



**AGH**

AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA  
IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE

Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki

KATEDRA BIOMATERIAŁÓW I KOMPOZYTÓW

Kraków, dn. 15.01.2025

Prof. dr hab. inż. Jadwiga Laska  
Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki  
AGH w Krakowie

**Recenzja**  
**rozprawy doktorskiej mgr inż. Sary Kulik**  
**pt. „Warstwy polimerowe oparte na pirolu jako**  
**nowoczesne systemy dozowania substancji**  
**lecznicych o aktywności neurologicznej”**

*Podstawą opracowania niniejszej recenzji jest pismo Przewodniczącego Rady Naukowej Instytutu Inżynierii Materiałowej Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach z dnia 21.10.2024 r., Uchwała nr RN\_IIM/27/2024 z dnia 15.10.2024, Uchwała nr RN\_IIM/28/2024 z dnia 15.10.2024 oraz dołączona rozprawa doktorska. Recenzję sporządzono zgodnie z zapisami ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. z późn. zm. oraz wytycznymi Rady Doskonałości Naukowej zawartymi w poradniku „Recenzje w postępowaniach o awans naukowy”.*

**1. Informacje ogólne i struktura rozprawy**

Rozprawa doktorska mgr inż. Sary Kulik pt. "Warstwy polimerowe oparte na pirolu jako nowoczesne systemy dozowania substancji leczniczych o aktywności neurologicznej" wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Danuty Stróż oraz dr inż. Sylwii Golby, została wykonana w Instytucie Inżynierii Materiałowej na Wydziale Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach.



**Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie**  
**Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki**  
**Katedra Biomateriałów i Kompozytów**  
al. A. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków  
tel. +48 12 617 44 47, 617 22 39, fax +48 12 617 33 71  
e-mail: biomat@agh.edu.pl, www.kb.ceramika.agh.edu.pl  
Regon: 000001577, NIP: 675 000 19 23

Rozprawa liczy 168 stron A4 i została podzielona na trzy główne części. Część pierwsza, nazwana *teoretyczną*, zawiera 10 stron informacji wprowadzających w tematykę badawczą, zawierająca 56 odniesień literaturowych (pozycje 1-56) oraz 25 stron opisu wykorzystywanych materiałów i substancji chemicznych oraz metod badawczych zawierającego również liczne odniesienia do literatury (pozycje 57-140). Część druga, zatytułowana jako *Część badawcza*, poprzedzona jest rozdziałem nienumerowanym definiującym cel pracy oraz hipotezę badawczą. Część badawcza, pomieszczona na 9 stronach, zawiera szczegółowe opisy polimeryzacji pirolu na podłożach ITO oraz stalowych prowadzonej w obecności wybranych substancji aktywnych, a także charakterystykę otrzymanych warstw polimerowych. Część trzecia, zatytułowana *Wyniki badań i dyskusja* obejmuje 98 stron i stanowi trzon pracy. Rozprawa zakończona została obszernym rozdziałem *Podsumowanie i wnioski* (5 stron), spisem ilustracji i tabel oraz spisem 249 odniesień literaturowych.

Do rozprawy nie dołączono streszczenia w języku angielskim.

## **2. Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej**

Cel pracy badawczej został sformułowany na str. 41. rozprawy i jest to „uzyskanie warstw na bazie polipirolu z wprowadzonymi cząsteczkami substancji leczniczej, które są zdolne do kontrolowanego uwalniania substancji farmakoaktywnych korzystnych w zastosowaniach neurologicznych”. Cel jest klarowny, choć może zbyt ogólnie sformułowany. Doktorantka postawiła także hipotezę, która pokrywa się z celem pracy.

