Influence of a bithiophene substituent on the properties of a new fluorescent probe – Theoretical and experimental study*, Journal of Molecular Structure, 1281 (2023), 135151. DOI: 10.1016/j.molstruc.2023.135151
2. **Przemysław Krawczyk**, Sławomir Kula, Klaudia Seklecka, Krzysztof Z. Łączkowski, Synthesis, electrochemical, optical and biological properties of new carbazole derivatives, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy 267 (2022) 120497. DOI: 10.1016/j.saa.2021.120497
3. **Przemysław Krawczyk**, Beata Jędrzejewska, Joanna Cytarska, Klaudia Seklecka, Krzysztof Z. Łączkowski, *Effect of the chloro-substitution on electrochemical and optical properties of new carbazole dyes*, Materials, Materials: 14 (11) (2021) 1-22, 3091. DOI: 10.3390/ma1411309
4. Sławomir Kula, **Przemysław Krawczyk**, Łukasz Kazmierski, Michal Filapek, Synthesis, physicochemical characterization and biological properties of new 5-(1H-phenanthro[9,10-d]imidazol-2-yl)-thiophene-2-carbaldehyde, Journal of Molecular Structure 1252 (2022) 132122. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.132122
5. Sławomir Kula, **Przemysław Krawczyk**, Michal Filapek, Anna M. Maroń, Influence of N-donor substituents on physicochemical properties of phenanthro[9,10-d]imidazole derivatives, Journal of Luminescence 233 (2021) 117910. DOI: 10.1016/j.jlumin.2021.117910
6. **Przemysław Krawczyk**, Beata Jędrzejewska, Klaudia Seklecka, Joanna Cytarska, Krzysztof Z. Łączkowski, Effect of the Chloro-Substitution on Electrochemical and Optical Properties of New Carbazole Dyes, Materials 14 (2021) 1-22. DOI: 10.3390/ma14113091

Wykazano, że nowo zsyntezowane barwniki charakteryzują się stanami z wewnątrzcząsteczkowym przeniesieniem ładunku oraz silną polarnością stanów wzbudzonych. Zgodnie z oczekiwaniami, pasma absorpcji i fluorescencji markerów ulegają przesunięciom batochromowym ze wzrostem polarności rozpuszczalników. Zarówno badania teoretyczne, jak i eksperymentalne wykazały duże powinowactwo barwników do białka i łatwość tworzenia biokompleksów. Barwniki nie wykazywały działania immunotoksycznego oraz działania rakotwórczego. Wykazano jednocześnie, że koniugacja nowo tworzonych markerów z białkami nie wpływa na przesunięcie pasm absorpcji i fluorescencji. Z kolei koniugacja zwiększa wartość przesunięcia Stokesa, co potwierdza możliwość wykorzystania barwników jako markerów fluorescencyjnych w obrazowaniu medycznym. Badania eksperymentalne z wykorzystaniem linii komórkowych wykazały niską cytotoksyczność barwników przy stężeniu 1 µg/ml i brak efektu cytotoksycznego przy stosowaniu niższych stężeń, przy jednoczesnym zachowaniu ich zdolności fluorescencji w środowisku biologicznym. Udowodniło to możliwość ich stosowania jako solidne trackery komórkowe- można bez wątpliwości stosować je do barwienia filamentów aktynowych. Markery najprawdopodobniej wiążą się z białkami zewnętrznej błony komórkowej z możliwością barwienia mitochondriów. Markery nie były skołokalizowane z jądrem i włóknami aktynowymi.

dr inż. hab. Przemysław Krawczyk, Prof. UMK



- Sumaryczny IF: **113.8**
- Sumaryczna liczba punktów MEiN: **2109**
- Indeks Hirscha: 12 (Scopus, Web of Science)
- Sumaryczny CiteScore : 435

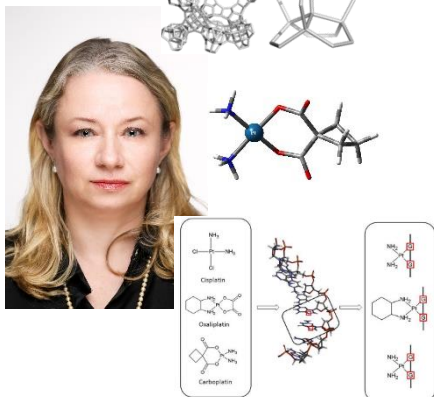
Sondy fluorescencyjne wykorzystywane w obrazowaniu medycznym
– analiza koniugatów z białkiem oraz badania *in vitro*

Sondy fluorescencyjne wykorzystywane w obrazowaniu medycznym
– wpływ zmian strukturalnych na warunki koniugacji

Sondy fluorescencyjne do zastosowań w optyce nieliniowej

Współpraca z krajowymi ośrodkami naukowymi:

1. Uniwersytet Śląski w Katowicach Instytut Chemii
2. Politechnika Wrocławska Wydział Chemii
3. Politechnika Bydgoska Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej
4. Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu Wydział farmaceutyczny



I
Badanie stabilności wiązania kompleksów Pt (II,IV) lek – związek aromatyczny z wolną parą elektronową na atomie N7 i/lub N1 w pierścieniu, ich właściwości fizykochemicznych, termodynamicznych, spektroskopowych oraz badanie aromatyczności.

Badania teoretyczne maja na celu :

- Ilościową charakterystykę reaktywności leków platyno-pochodnych z fizjologicznymi cząsteczkami docelowymi takimi jak zasady nukleinowe;
- Charakterystyka powinowactwa różnych związków heterocyklicznych w konkurencji do zasad azotowych;
- Ocena potencjalnych konsekwencji ewentualnego wpływu na efekt terapeutyczny;

Badania doświadczalne:

- Synteza kompleksu leków Pt z zasadami nukleinowymi, witaminami z grupy B, kofeiną, teofiliną i lekami przeciwwirusowymi;
- Określenie reaktywności związków Pt pochodnych, entalpii reakcji tworzenia kompleksów lek-zasada azotowa i lek-B witamina/inny związek oraz określenie powinowactwa reagentów – wykorzystanie mikrokalorymetru ITC;
- Poznanie mechanizmu reakcji kompleksowania leków cis-Pt z wybranymi witaminami o strukturze heterocyklicznej;
- badania kinetyki procesów kompleksowania;

