

Ocena pracy doktorskiej Pani **mgr Luizy Orszulak**

**pt.: „Biokompatybilne materiały polimerowe o ściśle
kontrolowanej makrostrukturze i ich wpływ na stabilność
substancji aktywnych w mieszaninach binarnych”**

zrealizowanej pod kierunkiem promotora,
prof. dr hab. Kamila Kamińskiego

w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych i w dyscyplinie chemia

Recenzja została opracowana na podstawie uchwały Rady Naukowej Instytutu Chemii
Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach z dnia 28 kwietnia 2026 r.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska została napisana w języku polskim i ma formę przewodnika do czterech publikacji zawierających wyniki z przeprowadzonych prac badawczych. Praca składa się z 10 rozdziałów, jednak brakuje w niej obowiązkowego streszczenia pracy w j. polskim i j. angielskim. Na wstępie Doktorantka przedstawiła spis oznaczeń i skrótów oraz spis rysunków. Kolejno, Autorka zamieściła wprowadzenie, przedstawiła cele i założenia pracy, a następnie w rozdziale 3 dokonała omówienia otrzymanych wyników. W rozdziale 4 zostały zawarte kopie oryginalnych prac, zaś w rozdziale 5 przedstawione zostały oświadczenia współautorów publikacji. W rozdziale 6 doktorantka dokonała podsumowania i przedstawiła wnioski, zaś kolejny rozdział zawiera 64 pozycje literaturowe, wykorzystane w przewodniku. Doktorantka przedstawiła również wykaz własnego dorobku naukowego w postaci pozostałych publikacji i wystąpień konferencyjnych oraz inne osiągnięcia, w tym patenty oraz projekty, którymi kierowała i w których brała udział. W tym miejscu należy zaznaczyć, że prace badawcze zrealizowane w ramach pracy doktorskiej były finansowane z grantu

„Perły Nauki” Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego, projektu OPUS21 finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki oraz projektu LIDER finansowanego przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju.

Niniejsza recenzja zawiera ocenę (i) wiedzy teoretycznej Doktorantki w dyscyplinie nauki chemiczne, (ii) oryginalności problemu naukowego i wniesionej nowej wiedzy w dyscyplinę nauki chemiczne oraz (iii) umiejętności samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

1. Wiedza teoretyczna Doktorantki w dyscyplinie nauki chemiczne

Przedmiotem zainteresowań Doktorantki są materiały polimerowe, z zwłaszcza polimerowe nośniki substancji aktywnych. Ich rosnące znaczenie dla przemysłu biomedycznego i farmaceutycznego wiąże się z wysoką biogodnością w kontakcie z żywymi organizmami oraz kontrolowaną podatnością na degradację przy jednoczesnej kontroli szybkości i miejsca uwalniania substancji aktywnych. Budowa chemiczna, architektura makrocząsteczek czy skład chemiczny polimerowych nośników leków wpływają na szereg parametrów fizykochemicznych, które determinują zdolność do rozpuszczalności, pęcznienia lub szybkości ich rozpadu (degradacji i resorpcji). Jednocześnie, polimerowe nośniki leków powinny umożliwiać precyzyjne sterowanie kinetyką uwalniania leków, zapewniając odpowiednią biodostępność i stabilność leku.