We wprowadzeniu Doktorantka krótko przybliżyła polimery przewodzące wraz z mechanizmem przewodzenia przez nie prądu elektrycznego oraz dotychczasowe próby ich zastosowań w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych. Treści te opatrzone są licznymi odnośnikami literaturowymi. Dość nietypowo Doktorantka włączyła do części „teoretycznej” rozdziały „Charakterystyka wykorzystanych

*materiałów i substancji*" oraz *„Metody badawcze”*. Wydaje się, że informacje zawarte w tych rozdziałach, odpowiednio skrócone, lepiej spełniłyby swoją rolę w części badawczej. Informacje o właściwościach leczniczych zastosowanych związków chemicznych można było umieścić w części literaturowej przy okazji omawiania chorób neurodegeneracyjnych. Z kolei zastosowane metody badawcze nie wymagają tak szczegółowego omawiania w pracy naukowej. Tego typu opisy są raczej charakterystyczne dla prac magisterskich. Większość informacji zawartych w rozdziale *„Metody badawcze”* można było wykorzystać podczas omawiania wyników badań otrzymanych poszczególnymi metodami.

Część badawcza jest bardzo obszerna i zawiera szczegółowe opisy procesów polimeryzacji i czytelne zestawienia wyników badań. Rozdział II.I *„Opis materiałów”* jest w istocie opisem warunków polimeryzacji pirolu. Rozdział *„Opis aparatury badawczej”* (rozd. II.II) powinien mieć tytuł *„Zastosowane metody badawcze”* co byłoby zgodne z treścią tego rozdziału. Najbardziej uzasadnione byłoby połączenie rozdziału II.I i II.II w rozdział *„Materiały i metody badawcze”*. Powyższe uwagi dotyczą powiązania treści ze strukturą pracy a nie z wartością przekazanej wiedzy bądź informacji i nie wymagają komentarza ze strony Doktorantki, jednak klarowny i uporządkowany przekaz jest w naukach ścisłych i technicznych bardzo ważny.

W ramach pracy badawczej Doktorantka otrzymywała warstwy polipirolu metodą woltamperometrii cyklicznej. Do roztworu elektrolitu zawierającego monomer wprowadzała dodecylosiarczan sodu jako środek powierzchniowo czynny pozytywnie wpływający na jakość warstwy PPy (porowatość, adsorpcja leków) oraz heparynę, która poza działaniem antyzakrzepowym wykazuje charakter regulatora wzrostu wypustek neurytowych. Najważniejszym elementem procesu elektrochemicznego osadzania polipirolu był dodatek jednej z trzech substancji neuroaktywnych: chlorowodorku chloropromazyny, chlorowodorku memantyny lub chlorowodorku amantadyny. Ten element badawczy jest

nowością naukową i ma największą wartość publikacyjną. Zdaniem recenzentki również wpływ SDS na morfologię powstającego filmu ma znamiona nowości (publikacja na ten temat ukazała się dopiero w 2023 r.: ACS Omega 2023, 8, 48946–48957, zaś wcześniejsze publikacje w 2003 r. i 2007 r. skupiały się bardziej na przebiegu polimeryzacji w obecności surfaktantów). Warstwy osadzano na podłożu ITO lub stali.

Otrzymane filmy były charakteryzowane pod względem przyczepności do podłoża, morfologii powierzchni oraz na obecność substancji neuroaktywnych i ich uwalnianie z matrycy w zależności od zastosowanego potencjału. Dodatkowo próbki były poddawane testom aktywności antybakteryjnej. Porównawczo przeprowadzona została także polimeryzacja samego pirolu w roztworze NaCl. Doktorantka uzyskała zamierzony cel badawczy otrzymując stabilne układy polipirol-heparyna-lek. Dowiodła, że wieloskładnikowe warstwy można otrzymywać w warunkach polimeryzacji elektrochemicznej zarówno na elektrodzie ITO jak i stalowej, przy czym wykluczona została elektroda stalowa w kształcie pręta ze względu na niską wydajność procesu osadzania i słabą przyczepność warstwy. Użyteczna okazała się elektroda w formie blaszki stalowej, a warstwy na tej elektrodzie wykazywały najwyższą stabilność elektrochemiczną. Autorka przeprowadziła skrupulatne i systematyczne badania wpływu poszczególnych dodatków (SDS, HEP, leki) na przebieg polimeryzacji i jakość filmu. Na uwagę zasługują różnice w morfologii powierzchni warstw, a szczególnie utworzone pofałdowania. Doktorantka próbuje opisywać te formacje, jednak opisy te budzą wiele zastrzeżeń. Stosowanie zamiennie pojęć morfologii i mikrostruktury nie jest poprawne. Mikrostruktura przejawia się bowiem w istnieniu różnych faz fizycznych, między którymi występują wyraźnie granice fazowe. Na zdjęciach SEM przedstawionych w pracy mamy raczej ukształtowanie powierzchni czyli morfologię. Niemniej warto byłoby obrazom SEM poświęcić więcej uwagi, ze względu na to, że autorzy wcześniej wspomnianych artykułów na temat układu PPy/SDS nie otrzymali takiego ukształtowania powierzchni filmów.