II

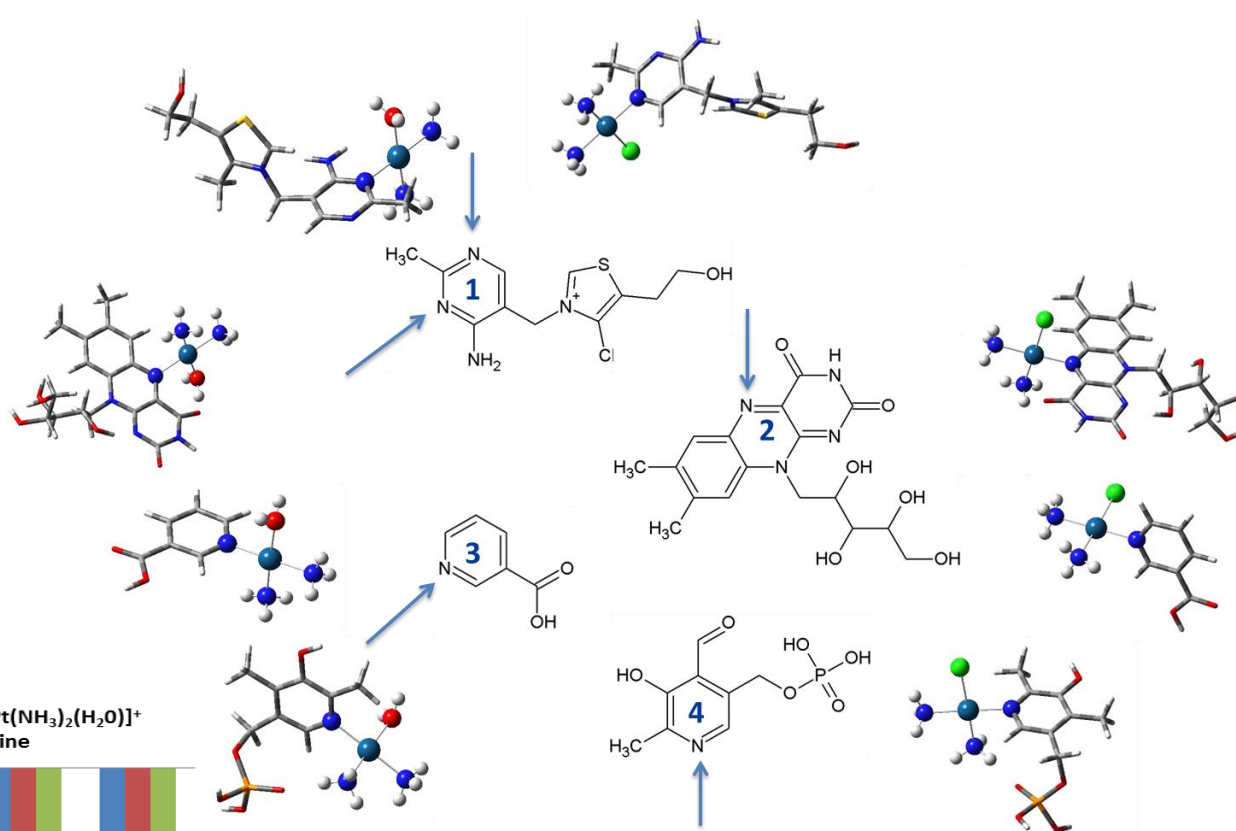
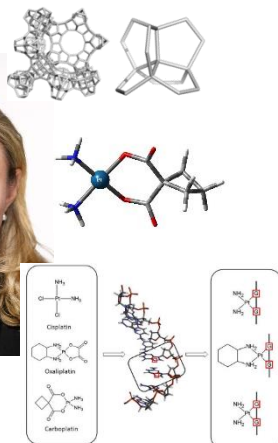
Projektowanie i synteza nowych leków Pt (II) i (IV).

III

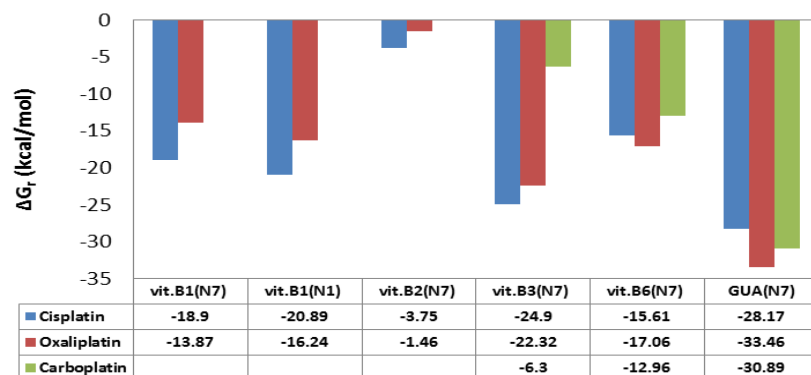
Wykorzystanie nanostruktur jako nanonośników w terapii celowanej.

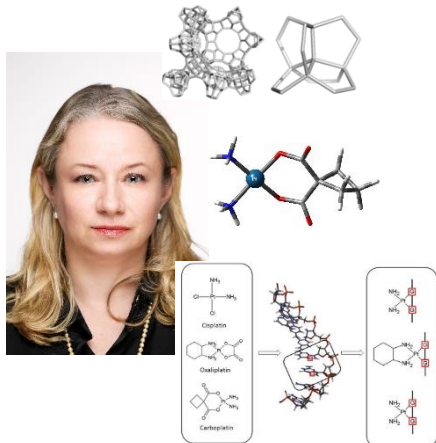
Przykładowa realizacja

B WITAMINY oraz ich KOMPLEKSY Z CISPALTYNĄ



cis-Pt-Chloroaqua, Pt-DACH-Chloroaqua and $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{H}_2\text{O})]^+$ reactions with B vitamins and Guanine

