

Prof. dr hab. n. farm. Krzysztof Walczyński
Katedra Chemii Medycznej
Zakład Syntezy i Technologii Środków Leczniczych
Wydział Farmaceutyczny
ul. Muszyńskiego 1
90-151 Łódź

Tel. 42 6779136; e-mail: krzysztof.walczynski@umed.lodz.pl

RPW/A12.02/2020/02470

Łódź, 2020 12 15

O P I N I A

o dorobku naukowym, dydaktycznym i organizacyjnym
dr Andrzeja Czyrskiego
w związku z postępowaniem

Rady Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu o nadanie Mu tytułu naukowego dr hab. nauk
farmaceutycznych.

Na potrzeby procedury kwalifikacyjnej dr n. farm. Andrzej Czyrski przedłożył zestaw dokumentów - przygotowany w sposób zgodny z art. 219 ust. 1 pkt. 2) lit. b) oraz art. 221 ust. 8. Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce - zawierający „Autoreferat”, w którym znajdujemy najistotniejsze informacje o przebiegu pracy zawodowej, prowadzonych badaniach naukowych, działalności dydaktyczno-wychowawczej oraz pracach organizacyjnych na rzecz Wydziału, Uczelni i środowisk naukowych. Ponadto Kandydat załączył „Życiorys” oraz wszystkich ogłoszonych drukiem publikacji i patentów, obejmujący prace opublikowane do roku 2020.

Z przedstawionych materiałów wynika, iż łączny dorobek publikacyjny dr Andrzeja Czyrskiego obejmuje 28 pozycji, w tym:

- 20 oryginalnych artykułów, z których 16 ukazało się w czasopiśmie zagranicznych z listy filadelfijskiej;

- 4 prace oryginalne bez IF.

- 4 prace pogładowe;

- 1 patent, 1 zgłoszenie patentowe oraz udział w 11 zjazdach

Część tego dorobku - w tym 12 opublikowanych prac oryginalnych i 1 praca pogładowa - jest efektem aktywności naukowo-badawczej Kandydata po uzyskaniu stopnia doktora.

W ujęciu parametrycznym całkowity *Impact Factor* opublikowanych prac wynosi **35,282** w tym **27,160 po doktoracie**, zaś liczba punktów KBN/MEN **758**, w tym **653 po doktoracie**, liczba cytowań = 94, a indeks Hirscha = 6. Jakkolwiek wartości liczbowe nie są nadzwyczajnie wysokie, wskazują na znaczny wzrost aktywności publikacyjnej dr Andrzeja Czyrskiego po doktoracie, czemu towarzyszy rosnący poziom naukowy prowadzonych badań.

1. Ocena działalności naukowo-badawczej przed doktoratem

Dr Andrzej Czyrski uzyskał dyplom magistra farmacji w 31. 03. 2006 r. na Wydziale Farmaceutycznym Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na podstawie pracy magisterskiej pt. "Monitorowanie pacjentów leczonych gliklazydem" wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Tadeusza Hermanna. Prawo wykonywania zawodu farmaceuty, nadane mu przez Wielkopolską Okręgową Izbę Aptekarską w Poznaniu, otrzymał 29. 08 2006 r.

Jeszcze przed zakończeniem studiów – od 01. 02. 2006 r. - rozpoczął pracę w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu na etacie samodzielnego referenta technicznego. Po uzyskaniu dyplomu od 01. 04 2007 r. do 28. 02 2007 r. był zatrudniony w ww. Katedrze na etacie asystenta do określonych zadań, a od 01. 03. 2007 r. do 31. 12 2010 r. na etacie asystenta. W latach 01. 01. 2011 r. - 21. 11. 2018 r. pracował na etacie adiunkta, a od 22. 11. 2018 r. do chwili obecnej jest zatrudniony na etacie starszego wykładowcy.