Morfologia, którą Doktorantka nazywa kalafiolem, jest bardzo typowa dla większości polimerów i prawdopodobnie związana jest ze splątaniem cząsteczek w fazie amorficznej.

Na wysoką ocenę zasługuje przeprowadzenie optymalizacji procesu polimeryzacji tak by do matrycy polimerowej wprowadzona została jak największa ilość leku. Badania przyczepności, choć interesujące, wydają się mało istotne z punktu widzenia potencjalnego zastosowania układu jako biomateriału. Wydaje się natomiast, że przydatne byłyby pomiary przewodnictwa elektrycznego, gdyż w założeniu Doktorantka podkreśliła użyteczność polimerów przewodzących np. w stymulowaniu nerwów.

Obecność substancji aktywnych została potwierdzona metodami spektroskopowymi, a ich uwalnianie metodą chronoamperometrii oraz dodatkowo na elektrochemicznej wadze kwarcowej. We wszystkich trzech układach Doktorantka uzyskała efekt uwalniania leków ze stałą szybkością przez 48 h, co pozwoliłoby zapewnić pacjentowi dobową dawkę leczniczą. Największą ilość leku udało się wprowadzić do matrycy PPy w wypadku chlorowodoru amantadyny, z kolei najbardziej skuteczne uwalnianie zaobserwowano w wypadku chlorowodoru chloropromazyny.

### **2a) Uwagi do przeprowadzonych badań i dyskusji wyników:**

Na str. 75 Doktorantka pisze, że *„Heparyna wbudowała się w matrycę, ze względu na jej dużą masę cząsteczkową zamyka w swojej strukturze oligomery, co spowodowało wzrost grubości”*. Na jakiej podstawie Doktorantka wysuwa takie twierdzenie?

Na str. 88 Doktorantka pisze, że *„obrazy AFM korelowały z mikrostrukturami SEM, ukazując charakterystyczne łańcuchy CPZ i PPy”*. Żadna z tych metod nie ukazuje pojedynczych molekuł.

Na tej samej stronie znajduje się fragment tekstu, który jest dla Recenzentki niezrozumiały: *Powłoka PPy pokryła rusztowanie na bazie SDS, które zostało zaabsorbowane na powierzchni w pierwszym etapie procesu polimeryzacji. Aby mogła powstać taka konstrukcja, szybkość*

*adsorpcji DS była większa w porównaniu z szybkością adsorpcji produktów polimeryzacji i umożliwiła powstanie kompozytu. Proszę o wyjaśnienie i przedstawienie dowodów takich obserwacji.*

Na zdjęciach SEM na ogół nie widać skali powiększenia, co utrudnia ocenę powierzchni.

Z interpretacji dyfraktogramu rentgenowskiego (nie jest to widmo czy spektrum!) przedstawionego na rys. 34 wynika, że „PPy jest częściowo amorficzny, ale zawiera pewne obszary krystaliczne”. Zdaniem recenzentki takie twierdzenie nie jest uprawnione. Na dyfraktogramie nie widać tzw. halo amorficznego.