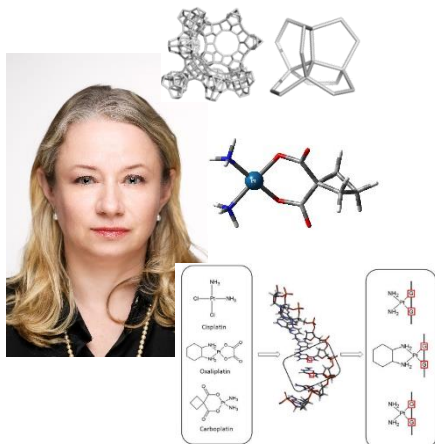




Terapia celowana w leczeniu przeciwnowotworowym

- 1. Szeffler, B.; Czeleń, P.** Will the interactions of some platinum (II)-based drugs with B-vitamins reduce their therapeutic effect in cancer patients? Comparison of chemotherapeutic agents such as cisplatin, carboplatin and oxaliplatin : a review., *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 2, 1-21, 1548.
- 2. Szeffler, B.; Czeleń, P.; Wojtkowiak, K.; Jezierska, A.** Affinities to oxaliplatin : vitamins from B group vs. nucleobases., *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 18, 1-15; 10567.
- 3. Szeffler, B.; Czeleń, P.; Krawczyk, P.** The Affinity of Carboplatin to B-Vitamins and Nucleobases., *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 3634.
- 4. Szeffler, B.; Czeleń, P.; Szczepanik, A.; Cysewski, P.** Does the Affinity of Cisplatin to B-Vitamins Impair the Therapeutic Effect in the Case of Patients with Lung Cancer-consuming Carrot or Beet Juice?, *Anticancer. Agents Med. Chem.* 2019, 19, 1775–1783.
- 5. Szeffler, B.; Czeleń, P.; Kruszewski, S.; Siomek-Górecka, A.; Krawczyk, P.** The assessment of physicochemical properties of Cisplatin complexes with purines and vitamins B group., *J. Mol. Graph. Model.* 2022, 113, 1-15;108144.
- 6. Szeffler, B.; Makarewicz, A.; Obońska, E.; Rutkowska, D.; Czeleń, P.** Docking of carboplatin towards chosen nanostructures., *Biointerface Res. Appl. Chem.* 2023, 13,2,1-10, 109.
- 7. Szeffler, B.; Czeleń, P.** Docking of cisplatin on fullerene derivatives and some cube rhombellane functionalized homeomorphs., *Symmetry-Basel.* 2019, 11, 7, 874, 1-11.
- 8. Szeffler, B.; Czeleń, P.** Docking of polyethylenimines derivatives on cube rhombellane functionalized homeomorphs., *Symmetry-Basel.* 2019, 11, 8, 1048, 1-14.
- 9. Nagy K.; Szeffler B.; Nagy C. L.** Computational exploration of functionalized rhombellanes : building blocks and double-shell structures., *Symmetry-Basel.* 2020, 12, 3, 1-7 343.
- 10. Szeffler, B.** Nanotechnology, from quantum mechanical calculations up to drug delivery., *Int. J. Nanomed.* 2018, 13, 6143-6176.
- 11. Szeffler, B.; Diudea M.V.; Putz M.V.; Grudzinski I.P.** Molecular dynamic studies of the complex polyethylenimine and glucose oxidase., *Int. J. Mol. Sci.* 2016,17, 11, 1796, 1-13.

dr inż. hab. Beata Szeffler, Prof. UMK



- Sumaryczny IF: **107.8**
- Sumaryczna liczba punktów MEiN: **2376**
- Indeks Hirscha: 10 (Scopus, Web of Science)
- Cytowania: 314 (Scopus), 399 (Google Scholar)

Badania teoretyczne i eksperymentalne:

- nad stabilności wiązania kompleksów Pt (II,IV) lek – związek aromatyczny z wolną parą elektronową na atomie N7 i/lub N1 w pierścieniu;
- poszukiwanie nowych leków Pt (II) i (IV): projektowanie i synteza;
- wykorzystanie nanostruktur jako nanonośników przeciwnowotworowych terapii celowanych;

CDK2

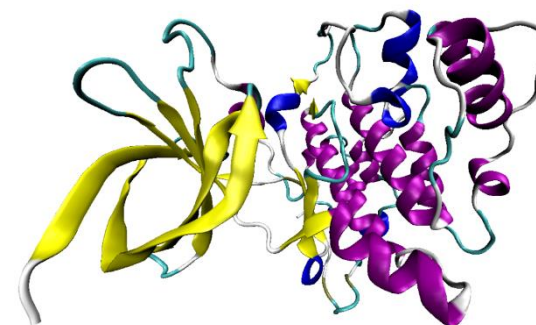
Cyclin-dependent kinase 2



(PDB ID: 1E9H)

GSK-3 β

Glycogen synthase kinase 3 β



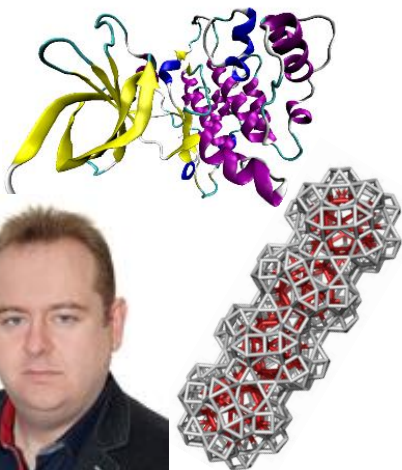
(PDB ID: 1Q41)

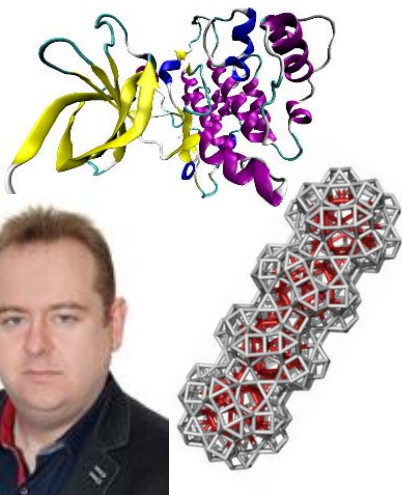
Zastosowanie metod chemii obliczeniowej

- Oceny zdolności inhibicyjnej potencjalnych leków względem enzymów, (identyfikacji kluczowych oddziaływań inhibitorów w ramach miejsc aktywnych; ocena stabilności układów heteromolekularnych).
- Opis immobilizacji leków na powierzchni nanozwiązków,
- Projektowania nowych nanonośników substancji czynnych farmakologicznie,
- Wsparcia realizacji syntez chemicznych w kontekście identyfikacji nowych związków oraz oceny ich właściwości spektroskopowych oraz molekularnych.
- Oceny właściwości strukturalnych układów makromolekularnych.