W roku 2007 - w ramach prowadzonych prac naukowych - Habilitant odbył staż naukowy w Christian-Albrechts Univeristaet w Kilonii gdzie prowadził badania strukturalne nad pochodną papaweryny. W trakcie badań została opracowana metoda syntezy nowej pochodnej izochinoliny oraz metoda jej wyodrębniania. Ponadto wykonano szereg badań metodami spektroskopowymi jak UV-VIS, IR oraz NMR i MS w celu potwierdzenia jej budowy strukturalnej. Po powrocie do kraju badania MS - przy użyciu technik ESI - i EI-MS były kontynuowane w ramach współpracy z Prof. dr hab. Elżbietą Wyrzykiewicz z Zakładu Spektrometrii Masowej Związków Organicznych Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że ww. nową pochodną jest sól wewnętrzna 2-(2-karboksy-4,5-diametoksyfenilo)-6,7-dimetoksyizochinoliny. Autorzy opracowania metody syntezy tego związku uzyskali w 2012 r. polski patent (numer zgłoszenia 387214).

Ponadto wyniki tych badań zostały opublikowane w dwóch czasopismach zagranicznych z listy filadelfijskie (Tetrahedron Lett. i Pharmazie) i stanowiły podstawę pracy doktorskiej zatytułowanej „Preparatyka, struktura, wybrane właściwości fizykochemiczne i biologiczne nowej pochodnej papaweryny”, której promotorem był Prof. dr hab. Tadeusz Herman i którą Habilitant obronił w 2010 r., uzyskując stopień doktora nauk farmaceutycznych

2. Ocena działalności naukowo-badawczej po doktoracie

Przechodząc do oceny merytorycznej dorobku daje się zauważyć rosnący poziom naukowy badań prowadzonych po doktoracie. Na przestrzeni lat 2011-2020 dr Andrzej Czyrski opublikował bowiem szereg oryginalnych prac w renomowanych czasopismach zagranicznych, takich jak: *Pharmazie* (1), *React Kinnet Mech Cat* (1), *J Mol Struct* (1), *J Anal Chem* (1), *J Liq Chromatogr Relat Techn* (1), *Biomed Pharmacother* (1), *J Chem* (1), *New J Chem* (1), a także cykl powiązanych ze sobą tematycznie pięciu publikacji przedstawionych w ramach osiągnięcia naukowego zatytułowanego „**Zastosowanie różnych modeli badań przedklinicznych do bioanalizy i planowania bezpiecznej i efektywnej farmakoterapii lewofloksacyną**” w *Scientific Reports* (2) *Pharmacological Reports* (1), *Processes* (1), Ponadto, Kandydat opublikował jedną pracę przeglądową w *Chromatographia*. Praca ta świadczy o dobrej znajomości metod analitycznych stosowanych w analizie ilościowej fluorochinolonów III i IV generacji, którymi zajmuje się dr Andrzej Czyrski. Zakres tematyczny badań przeprowadzonych w przestawionym cyklu habilitacyjnym obejmuje zagadnienia trwałości *lewofloksacyny* oraz badania in vivo przeprowadzone na

modelach zwierzęcych i optymalizację metod analitycznych obejmujących rozdzielanie chromatograficzne, jak również wydajność procesu ekstrakcji analitu z matrycy.

Klasyfikacja leków chinolonowych na cztery generacje uwzględnia rozszerzone spektrum przeciwbakteryjne i ich wskazania kliniczne. Leki pierwszej generacji (np. *kwasy nalidyksowe*) osiągają minimalne stężenia w surowicy. Chinolony drugiej generacji (np. *cyprofloksacyna*) mają zwiększoną aktywność wobec bakterii Gram-ujemnych i ogólnoustrojową. Leki trzeciej generacji (np. *lewofloksacyna*, która jest tematem przedstawionych badań) mają rozszerzone działanie na bakterie Gram-dodatnie i atypowe patogeny. Leki chinolonowe czwartej generacji (np. *trowafloksacyna*) charakteryzują się zaś znaczącym wpływem na beztlenowce. Chinolony różnią się w ramach klas na podstawie ich właściwości farmakokinetycznych.