Na podstawie dokonanego przeglądu literatury, Doktorantka stwierdziła, że największy potencjał w tym obszarze ma poli(N-winylopirolidon)(PVP), polimer o wysokiej biogodności z żywymi komórkami i tkankami, który doskonale rozpuszcza się w wodzie i wielu rozpuszczalnikach organicznych. PVP posiada zdolność do tworzenia kompleksów z substancjami czynnymi, przez co ma zdolność do poprawy biodostępności leków poprzez zwiększenie ich rozpuszczalności i stabilności w środowisku biologicznym. Istotnym ograniczeniem w wykorzystaniu PVP jest liniowa topologia łańcucha tej makrocząsteczki jako dominująca w produktach komercyjnych, która wpływa na sposób oddziaływania polimeru z substancją czynną prowadząc często do ograniczonej rozpuszczalności substancji bioaktywnej i w efekcie do słabego wchłaniania w organizmie (niskiej biodostępności). Dlatego, co raz większym zainteresowaniem cieszą się polimery o strukturze gwiazdzistej lub dendrymerycznej, gdyż odmienna topologia polimeru wpływa na lepszą rozpuszczalność, mniejszą lepkość roztworów, większą liczbę funkcyjnych grup końcowych łańcucha lub niższe temperatury przejść fazowych.

Doktorantka wykazała się dużą wiedzą na temat metod syntez polimerów o dobrze zdefiniowanej strukturze charakteryzując najważniejsze metody kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej, w tym polimeryzację z przeniesieniem atomu (ATRP) oraz polimeryzację z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha (RAFT), ze szczególnym uwzględnieniem strategii wykorzystania ksantogenianów i ditiokarbaminianów (MADIX). W efekcie, dzięki zastosowaniu np. metody FART/MADIX można otrzymać makrocząsteczki o zdefiniowanej długości i tym samym o węższym rozkładzie mas molowych. Właściwości te są niezwykle istotne z punktu widzenia poprawy stabilności aktywnych składników farmaceutycznych, zwłaszcza ich form amorficznych, które zwiększają biodostępność. Doktorantka szczegółowo przedstawiła

klasyfikację biofarmaceutyków z punktu widzenia ich rozpuszczalności i przenikalności przez błony komórkowe, wskazując, że PVP może posłużyć jako modelowa makrocząsteczka do stabilizacji amorficznych form substancji aktywnych. Doktorantka wykazała się również wiedzą o substancjach aktywnych wykazujących właściwości ciekłokrystaliczne, gdyż te charakteryzują się również niską rozpuszczalnością, co ma związek z rodzajem uporządkowania faz ciekłokrystalicznych.

Podsumowując ten obszar wymagań stawianych Kandydatce do stopnia doktora stwierdzam, że mgr Orszulak wykazała się doskonałą znajomością chemii polimerów, zwłaszcza polimerów otrzymywanych technikami kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej oraz chemii i fizykochemii związków biologicznie aktywnych.

2. Oryginalność problemu naukowego i nowa wiedza wniesiona w dyscyplinę nauki chemiczne

W oparciu o przeprowadzoną analizę stanu wiedzy, Doktorantka zaplanowała i wykonała badania, których głównym celem było zbadanie wpływu architektury PVP na zachowanie wybranych substancji leczniczych o zróżnicowanej strukturze chemicznej oraz odmiennych właściwościach fizykochemicznych w mieszaninach binarnych: polimer-związek aktywny. Brakuje jednak postawionej hipotezy badawczej, której udowodnienie byłoby zwieńczeniem pracy. Celem prac Doktorantki został jednak bardzo precyzyjnie określony i było nim otrzymanie dobrze zdefiniowanych makrocząsteczek PVP (zdefiniowana masa molowa, niska dyspersyjność) o zróżnicowanej topologii łańcuchów (liniowej i trójramiennej gwiazdy) i określenie, w jaki sposób ich architektura i parametry makrostrukturalne wpływają na właściwości fizyczne i biofarmaceutyczne wybranych substancji aktywnych. Doktorantka podjęła się opracowania nowych dróg syntezy dobrze zdefiniowanych homopolimerów PVP: liniowych i gwiaździstych oraz określenia zależności pomiędzy topologią, długością łańcucha i dyspersyjnością PVP a zdolnością tych cząsteczek do hamowania rekrytalizacji wybranych substancji aktywnych w postaci amorficznej. Przedmiotem jej badań były również badania stabilności fizycznej i temperatur przejść fazowych substancji aktywnych, zwłaszcza układów ciekłokrystalicznych. Podjęte przez Doktorantkę wątki badawcze opisane w rozprawie zostały szczegółowo omówione w czterech publikacjach, w których Doktorantka jest pierwszą współautorką. Prace ukazały się w cenionych czasopismach, o wysokiej punktacji ministerialnej i wysokim wskaźniku oddziaływania IF.