Metody:

- Dynamika molekularna
- MMPBSA
- Dokowanie molekularne
- *ab-initio*, first principle





Przykładowe realizacje

Ocena zdolności inhibicyjnych pochodnych oraz analogów izatyny względem miejsc aktywnych enzymów CDK2 i GSK3-β

- Czeleń, P. (2017). Inhibition mechanism of CDK-2 and GSK-3β by a sulfamoylphenyl derivative of indoline - a molecular dynamics study. *Journal of Molecular Modeling*, 23, 230,1–11. <https://doi.org/10.1007/s00894-017-3395-8>
- Czeleń, P. (2016). Molecular dynamics study on inhibition mechanism of CDK-2 and GSK-3β by CHEMBL272026 molecule. *Structural Chemistry*, 27, 1807–1818. <https://doi.org/10.1007/s11224-016-0803-0>
- Czeleń, P., & Szefler, B. (2015). Molecular dynamics study of the inhibitory effects of ChEMBL474807 on the enzymes GSK- 3β and CDK-2. *Journal of Molecular Modeling*, 21, 74,1–8. <https://doi.org/10.1007/s00894-015-2627-z>

Zaprojektowanie 79 nowych dwupodstawionych pochodnych izatyny jako inhibitorów CDK2

- Czeleń, P. (2019). Investigation of the inhibition potential of new oxindole derivatives and assessment of their usefulness for targeted therapy. *Symmetry-Basel*, 11, 974,1–20. <https://doi.org/10.3390/sym11080974>

Zaprojektowanie 112 nowych dwupodstawionych pochodnych izatyny jako inhibitorów GSK3-β

- Czeleń, P., & Szefler, B. (2021). The oxindole derivatives, new promising GSK-3b inhibitors as one of the potential treatments for Alzheimer's disease : a molecular dynamics approach. *Biology*, 10, 1–17. <https://doi.org/10.3390/biology10040332>

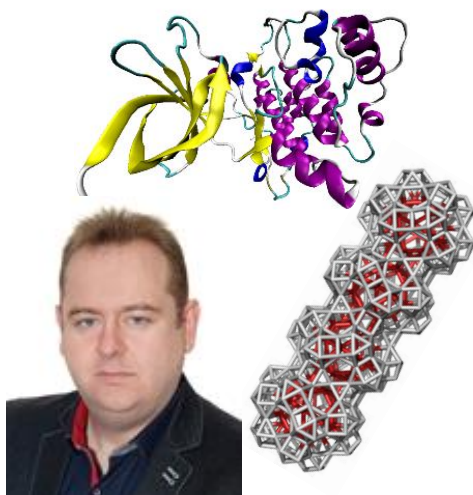
Zaprojektowanie oraz synteza pochodnych izatyny jako inhibitorów CDK2

- Czeleń, P., Skotnicka, A., & Szefler, B. (2022). Designing and Synthesis of New Isatin Derivatives as Potential CDK2 Inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms23148046>

Immobilizacja pochodnych oraz analogów izatyny na nanoosnikach (fulleren C60 oraz jego pochodne, nanotuby, rombofeny)

- Czeleń, P., Szefler, B., & Skotnicka, A. (2023). A computational study of the immobilization of new 5-nitroisatine derivatives with the use of C60-based functionalized nanocarriers. *Symmetry-Basel*, 15, 1–16. <https://doi.org/10.3390/sym15010226>
- Czeleń, P., & Szefler, B. (2020). The immobilization of oxindole derivatives using : new designed functionalized C60 nanomolecules. *Symmetry-Basel*, 12, 1–13. <https://doi.org/10.3390/sym12040636>
- Czeleń, P. (2019). Investigation of the inhibition potential of new oxindole derivatives and assessment of their usefulness for targeted therapy. *Symmetry-Basel*, 11, 974,1–20. <https://doi.org/10.3390/sym11080974>
- Czeleń, P., & Szefler, B. (2019). The immobilization of ChEMBL474807 molecules using different classes of nanostructures. *Symmetry-Basel*, 11, 980,1–13. <https://doi.org/10.3390/sym11080980>
- Czeleń, P., & Szefler, B. (2019). The immobilization of oxindole derivatives with use of cube rhombellane homeomorphs. *Symmetry-Basel*, 11, 900,1–11. <https://doi.org/10.3390/sym11070900>

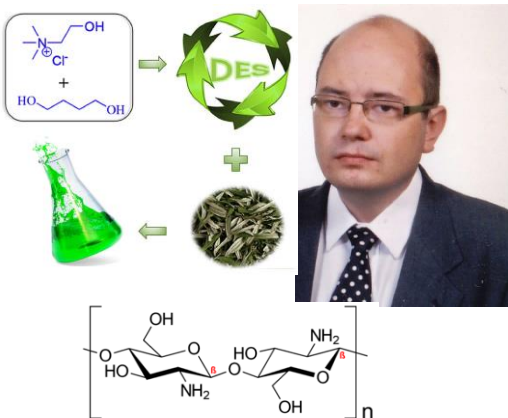
dr inż. Przemysław Czeleń



- Sumaryczny IF: **110.2**
- Sumaryczna liczba punktów MEiN: **2319**
- Indeks Hirscha: 8 (Scopus, Web of Science)
- Cytowania: 214 (Scopus), 201 (Web of Science)

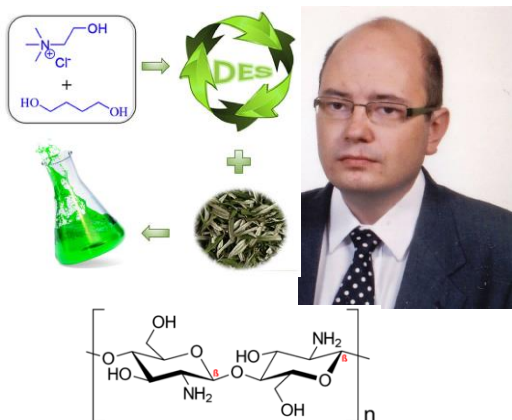
Ocena zdolności inhibicyjnych analogów izatyny względem miejsc aktywnych enzymów CDK2 i GSK3- β - badania przesiewowe