Oryginalne antybiotyki chinolonowe obejmowały kwas nalidyksowy (*NegGram*), cynoksacynę (*cynobak*) i kwas oksolinowy. Dodanie fluoru do pierwotnych antybiotyków chinolonowych zaowocowało powstaniem nowej klasy leków - *fluorochinolonów*, które mają szersze spektrum działania przeciwdrobnoustrojowego i ulepszone właściwości farmakokinetyczne. Zwiększona aktywność przeciwdrobnoustrojowa spowodowała rozszerzenie stosowania fluorochinolonów poza tradycyjne wskazania dla antybiotyków chinolonowych w leczeniu infekcji dróg moczowych. Fluorochinolony są skuteczne w wielu różnych chorobach zakaźnych, w tym w infekcjach skóry i dróg oddechowych. Ze względu na ich bezpieczeństwo i tolerancję stały się popularną alternatywą dla penicyliny i pochodnych cefalosporyny w leczeniu różnych infekcji. Fluorochinolony to grupa antybiotyków o szerokim spektrum działania, wykazujące szczególną aktywność przeciwko organizmom Gram-ujemnym.. Środki te dobrze się wchłaniają po podaniu doustnym. Ponieważ stężenia w tkankach i płynach często przekraczają stężenie leku w surowicy, antybiotyki te są szczególnie przydatne w przypadku niektórych infekcji, takich jak zapalenie płuc. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi fluorochinolonów są nudności, wymioty i biegunka. Innymi poważniejszymi, ale rzadziej występującymi efektami ubocznymi są działania na ośrodkowy układ nerwowy (ból i zawroty głowy), kardiotoksyczność i hepatotoksyczność.

Celem badań przedklinicznych jest zapewnienie wysokiego bezpieczeństwa podawania leku pacjentom. Z klinicznego punktu widzenia trwałość leku jest bardzo istotna ponieważ gwarantuje odpowiednie stężenie w tkankach docelowych. Biorąc pod uwagę narastającą oporność mikroorganizmów istotne jest zapewnienie efektywnie działającego stężenia środka bakteriobójczego. We wcześniejszych badaniach sprawdzano stabilność *lewofloksacyny* wobec następujących czynników degradujących: promieniowanie UV, ozon, czy kwasowa i zasadowa hydroliza, a produkty rozkładu były identyfikowane za pomocą spektrometrii mas.

Do tej pory stabilność *lewofloksacyny* w różnych płynach infuzyjnych była badana bez dostępu światła. Habilitant przeprowadził badania trwałości *lewofloksacyny* w płynach infuzyjnych eksponowanych na światło dzienne. Roztwory podzielono na dwie serie: eksponowaną na światło dzienne oraz izolowaną od niego i przechowywaną w temperaturze pokojowej. Na podstawie otrzymanych wyników wykazano, że w roztworach eksponowanych na światło dzienne substancja ulegała rozkładowi, a w płynach pozbawionych dostępu światła nie. Analizy otrzymanego produktu degradacji wykazały, że zanieczyszczeniem jest *N-tlenek lewofloksycyny*, który nie wykazuje działania bakteriobójczego, a jego obecność może prowadzić do osłabienia działania leku.

Leki przeciwbakteryjne często stosowane są w terapii przeciwnowotworowej, która prowadzi do spadku odporności i podatności pacjentów na infekcje wirusowe i bakteryjne.

Jednym z leków stosowanych w terapii chorób nowotworowych jest *sunitynib*. Wspólne stosowanie leków przeciwbakteryjnych z *sunitynibem* rodzi ryzyko interakcji.