W pracy publikowanej w czasopiśmie *Pharmaceuticals* (2024), Doktorantka zsyntezowała liniowy i gwiaździsty PVP o porównywalnych masach molowych (ok. 30 kDa), ale o znacznie niższej dyspersyjności (1,22 -1,48) w porównaniu do komercyjnie dostępnego PVP ($\bar{M}_w = 2,05$), które zostały wykorzystane do sporządzenia układów lek-polimer z cząsteczką metronidazolu (MTZ)—cząsteczką aktywną o silnej zdolności do rekrytalizacji. Doktorantka wykazała, że zastosowanie gwiaździstego PVP znacząco poprawia rozpuszczalność MTZ dzięki oddziaływaniom wodorowym występującym w takim układzie, choć wykazuje najsłabszą zdolność do skutecznego hamowania procesu krystalizacji w układach 50:50 w/w, za to najmocniej hamuje rekrytalizację MTZ przy bardzo wysokim udziale PVP, tj. 70%. Stabilność fazy amorficznej MTZ w układzie 30:70

w/w była obserwowana przez ponad miesiąc, co było wynikiem nie obserwowanym dla liniowej cząsteczki PVP.

Przedmiotem kolejnych badań opublikowanych w czasopiśmie *European Journal of Pharmaceuticals and Biopharmaceuticals* (2025) były układy PVP (liniowy i gwiaździsty) i naproksen (NAP). Dodatkowym czynnikiem strukturalnym, nad wpływem którego Doktorantka podjęła badania podobne do wcześniejszej pracy, była długość łańcucha polimerowego i jego wpływ na stabilność amorficznej formy NAP. W tym celu Doktorantka zsyntezowała dodatkowo liniową makrocząsteczkę PVP o krótszym łańcuchu (13,8 kDa). Przeprowadzone szczegółowe badania kinetyki krystalizacji NAP wykazały, że proces zahamowania krystalizacji zachodzi przy udziale 30-40% wag. liniowego PVP. Uzyskane wyniki wykazały również, że gwiaździsty PVP wykazuje bardzo podobną skuteczność w hamowaniu krystalizacji NAP jak liniowy PVP, w którym masa molowa odpowiada jednemu ramieniu polimeru gwiaździstego. Doktorantka wykazała, że największa (ponad cztery miesiące) stabilność mieszanin NAP-PVP w stosunku 60:40 w/w wynika głównie z tworzenia się wiązań wodorowych między cząsteczkami substancji czynnej a cząsteczkami PVP. Co więcej, skuteczność hamowania krystalizacji wyznaczona eksperymentalnie została potwierdzona wynikami obliczeń teoretycznych stosując symulacje dynamiki molekularnej.

Doktorantka wniosła również nową wiedzę w badania wpływu architektury polimerów PVP na uporządkowanie ciekłokrystaliczne substancji aktywnych w układach binarnych, co stanowiło przedmiot pracy opublikowanej w czasopiśmie *Molecular Pharmaceutics* (2024). Stosując konsekwentnie zsyntezowane cząsteczki liniowego i gwiaździstego PVP o niskiej dyspersyjności i komercyjnie dostępny PVP, Doktorantka przetestowała je w układach binarnych z itakonazolem (ITZ) – substancją leczniczą o bardzo słabej rozpuszczalności w wodzie, ale ciekawym uporządkowaniu ciekłokrystalicznym. Założeniem prac badawczych była modulacja struktur ciekłokrystalicznych, co powinno było przyczynić się do biodostępności leku. Po raz kolejny Doktorantka wykazała, że topologia cząsteczki gwiaździstego PVP korzystnie wpływa na rozpuszczalność substancji aktywnej, zwłaszcza w układach ITZ-PVP 85:15 w/w dzięki całkowitej amorfizacji takiego układu (braku uporządkowania ciekłokrystalicznego).