Immobilizacja pochodnych oraz analogów izatyny na nanonośnikach (fulleren C60 oraz jego pochodne, nanotuby, romboleny)



Najważniejsze cele prowadzonych badań

- ⦿ Synteza nowych ko-kryształów
- ⦿ Formułowanie modeli umożliwiających wirtualny skryning ko-kryształów w oparciu o deskryptory molekularne
- ⦿ Wyznaczanie diagramów fazowych SLE w oparciu o metody termoanalityczne
- ⦿ Charakteryzowanie rozpuszczalności farmaceutyków w różnych czystych organicznych i wodno-organicznym rozpuszczalnikach
- ⦿ Poszukiwania efektywnych „zielonych” rozpuszczalników dla zastosowań farmaceutycznych



Skaningowa kalorymetria różnicowa
DSC



Młyn kulowy do
syntezy mechanochemicznej



Spektroskopia IR z przystawką ATR



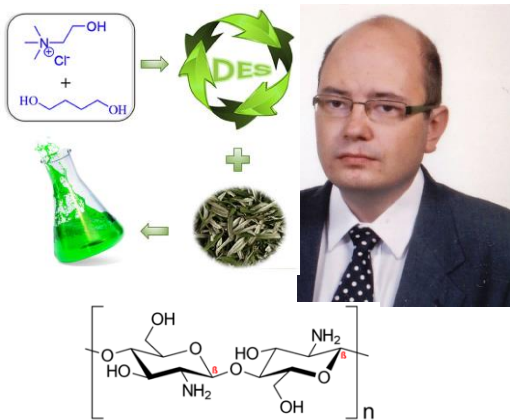
Spektroskopia UV-VIS

Postacie stałe:

- współkryształy
- eutektyki
- układy amorficzne

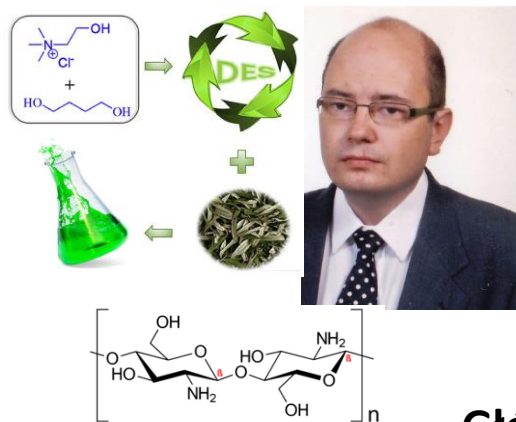
Postacie ciekłe:

- ekologiczne i efektywne rozpuszczalniki
- NADES, DES, ciecze jonowe



1. **Maciej Przybyłek**, Tomasz Jeliński, Julia Słabuszewska, Dorota Ziółkowska, Karina Mroczyńska, Piotr Cysewski, Application of Multivariate Adaptive Regression Splines (MARSplines) Methodology for Screening of Dicarboxylic Acid Cocrystal Using 1D and 2D Molecular Descriptors, Cryst. Growth Des. 19 (2019) 3876–3887. IF: 4,089, Punktacja MEiN: 100.
2. Piotr Cysewski, **Maciej Przybyłek**, Anna Kowalska, Natalia Tymorek, Thermodynamics and intermolecular interactions of nicotinamide in neat and binary solutions: Experimental measurements and COSMO-RS concentration dependent reactions investigations, Int. J. Mol. Sci. 22 (2021) 7365. IF: 6,208, Punktacja MEiN: 140.
3. **Maciej Przybyłek**, Patrycja Walczak, Dorota Ziółkowska, Izabela Grela, Piotr Cysewski, Studies on the solid–liquid equilibria and intermolecular interactions Urea binary mixtures with Sulfanilamide and Sulfacetamide, J. Chem. Thermodyn. 153 (2021) 106308. IF: 3,269, Punktacja MEiN: 100.
4. **Maciej Przybyłek**, Anna Miernicka, Mateusz Nowak, Piotr Cysewski*, New Screening Protocol for Effective Green Solvents Selection of Benzamide, Salicylamide and Ethenzamide, Molecules. 27 (2022) 3323. IF: 4,927, Punktacja MEiN: 140.
5. Piotr Cysewski*, Tomasz Jeliński, **Maciej Przybyłek**, Application of COSMO-RS-DARE as a Tool for Testing Consistency of Solubility Data: Case of Coumarin in Neat Alcohols, Molecules. 27 (2022) 5274. IF: 4,927, Punktacja MEiN: 140.
6. Piotr Cysewski, Tomasz Jeliński, **Maciej Przybyłek**, Wiktor Nowak, Michał Olczak, Solubility Characteristics of Acetaminophen and Phenacetin in Binary Mixtures of Aqueous Organic Solvents: Experimental and Deep Machine Learning Screening of Green Dissolution Media, Pharmaceutics. 14 (2022) 2828. IF: 6,525, Punktacja MEiN: 100.
7. Piotr Bełdowski, **Maciej Przybyłek**, Damian Bełdowski, Andra Dédinaité, Alina Sionkowska, Piotr Cysewski, Per M. Claesson, Collagen type II–hyaluronan interactions – the effect of proline hydroxylation: a molecular dynamics study, J. Mater. Chem. B. 10 (2022) 9713–9723. IF: 7,571, Punktacja MEiN: 140.
8. **Maciej Przybyłek**, Piotr Bełdowski, Florian Wieland, Piotr Cysewski, Alina Sionkowska, Collagen Type II–Chitosan Interactions as Dependent on Hydroxylation and Acetylation Inferred from Molecular Dynamics Simulations, Molecules 28 (2023) 154. IF: 4,927, Punktacja MEiN: 140.

dr inż. Maciej Przybyłek



- Sumaryczny IF: **144.9**
- Sumaryczna liczba punktów MEiN: **3078**
- Indeks Hirscha: 14 (Scopus, Web of Science)
- Cytowania: 488 (Scopus), 469 (Web of Science)