Doktorantka stosuje określenie „spektra”, podczas gdy prawidłowo powinno być „widma”.

W dyskusji wyników np. na str. 98 Doktorantka twierdzi, że pewne właściwości wynikają z niższej lub wyższej masy cząsteczkowej polipirolu. Czy badania masy cząsteczkowej zostały przeprowadzone? Na czym Doktorantka opiera swoje tezy?

Wykonano tylko testy mikrobiologiczne na właściwości antybakteryjne filmów, nie przeprowadzono żadnych testów sprawdzenia bioaktywności substancji wprowadzonych do nośnika polipirolowego, ani tym bardziej w kierunku oddziaływania na komórki układu nerwowego. Nie ma więc pewności, że otrzymane systemy nadają się do zastosowania w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych. Doktorantka nie podaje w jakiej formie miałyby być stosowane i w jaki sposób, w warunkach leczenia, można by aktywować uwalnianie leku poprzez przyłożenie odpowiedniego potencjału elektrycznego.

## **2b) Inne uwagi**

W pracy występują błędy edytorskie i stylistyczne, których przykłady podano poniżej:

str. 7 – *choroby nerwów neurodegeneracyjne; wystarczy choroby neurodegeneracyjne;*

str. 8 – jest *fosforowym (V)*, powinno być *fosforowym(V)*; jest *żelaza (II)*, powinno być *żelaza(II)*; jest *zmieszali*, powinno być *Zmieszali*;  
W całej pracy jest *oddomieszkowanie*, recenzentka sugeruje częściej stosowane *dedomieszkowanie*;  
str. 9 – jest *polianilinę*, powinno być *polianilina*; jest *poli(3,4-etylenodioksytiofenu)*, powinno być *poli(3,4-etylenodioksytiofen)*;  
str.10 – w *aplikacjach neuronalnych* (jakie to za aplikacje?)  
str.12 – *wzrost populacji osób ... z 1 milona do 2 milionów*, czy nie powinno być *miliardów*;  
str. 42 – *roztwór syntetyczny*, powinno być *roztwór do syntezy*;  
w całej pracy – jest *synteza materiałów*, *synteza warstw*, *synteza podłoża*, powinno być *otrzymywanie*, *nanoszenie*, *przygotowanie*, gdyż syntezować można związki chemiczne nie materiały złożone z wielu różnych składników;  
str. 43 – w tabeli można było ująć także nazwy związków chemicznych oraz producenta;  
str. 51 – jest *degradacji*, powinno być *gradacji*;  
str. 84 – *potencjał został podniesiony do bardziej dodatnich potencjałów* (błąd stylistyczny);  
w całej pracy Doktorantka stosuje kropkę do rozdzielenia wartości ułamkowych od całkowitych, co jest niepoprawne – w zapisie polskim stosujemy przecinek.

### **3. Podsumowanie**

Badania naukowe opisane w rozprawie doktorskiej mgr inż. Sary Kulik mieszczą się w dyscyplinie inżynieria materiałowa. Przedmiotem rozprawy jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego związanego z otrzymaniem systemu powolnego uwalniania leków z matrycy polimeru elektroprzewodzącego. Na podkreślenie zasługuje systematyczność i wnikliwość badawcza. Doktorantka wykazała, że posiada odpowiednią wiedzę teoretyczną oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy

naukowej, w tym doboru metod badawczych i analizy wyników badań. Pomimo pewnych niedoskonałości w strukturze rozprawy, oceniam ją pozytywnie. Uzyskane wyniki są wartościowe i z pewnością na tym solidnym fundamencie można rozwinąć dalsze badania w kierunku aplikacyjnym.

#### **4. Wniosek końcowy**

Rozprawa doktorska mgr inż. Sary Kulik spełnia warunki określone w art. 187 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2020 r., poz. 85 z późn. zm.). Wnioskuje zatem do Rady Naukowej Instytutu Inżynierii Materiałowej Uniwersytetu Śląskiego o dopuszczenie mgr inż. Sary Kulik do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