Celem tego etapu pracy Habilitanta była ocena wpływu *sunitynibu* na farmakokinetykę *lewofloksacyny*. Dr Czyrski przeprowadził badania *in vivo* na kontrolnej grupie królików, którym podano *lewofloksacynę* w 30 minutowym wlewie dożylnym i grupie badanej królików, którym podano *lewofloksacynę* w 30 minutowym wlewie dożylnym oraz *sunitynib per os*. Próbkę krwi pobierano w następujących odstępach czasowych: 5', 10', 15', 30', 45', 1h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h oraz 12 h po zakończeniu wlewu. Zastosowana dawka *lewofloksacyny* wynosiła 20 mg/kg m.c a *sunitynibu* 25 mg/kg. Analizę ilościową przeprowadzono za pomocą walidowanej metody HPLC. Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że zwiększona eliminacja *lewofloksacyny* występowała w badanej grupie zwierząt, którym podano *lewofloksacynę* i *sunitynib*. W wyniku przeprowadzonej analizy nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic takich parametrów farmakokinetycznych takich jak C_{max} , t_{max} , $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, klirens, MRT czy AUMC. Natomiast istotnie statystyczną różnicę obserwowano dla parametrów eliminacji takich jak stała eliminacji i $t_{0,5}$. *Sunitynib* i jego metabolit - w przeciwieństwie do *lewofloksacyny* - wykazują bardzo duży stopień związania z białkami osocza co w efekcie prowadzi do zwiększenia udziału wolnej frakcji *lewofloksacyny*, która ulega eliminacji z ustroju. Bakteriobójcze działanie *lewofloksacyny*, tak jak innych fluorochinolonów, zależne jest od stężenia; szybsza eliminacja może prowadzić do osłabienia działania bakteriobójczego. Ponadto, analiza w kierunku strategii ograniczonej liczby prób dla *lewofloksacyny* wykazała korelację AUC z pięcioma punktami czasowymi: 15 minut, 4 godziny, 6 godzin, 10 godzin oraz 12 godzin co z punktu prowadzenia badań farmakokinetycznych daje wiarygodne wyniki w zakresie bezpieczeństwa stosowania leku i nie jest uciążliwe dla pacjenta.

Kolejnym etapem prac badawczych dr Andrzeja Czyrskiego było opracowanie optymalnych warunków rozdzielania chromatograficznego par związków: *lewofloksacyna/ciprofloksacyna* oraz *lewofloksacyna/moksycyfloksacyna*. Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że najkorzystniejszymi warunkami rozdzielania pierwszej z ww. par jest faza ruchoma składająca się z acetonitrylu, metanolu, 0,7% trietyloaminy, 50 mM NaH_2PO_4 w następującym stosunku objętościowym 12:17:35,5:35,5 przy pH fazy ruchomej = 2,5 i przepływ 1 ml/min. W przypadku drugiej z ww. par związków warunkami zapewniającymi najbardziej optymalne rozdzielanie chromatograficzne jest faza ruchoma składająca się z :acetonitrylu, 1,5% TEA, 33,8 mM NaH_2PO_4 w stosunku odpowiednio 27:36,5:36,5. przy pH fazy ruchomej = 2,5 i przepływ 1 ml/min.

Dzięki zoptymalizowaniu składu fazy ruchomej otrzymano wysokie wartości parametrów określających sprawność kolumny jak również udało się zredukować zużycie rozpuszczalników organicznych i skrócić czas analizy przy zachowaniu korzystnych wartości parametrów chromatograficznych. Przeprowadzona procedura walidacji wykazała, że żaden z parametrów nie przekroczył parametrów określonych przez Europejską Agencję Leków.