Główne obszary badań: nowe formy leków w postaci:

ciał stałych - wieloskładnikowe dyspersje API+ekscypient
(ze szczególnym uwzględnieniem współkryształów farmaceutycznych)

cieczy - optymalizacja rozpuszczalności API w rozpuszczalnikach
akceptowalnych farmaceutycznie

Dodatkowy obszar badań:

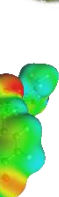
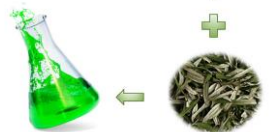
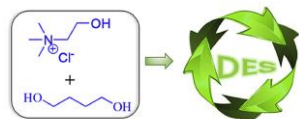
Biomateriały i biopolimery (kompleksy białek z chitozanem i kwasem hialuronowym)

Wykorzystanie DES oraz NADES jako ciekłych postaci leków



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy



Cele:

Znalezienie (naturalnych) głębokich eutektyków, (DES, NADES) oferujących **zwiększenie rozpuszczalności** substancji aktywnych farmakologicznie stanowiących **realną alternatywę** dla tradycyjnych rozpuszczalników.

Przedmiot badań:

sulfonamidy, metyloksantyny, edarawon, kurkumina, ...

- Poznanie mechanizmów odpowiedzialnych za wzrost rozpuszczalności i wyjaśnienie przyczyn obserwowanych zjawisk przy użyciu metod *in silico*.
- Stworzenie protokołów umożliwiających szybki i skuteczne badania przesiewowe mające na celu wybranie najbardziej efektywnych rozpuszczalników.



Perspektywy

- Opracowanie preparatów farmaceutycznych wykorzystujących roztwory substancji aktywnych w NADES w celu bezpiecznego zwiększenia ich biodostępności.

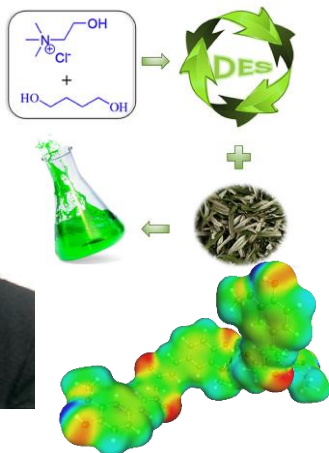


Wykorzystanie DES oraz NADES jako ciekłych postaci leków



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy



Przykładowa realizacja

Pharm Res (2019) 36: 116
<https://doi.org/10.1007/s11095-019-2643-2>

RESEARCH PAPER

Natural Deep Eutectic Solvents as Agents for Improving Solubility, Stability and Delivery of Curcumin

Tomasz Jeliński¹ • Maciej Przybyłek¹ • Piotr Cysewski¹

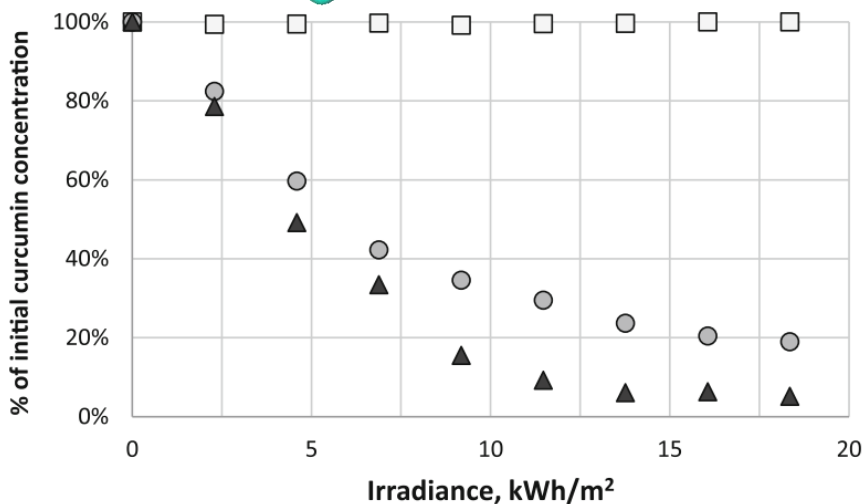


Fig. 2 Percentage of the initial concentration of curcumin as the function of the irradiance from artificial sunlight. White squares denote curcumin dissolved in NADES, black triangles denote curcumin dissolved in methanol, while grey circles stand for curcumin powder.

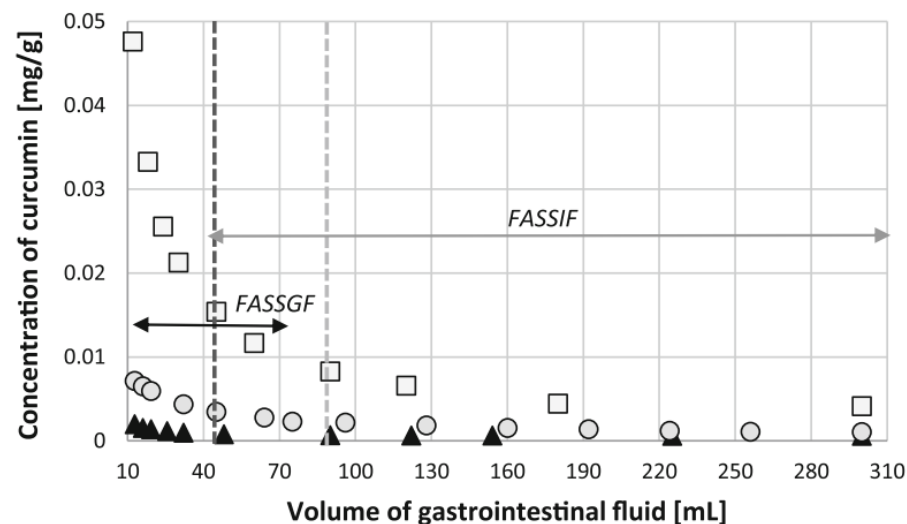
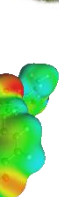
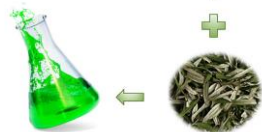
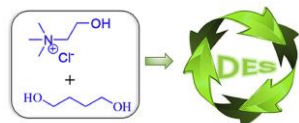
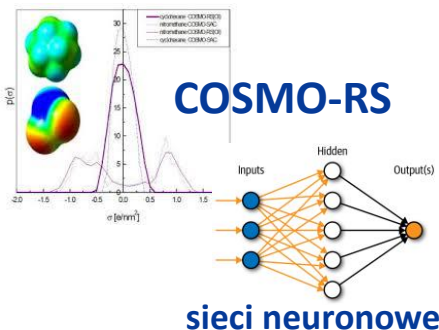