Podsumowaniem cyklu badań nad układami binarnymi PVP-cząsteczka aktywna jest praca, w której Doktorantka zbadała wpływ charakteru hydrofilowo-hydrofobowego polimerów na stabilność fizyczną i biodostępność pirybedylu (PBD). Tym razem, w badaniach opublikowanych na łamach *Molecular Pharmaceutics* (2025), Doktorantka porównała zachowanie się zsyntezowanych polimerów PVP (liniowego i gwiaździstego) z komercyjnie dostępnym polimerem amfifilowym Soluplus. Zsyntezowane polimery PVP i w tym przypadku miały porównywalne do komercyjnie dostępnego polimeru masy molowe. Przeprowadzone badania kalorymetryczne potwierdziły amorficzny charakter badanych układów oraz skuteczne zahamowanie krystalizacji PBD przez zastosowane matryce polimerowe, zwłaszcza przy zastosowaniu liniowego PVP. Badania profilu uwalniania substancji aktywnej wykazały, że wytworzony układ micelarny z udziałem PBD i gwiaździstego PVP stopniowo uwalniał lek przez ok. 20 godzin (zamiast gwałtownego uwalniania, tzw. *burst release* w ciągu kilku pierwszych godzin).

Doktorantka wykazała, że hydrofilowe makrocząsteczki PVP, zwłaszcza o topologii rozgałęzionej, są szczególnie efektywnymi inhibitorami krystalizacji PBD.

Podsumowując uzyskane wyniki należy stwierdzić, że Pani mgr Orszulak wniosła nową wiedzę do obszaru chemii polimerów hydrofilowych i wyjaśniła wpływ ich topologii na zachowanie się wybranych substancji leczniczych o zróżnicowanej strukturze chemicznej oraz odmiennych właściwościach fizykochemicznych w mieszaninach binarnych: polimer-związek aktywny.

3. Umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych.

Doktorantka bardzo skrupulatnie zaprojektowała program badawczy, zaczynając od przeprowadzenia syntez polimerów PVP o budowie liniowej i trójramiennej gwiazdy, z wykorzystaniem polimeryzacji typu RAFT. Zastosowana metoda umożliwiła uzyskanie dobrze zdefiniowanych polimerów w jednoetapowej syntezie, tj. materiałów o niskim D, zdefiniowanej masie molowej oraz aktywnych grupach końcowych łańcucha. Było to możliwe dzięki zsyntezowaniu przez Doktorantkę również trójfunkcyjnego czynnika przenoszącego łańcuch z grupy ditiokarbaminianów. Świadczy to o dużych zdolnościach eksperymentatorskich Doktorantki, a znajomość takich technik jak spektroskopia jądrowego rezonansu magnetycznego (NMR) i chromatografia wykluczenia (SEC) pozwoliły Jej na dokładną charakterystykę wytworzonych materiałów polimerowych.

Doktorantka wykorzystała również szereg nowoczesnych i adekwatnych metod do oceny właściwości fizyko-chemicznych, termicznych i biologicznych badanych układów, w tym spektroskopię w podczerwieni z transformatą Fouriera (FT IR), różnicową kalorymetrię skaningową (DSC), dyfrakcję rentgenowską (XRD) i spektroskopię dielektryczną. W przedstawionych pracach zostały opublikowane również wyniki badań cytotoksyczności, analiz termogravimetrycznych (TGA) czy wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).

Doktorantka w sposób bardzo umiejętny dobrała techniki badawcze, co wskazuje na Jej bardzo dobre poruszanie się w przedmiocie rozprawy. Co więcej, zastosowane metody badawcze wskazują na interdyscyplinarny charakter pracy doktorskiej Doktorantki.