Ponadto, Habilitant podjął badania, których celem było znalezienie najlepszego modelu, odpowiedniego do optymalizacji odzysku przedstawicieli drugiej, trzeciej i czwartej generacji fluorochinolonów. W badaniach wykorzystano następujące modele:: Central Composite Design, Box – Behnken Design i Doehlert Design. Odzysk, który był zmienną zależną, oszacowano dla ekstrakcji ciecz-ciecz. Czas wytrząsania, pH i objętość środka ekstrahującego (dichlorometanu) były zmiennymi niezależnymi. Wszystkie wyniki poddano analizie statystycznej (ANOVA). Na podstawie której, jako najlepsze rozwiązanie oceny odzysku wskazano model Central Composite Design. Następnie, dla każdego analitu wygenerowano równanie, które umożliwiło oszacowanie wartości teoretycznej dla zastosowanych warunków. W analizie statystycznej oszacowano również najważniejsze czynniki mające wpływ na ekstrakcję ciecz-ciecz, którymi dla *cyprofloksacyny* i *moksycyfloksacyny* okazało się pH a dla *lewofloksacyny* objętość rozpuszczalnika ekstrakcyjnego.



Ważnym elementem prowadzonych badań jest umiejętność pozyskiwania grantów w celu realizacji założonych projektów badawczych. W latach 2011-2015 dr Andrzej Czyrski był kierownikiem pięciu projektów badawczych finansowanych przez Uniwersytet Medyczny w Poznaniu.

3. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Dr Andrzej Czyrski posiada także znaczące osiągnięcia dydaktyczno-organizacyjne.

Od roku akademickiego 2005/2006 prowadzi ćwiczenia laboratoryjne z chemii fizycznej dla studentów II roku farmacji. I dla studentów II roku analityki medycznej,

Od roku akademickiego 2009/2010, poza ćwiczeniami laboratoryjnymi z chemii fizycznej, prowadzi również seminaria rachunkowe dla studentów II roku farmacji.

Od roku akademickiego 2019/2020 prowadzi zajęcia z chemii fizycznej dla studentów kierunku analityka kryminalistyczna i sądowa oraz inżynieria farmaceutyczna (studia pierwszego stopnia).

Od roku akademickiego 2007/2008 prowadzi ćwiczenia laboratoryjne z farmakokinetyki dla studentów IV roku farmacji, a od roku 2010/2011 dla studentów IV roku analityki medycznej.

Od roku akademickiego 2010/2011 prowadzi zajęcia z technologii informacyjnej dla studentów I roku kosmetologii (studia pierwszego stopnia), a od roku akademickiego 2018/2019 dla studentów I roku analityki kryminalistycznej i sądowej (studia pierwszego stopnia).

W latach 2007/2008 oraz 2008/2009 był opiekunem łącznie dwóch prac magisterskich.

Od roku 2009/2010 był kierownikiem i opiekunem 9 prac magisterskich.

Dr Andrzej Czyrski brał również udział w opracowaniu nowych materiałów dydaktycznych dla studentów IV roku farmacji oraz dla studentów II roku analityki kryminalistycznej i sądowej „Wprowadzenie do farmakokinetyki” oraz „Zastosowanie farmakokinetyki w praktyce klinicznej” dla studentów IV roku analityki medycznej, Jego aktywność dydaktyczną obejmują również zajęcia ze studentami studiów zaocznych kierunku kosmetologia w ramach studiów uzupełniających magisterskich.

Od roku akademickiego 2009/2010 prowadzi zajęcia seminaryjne z przedmiotu „Fizykochemia w kosmetologii”.

Od roku akademickim 2011/2012 prowadzi zajęcia z przedmiotu „Podstawy statystyki”

W trakcie pracy zawodowej prowadził również ćwiczenia laboratoryjne oraz seminarium z chemii fizycznej dla studentów II roku programu PharmD.

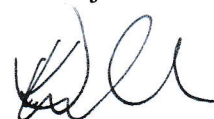
W roku akademickim 2018/2019 prowadził zajęcia dla studentów VI roku PharmD w ramach przedmiotu „Pharmacy Review”.