Fig. 3 Concentration of curcumin contained in NADES in different solvents: water (black triangles), FASSGF (grey circles) and FASSIF (white squares) as the function of the volume of the simulated gastrointestinal fluid. The black vertical line denotes the median volume of the gastric fluid (47 mL), while the grey vertical line is the median volume of the small intestinal fluid (83 mL), both in fasted state. The horizontal lines depict the volume ranges of the two gastrointestinal fluids found among different individuals.



1. Cysewski, P., **Jeliński**, T., Przybyłek, M. (2023). Intermolecular interactions of edaravone in aqueous solutions of ethaline and glyceline inferred from experiments and quantum chemistry computations. *Molecules*, 28, 1–24. (IF = 4.927, MNiSW = 140)
2. **Jeliński**, T., Cysewski P. (2022). Quantification of Caffeine Interactions in Choline Chloride Natural Deep Eutectic Solvents: Solubility Measurements and COSMO-RS-DARE Interpretation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 7832. (IF = 6.208, MNiSW = 140)
3. Cysewski, P., **Jeliński**, T., Cymerman, P., Przybyłek, M. (2021). Solvent Screening for Solubility Enhancement of Theophylline in Neat, Binary and Ternary NADES Solvents: New Measurements and Ensemble Machine Learning. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 7347. (IF = 6.208, MNiSW = 140)
3. **Jeliński**, T., Stasiak, D., Kosmalski, T., Cysewski, P. (2021). Experimental and Theoretical Study on Theobromine Solubility Enhancement in Binary Aqueous Solutions and Ternary Designed Solvents. *Pharmaceutics*, 13, 1–21. (IF = 6.525, MNiSW = 100)
4. Cysewski, P., **Jeliński**, T. (2019). Optimization, thermodynamic characteristics and solubility predictions of natural deep eutectic solvents used for sulfonamide dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*, 570, 1–15. (IF = 4.845, MNiSW = 100)
6. **Jeliński**, T., Przybyłek, M., Cysewski, P. (2019). Natural deep eutectic solvents as agents for improving solubility, stability and delivery of curcumin. *Pharmaceutical Research*, 36, 1–10. (IF = 3.242, MNiSW = 70)
7. **Jeliński**, T., Przybyłek, M., Cysewski, P. (2019). Solubility advantage of sulfanilamide and sulfacetamide in natural deep eutectic systems : experimental and theoretical investigations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45, 1120–1129. (IF = 2.365, MNiSW = 70)
8. **Jeliński**, T., Cysewski, P. (2018). Application of a computational model of natural deep eutectic solvents utilizing the COSMO-RS approach for screening of solvents with high solubility of rutin. *Journal of Molecular Modeling*, 24, 1–17. (IF = 1.335, MNiSW = 25)

Metody *in silico*



UV-VIS

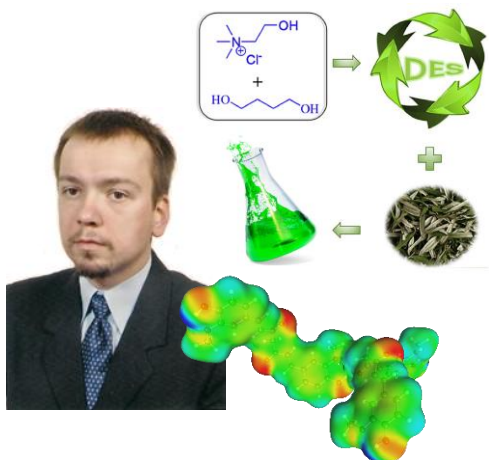


FTIR-ATR



DSC

dr inż. Tomasz Jeliński



- Sumaryczny IF: **85.9**
- Sumaryczna liczba punktów MEiN: **1787**
- Indeks Hirscha: 10 (Scopus, Web of Science)
- Cytowania: 327 (Scopus)

Doświadczalne oraz teoretyczne badania przesiewowe mające na celu opracowanie składu naturalnych głębokich eutektyków (NADES) o wysokiej efektywności ekstrakcji i solubilizacji substancji aktywnych farmakologicznie.



Teoretyczne wsparcie doświadczalnego poszukiwania nowych postaci leków

Postacie stałe:

- współkryształy
- eutektyki
- układy amorficzne

COSMO-RS, CosmoConf,
Turbomole,
Gaussian, Dalton,
Gromacs, AMBER

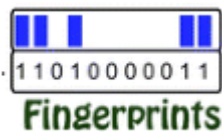
Postacie ciekłe:

- ekologiczne i efektywne rozpuszczalniki
- NADES, DES, ciecze jonowe

CCSD

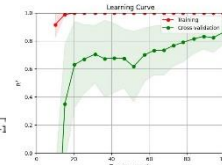
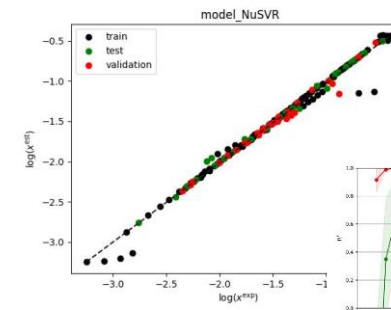
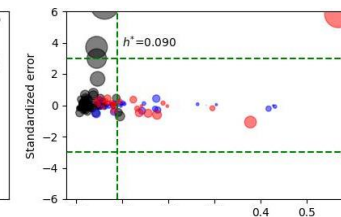
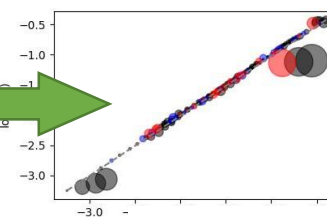
Python

Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy



0D	MolWt	138.12
1D	nrot	14
2D	LogP	3.04
3D	chi0C	4.56
	tpsa	57.22

Descriptors



```
# Define regressors and file names of stored models
model_names = [
    'AdaboostRegressor', 'AdaRegressor', 'BaggingRegressor', 'BayesKernelBde',
    'DecisionTreeRegressor', 'ExtraTreeRegressor', 'ElasticNet', 'ElasticNetCV',
    'HuberRegressor', 'GradientBoostingRegressor', 'GradientBoostingRegressorCV', 'Lasso', 'LassoCV',
    'LinearSVR', 'LinearSVC', 'LinearSVCCV', 'LinearSVC', 'LinearSVCCV', 'LogisticRegression', 'LogisticRegressionCV',
    'OrthogonalMatchingPursuit', 'OrthogonalMatchingPursuitCV', 'PassiveAggressiveRegressor', 'PassiveAggressiveRegressorCV',
    'RandomizedLogisticRegression', 'RandomizedLogisticRegressionCV', 'SGDRegressor', 'SGDRegressorCV', 'TheilSRegressor', 'TheilSRegressorCV',
    'TransformedGradientBoostingRegressor', 'TransformedGradientBoostingRegressorCV', 'XGBRegressor', 'XGBRegressorCV', 'HistGradientBoostingRegressor', 'HistGradientBoostingRegressorCV'
]
```


Meta-projekt



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU
Wydział Farmaceutyczny
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Wykorzystanie głębokiego uczenia maszynowego oraz sztucznej inteligencji



```
42 #-----
43 # models
44 from lightgbm import LGBMRegressor
45 import catboost as cb
46 from xgboost import XGBRegressor
47 import xgboost as xgb
48 from sklearn.linear_model import ARDRegression, BayesianRidge, ElasticNet, ElasticNetCV, Lasso, LassoLarsIC, LassoLars, LassoLarsCV, Lars
49 from sklearn.linear_model import OrthogonalMatchingPursuit, OrthogonalMatchingPursuitCV, RANSACRegressor, TheilSenRegressor
50 from sklearn.linear_model import SGDRegressor, LarsCV, Ridge, LassoLars, PassiveAggressiveRegressor
51 from sklearn.svm import NuSVR, SVR
52 from sklearn.neighbors import KNeighborsRegressor
53 from sklearn.ensemble import AdaBoostRegressor, GradientBoostingRegressor, ExtraTreesRegressor, BaggingRegressor
54 from sklearn.ensemble import HistGradientBoostingRegressor, RandomForestRegressor
55 from sklearn.dummy import DummyRegressor
56 from sklearn.tree import DecisionTreeRegressor, ExtraTreeRegressor
57 from sklearn.neural_network import MLPRegressor
58 from sklearn.metrics import make_scorer, mean_squared_error, r2_score
59 #-----
60 # Define regressors and file names of stored models
61 model_names = ['AdaBoostRegressor', 'ARDRegression', 'BaggingRegressor', 'BayesianRidge',
62               'DecisionTreeRegressor', 'DummyRegressor', 'ElasticNet', 'ElasticNetCV',
63               'ExtraTreeRegressor', 'GradientBoostingRegressor', 'GaussianProcessRegressor', 'HistGradientBoostingRegressor',
64               'HuberRegressor', 'KNeighborsRegressor', 'Lars', 'LarsCV',
65               'Lasso', 'LassoLars', 'LassoLarsCV', 'LassoLarsIC',
66               'LinearSVR', 'MLPRegressor', 'NuSVR', 'OrthogonalMatchingPursuit',
67               'OrthogonalMatchingPursuitCV', 'PassiveAggressiveRegressor', 'RANSACRegressor', 'Ridge',
68               'RandomForestRegressor', 'SGDRegressor', 'SVR', 'TheilSenRegressor',
69               'TransformedTargetRegressor', 'XGBRegressor', 'LGBMRegressor', 'CatBoostRegressor']
70
```

```
model.fit(X_train_std, y_train)
pickle.dump(model, open("../models/" + model_file, "wb"))
SaveModelAsText(model)
# Print the best parameters
print('-----')
print('Best parameters', study.best_params)
print('Best value', study.best_value)
print('Best trial', study.best_trial)
print('-----')
importance_par=optuna.importance.get_param_importances(study)
print(importance_par)
y_train_pred=model.predict(X_train_std)
y_test_pred=model.predict(X_test_std)
y_val_pred=model.predict(X_val_std)
Y_pred=model.predict(X_test_std)
PrintResults(model)
```

XGBRegressor

Best trial: 192. Best value: 0.0480922: 6%

310/5000 [23:25:18<188:13:55, 144.49s/it]

Wykorzystanie głębokiego uczenia maszynowego oraz sztucznej inteligencji

Modele regresji (modele-bazowe)



1. Linear Models:

ARDRegression, BayesianRidge, ElasticNet, ElasticNetCV, Lasso
LassoCV, LassoLars, LassoLarsCV, LassoLarsIC, LinearRegression
LinearSVR, Lars, LarsCV, Ridge, RidgeCV
SGDRegressor, TransformedTargetRegressor, TheilSenRegressor

2. Tree-based Models:

DecisionTreeRegressor, ExtraTreeRegressor,
RandomForestRegressor
BaggingRegressor, ExtraTreesRegressor

3. Boosting Models:

AdaBoostRegressor, GradientBoostingRegressor,
XGBoostRegressor, HistGradientBoostingRegressor

4. K-Nearest Neighbors:

KNeighborsRegressor

5. Support Vector Machines:

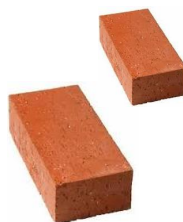
NuSVR, SVR

6. Neural Networks:

MLPRegressor

7. Other Models:

DummyRegressor, GammaRegressor(*),
GaussianProcessRegressor, HuberRegressor,
MultiOutputRegressor, OrthogonalMatchingPursuit,
OrthogonalMatchingPursuitCV, PassiveAggressiveRegressor
PoissonRegressor(*), RANSACRegressor,
TransformedTargetRegressor



Meta-modele regresji (klasyfikacji)

Blending, Stacking, Bagging



Ocena jakości przewidywań modeli

Bias-variance

Krzywe uczenia (learning curves)