Podsumowując, należy stwierdzić, że Doktorantka wykazała się umiejętnością samodzielnego prowadzenia badań naukowych, opracowywania uzyskanych wyników oraz redagowania publikacji naukowych.

Uwagi dyskusyjne

Przedstawiona do oceny rozprawa ma formę autoreferatu podsumowującego 4 prace wchodzące w cykl publikacyjny. W pracy brakuje obowiązkowego streszczenia w języku polskim i angielskim, co jest dosyć poważnym uchybieniem formalnym, gdyż wymóg streszczeń określa Ustawa z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, art. 187, p.4.

Praca jest zredagowana bardzo starannie, a zauważone błędy lub nieścisłości są nieliczne (np. str. 6 *numer* zamiast „number”, str. 31 *transformacją* zamiast „transformatą”, str. 54, rys. 25 – *fresh* zamiast „świeża”). Na podstawie badań

cytotoksyczności, Doktorantka stwierdziła, że zsyntezowane polimery mają „neutralny charakter biologiczny”, choć wyniki przeżywalności komórek wynoszą nawet ponad 100%. Jakże mogą być przyczyny takich wyników? Pytanie ma charakter dyskusyjny i nie umniejsza walorom poznawczym przedstawionym w dysertacji, opartej na zrecenzowanych już publikacjach.

Podsumowując stwierdzam, że zauważone nieścisłości nie umniejszają wysokiej wartości uzyskanych wyników i nie wnoszę zasadniczych uwag do ich interpretacji i sposobu przeprowadzenia badań.

Wnioski końcowe

Doktorantka zrealizowała obszerny i logicznie powiązany program badawczy uzyskując interesujące wyniki o niepodważalnych znamionach nowości naukowej. Praca wnosi cenny wkład w aspekty poznawcze dotyczące zagadnień z obszaru chemii polimerów, chemii fizycznej, nauki o materiałach, technologii farmaceutycznej i biofarmacji. Doktorantka wykazała, że dzięki odpowiednio dobranej architekturze makrocząsteczek, ich ściśle zdefiniowanej masie molowej i niskiej dyspersyjności można projektować układy (formulacje farmaceutyczne) zdolne do hamowania rekrytalizacji wybranych substancji aktywnych w postaci amorficznej, o kontrolowanej stabilności i ulepszonych właściwościach użytkowych.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że Kandydatka do stopnia doktora nauk ścisłych i przyrodniczych jest współautorem czterech artykułów opublikowanych w indeksowanych czasopismach, będąc pierwszym Autorem we wszystkich, a sumaryczny IF tych prac wynosi 18,1, co daje wysoką średnią 4,5 na jedną pracę.

Biorąc pod uwagę osiągnięte wyniki, stwierdzam iż przedłożona do recenzji praca doktorska mgr Luizy Orszulak spełnia warunki przewidziane ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (art. 187, Dz.U. z 2022 r., poz. 574, z późn. zm.). Dlatego wnoszę o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pani mgr Luizy Orszulak do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz publicznej obrony.

Ponadto, biorąc pod uwagę, że recenzowana praca (i) dostarcza nowych i wartościowych informacji na temat syntezy ściśle zdefiniowanych makromolekuł PVP o liniowej lub gwiazdzistej topologii i niskiej dyspersyjności, (ii) wskazuje na możliwości praktycznego wykorzystania wytworzonych polimerów w farmacji jako składników mieszanin binarnych poprawiających rozpuszczalność substancji aktywnych i zwiększających ich biodostępność oraz (iii) udowadnia, że Doktorantka porusza się ze swobodą w wykorzystaniu różnych narzędzi badawczych stosowanych nie tylko w naukach chemicznych, ale i w inżynierii polimerów i technologiach farmaceutycznych, wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Luizy Orszulak.



Szczecin, 6.07.2026 r.