Od roku akademickiego 2007/2008 prowadził również zajęcia w ramach szkolenia podyplomowego dla specjalizacji z zakresu farmacji aptecznej, klinicznej oraz szpitalnej podczas kursu „Farmakokinetyka stosowana (był osobą współprowadzącą część praktyczną zajęć). Od roku akademickiego 2013/2014 część praktyczna uległa modyfikacji i dr Czyrski brał udział w opracowaniu nowych treści , które obejmowały analizę przypadków klinicznych.

W roku akademickim 2018/2019 prowadził kurs „Podstawy farmakologii klinicznej” dla uczestników szkolenia specjalizacyjnego z zakresu farmacji szpitalnej. Zarówno przygotowanie merytoryczne jak i sposób prowadzenia kursów spotkały się z uznaniem słuchaczy (w ankietach Habilitant uzyskał bardzo wysokie noty).

Dr Czyrski jest współautorem dwóch skryptów, za które w 2017 r. otrzymał Zespołowa Nagrodę Dydaktyczną Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Kandydat nie zaniedbuje również działalności popularyzatorskiej m.in. we wrześniu 2008 r. brał udział w akcji popularyzującej naukę „Noc Naukowców”, podczas której na terenie



Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu prezentował zasady chromatografii TLC osobom zainteresowanym.

W lipcu 2018 roku brał udział w programie „Future Docs Abroad”. Program ten był adresowany do uczniów ostatnich klas szkoły średniej ze Stanów Zjednoczonych. Podczas zajęć dr Czyrski przybliżał uczestnikom zagadnienie napięcia powierzchniowego - zajęcia miały formę warsztatową.

Na podkreślenie zasługuje również praca na rzecz środowisk naukowych w wymiarze międzynarodowym, bowiem Kandydat jest recenzentem 70 prac naukowych uznanych na świecie czasopism, m. in.: Plos One, Pharmacological Reports, Current Pharmaceutical Analysis, Contemporary Oncology, Biomedicine and Pharamcotherapy, Journal of Clinical Medicine Research, Journal of Molecular Structure, Archiv der Pharmazie – Chemistry in Life Scienc oraz European Journal of Drug Metabolism.

Podsumowanie

Reasumując, oceniany dorobek Pana dr Andrzeja Czyrskiego jest znaczący i spójny – zwłaszcza w obszarze jednotematycznego cyklu prac stanowiących osiągnięcie naukowe zgłoszone do postępowania habilitacyjnego oraz cechuje się wysokim poziomem merytorycznym. Przedstawiony zakres i procentowy wkład Habilitanta w poszczególnych publikacjach oraz załączone oświadczenia współautorów jednoznacznie określają udział Pani dr Andrzeja Czyrskiego w badaniach.

Kierunek przedstawionych badań dobrze wpisuje się we współczesne potrzeby związane z badaniami nad trwałością leku oraz z pracami dotyczącymi optymalizacji metod analitycznych obejmującymi zarówno rozdział chromatograficzny, jak i wydajność procesu ekstrakcji analitu z matrycy.

Przedstawiony dorobek - oprócz charakteru poznawczego - stwarza możliwości praktycznego zastosowania i wskazuje również na istotny wkład Pana dr Andrzeja Czyrskiego w rozwój nauk farmaceutycznych.

Uważam, że przedstawiony dorobek naukowy, dydaktyczny i działalność organizacyjna oraz popularyzująca naukę Pana dr Andrzeja Czyrskiego w pełni odpowiada wymogom stawianym kandydatom do stopnia doktora habilitowanego. Habilitant wypełnia wszelkie kryteria oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego, określone w *art. 219 ust. 1 pkt. 2) lit. b) oraz art. 221 ust. 8. Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.*

Dlatego przedstawiam **Radzie Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu** wniosek o dopuszczenie Pana dr Andrzeja Czyrskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

KIEROWNIK
Zakładu Syntezy i Technologii
Środków Leczniczych
Katedra Chemii Medycznej


prof. dr hab. n. farm. Krzysztof Walczyński

