



dr hab. Mirosław Gałązka, prof. IFJ PAN

Kraków, dnia 7 lipca 2026 r.

Zakład Badań Strukturalnych (NZ31)

Oddział Fizyki Materii Skondensowane (NO3)

Instytut Fizyki Jądrowej

im. H. Niewodniczańskiego

Polskiej Akademii Nauk,

ul. E. Radzikowskiego 152,

31-342 Kraków

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Luizy Orszulak
zatytułowanej „Biokompatybilne materiały polimerowe o ściśle kontrolowanej
makrostrukturze i ich wpływ na stabilność substancji aktywnych
w mieszaninach binarnych”**

Rozprawa doktorska zatytułowana *Biokompatybilne materiały polimerowe o ściśle kontrolowanej makrostrukturze i ich wpływ na stabilność substancji aktywnych w mieszaninach binarnych* przedstawiona przez mgr Luizę Orszulak została przygotowana pod kierunkiem prof. dr. hab. Kamila Kamińskiego (Promotor) w Instytucie Chemii, Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych, Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach. Ma formę autoreferatu wraz ze zbiorem opublikowanych i powiązanych tematycznie czterech artykułów naukowych. Artykuły opublikowane są w czasopismach z bazy JCR (*Journal Citation Report*) oraz znajdują się na liście wykazu czasopism naukowych oraz recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych Ministra Nauki z dnia 5 stycznia 2024 r. (w skrócie „lista czasopism naukowych Ministra Nauki”).

Informacje ogólne i cele rozprawy doktorskiej

Autoreferat składa się z dziesięciu rozdziałów. Autoreferat otwierają *Podziękowania*, *Spis treści*, *Wykaz oznaczeń i skrótów* oraz *Wykaz rycin*. W rozdziale pierwszym (*Wprowadzenie*) czytelniczce/czytelnikowi ukazuje się bardzo dobrze przygotowane wprowadzenie do: (i) właściwości polimerów używanych w naukach farmaceutycznych jak i chemicznych;



(ii) opisu różnych metod syntezy (zwięźle wykazanie wad i zalet) i własności poli(*N*-winylopirolidonu), polimeru używanego w cyklu publikacji będących osiągnięciem naukowym do przygotowania mieszanin z różnymi związkami farmaceutycznymi; (iii) podziału substancji aktywnych (API, ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*); (iv) porównania własności formy krystalicznej i amorficznej (szklistej) na rozpuszczalność i biodostępność substancji aktywnych; oraz (v) charakterystyki substancji aktywnych opisanych w rozprawie doktorskiej.

Głównym celem rozprawy doktorskiej jest zbadanie wpływu długości łańcucha polimerów, tutaj poli(*N*-winylopirolidonu), oznaczanego jako PVP (komercyjny PVP K30 oraz zsyntetyzowane o mniejszej średniej masie cząsteczkowej M_n), Soluplus[®], o niskiej oraz umiarkowanej dyspersyjności $\bar{D}$ (ang. *dispercity*), zawierającej się od 1,17 do 2,05, z uwzględnieniem ich topologii (struktury liniowe bądź rozgałęzione, tj. trójramienna gwiazda), na stabilność fizyczną, przemiany fazowe i biodostępność API w mieszaninach binarnych. Jako związków farmaceutycznych użyto metronidazolu (MTZ), naproksenu (NAP), itrakonazolu (ITZ) oraz pirybedylu (PBD). Należy także podkreślić opracowanie nowych metod syntezy polimerów PVP (o niskiej dyspersyjności) oraz zróżnicowanej topologii. Cele i założenia rozprawy doktorskiej zostały przedstawione w rozdziale 2. *Cele i założenia pracy*.

Rozdział 3 zawiera omówienie najważniejszych rezultatów otrzymanych dla różnych układów binarnych wyselekcjonowanych API z matrycami polimerowymi (komercyjnie dostępnymi i nowo zsyntetyzowanymi) w różnych stosunkach wagowych. Artykuły naukowe, stanowiące cykl powiązanych tematycznie publikacji, będących podstawą rozprawy doktorskiej, zostały zaprezentowane w rozdziale 4, a są to artykuły:

- [P1] L. Orszulak, T. Lamrani, M. Tarnacka, B. Hachuła, K. Jurkiewicz, P. Ziola, A. Mrozek-Wilczkiewicz, E. Kamińska, K. Kamiński, *The Impact of Various Poly(vinylpyrrolidone) Polymers on the Crystallization Process of Metronidazole, Pharmaceutics* 16 (2024) 136 (21 stron) wraz z materiałami dodatkowymi – Supplementary Materials (SM) (15 stron), w którym Pani mgr Luiza Orszulak jest pierwszym autorem oraz autorką korespondencyjną. Praca ma dziewięć współautorów. Czasopismo znajduje się na liście wykazu czasopism naukowych MNiSW i posiada 100 pkt. oraz czynnik wpływu (*Impact Factor*) 4,8;
- [P2] L. Orszulak, P. Włodarczyk, B. Hachuła, T. Lamrani, K. Jurkiewicz, M. Tarnacka, M. Hreczka, K. Kamiński, E. Kamińska, *Inhibition of naproxen crystallization by polymers: The role of topology and chain length of polyvinylpyrrolidone macromolecules*, *European*



Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 207 (2025) 114581 (16 stron) wraz z SM (14 stron), w którym Pani mgr Luiza Orszulak jest pierwszym autorem oraz współautorką korespondencyjną. Praca ma dziewięć współautorów. Czasopismo znajduje się na liście wykazu czasopism naukowych MNiSW i posiada 100 pkt. oraz czynnik wpływu (*Impact Factor*) 4,3;

- [P3] L. Orszulak, T. Lamrani, R. Bernat, M. Tarnacka, D. Żakowiecki, K. Jurkiewicz, P. Ziola, A. Mrozek-Wilczkiewicz, A. Zięba, K. Kamiński, E. Kamińska, *The influence of PVP polymer topology on the liquid crystalline order of itraconazole in binary systems*, Molecular Pharmaceutics 21 (2024) 3027-3039 (13 stron) wraz z materiałami dodatkowymi – Supplementary Information (SI) (17 stron), w którym Pani mgr Luiza Orszulak jest pierwszym autorem oraz autorką korespondencyjną. Praca ma jedenaście współautorów. Czasopismo znajduje się na liście wykazu czasopism naukowych MNiSW i posiada 140 pkt. oraz czynnik wpływu (*Impact Factor*) 4,5;
- [P4] L. Orszulak, A. Minecka, R. Bernat, T. Lamrani, K. Jurkiewicz, B. Hachuła, M. Tarnacka, M. Geppert-Rybczyńska, M. Zubko, M. Staniszevska, M. Smoleński, J. Dobosz, G. Garbacz, K. Kamiński, E. Kamińska, *Hydrophilic and amphiphilic macromolecules as modulators of the physical stability and bioavailability of piritinil: A study on binary mixtures and micellar systems*, Molecular Pharmaceutics 22 (2025) 4708-4730 (23 strony) wraz z SI (21 stron), w którym Pani mgr Luiza Orszulak jest pierwszym autorem oraz autorką korespondencyjną. Praca ma piętnaście współautorów. Czasopismo znajduje się na liście wykazu czasopism naukowych MNiSW i posiada 140 pkt. oraz czynnik wpływu (*Impact Factor*) 4,5.

Artykuły [P3] i [P4] zostały wyróżnione na okładkach czasopism.

Wkład Pani mgr. Luizy Orszulak w przygotowanie publikacji naukowych polegał na zsyntetyzowaniu matryc polimerowych (pięć polimerów o różnej długości łańcucha i topologii, niskiej dyspersyjności), ich charakterystyce spektroskopowej i chromatograficznej, przygotowaniu mieszanin binarnych (kilkadziesiąt mieszanin) z wybranymi związkami farmaceutycznymi (cztery związki), przeprowadzenie wybranych pomiarów, analizie danych, dyskusji wyników, przygotowaniu tekstów manuskryptów i odpowiedzi na pytania recenzentów. Należy podkreślić także pozyskanie finansowania w ramach kierowania grantem „Perły Nauki”.



Ponadto, mgr Luiza Orszulak jest współautorką trzech innych (wieloautorskich) artykułów naukowych (podanych na stronie 233 rozprawy doktorskiej), opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych znajdujących się na liście JCR oraz na liście czasopism naukowych MNiSW. Wyniki badań Doktorantka przedstawiła na dwóch międzynarodowych konferencjach naukowych (w formie plakatów konferencyjnych), dwóch Seminariach Ogólnoakademickich (w formie plakatów konferencyjnych) oraz podczas zjazdu PTChem (w formie komunikatu sekcyjnego). Kierowała dwoma projektami badawczymi („Peły Nauki” i Grant Studencki) oraz brała udział w trzech projektach badawczych jako wykonawczyni, dwóch projektach dydaktycznych (zestawienia na stronach 234-236). Jest współautorką jednego patentu (nr 238588), oraz trzech zgłoszeń patentowych (nr. P.451342, P.451344, P.451633).

Ocena formalna i merytoryczna rozprawy

Jak zostało napisane w poprzednim paragrafie, rozdział 1. *Wprowadzenie* stanowi wyśmienite kompendium wiedzy dotyczące opisu właściwości polimerów używanych w naukach farmaceutycznych i chemicznych, metod syntezy czy podziału substancji aktywnych API. Rozdział ten jest przygotowany starannie, rzetelnie z myślą nie tylko o zaawansowanych czytelnikach czy czytelnikach posiadających wiedzę z zakresu chemii, ale jest kierowany do każdej czytelniczki/każdego czytelnika.

Cele, założenia rozprawy doktorskiej wraz z wykazem publikacji stanowiących recenzowane dzieło zostały klarownie przedstawione w rozdziale 2 i omówione w *Informacjach ogólnych i celach rozprawy doktorskiej* niniejszej recenzji.

W rozdziale 3. *Omówienie i dyskusja otrzymanych wyników* dokonano szczegółowej analizy oraz interpretacji zebranego materiału badawczego, z odniesieniem do obecnego stanu wiedzy i możliwego zastosowania wybranych układów binarnych. W pierwszym podrozdziale opisano metodę otrzymywania polimerów PVP o budowie liniowej (*linPVP*) oraz trójramiennej gwiazdy (*starPVP*) z wykorzystaniem polimeryzacji typu RAFT – z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem ładunku. Zastosowanie tej techniki umożliwiło zsyntetyzowanie polimerów PVP o odpowiedniej średniej masie cząsteczkowej M_n i małej dyspersyjności D , a mianowicie: (I) o budowie liniowej: (I-a) $M_n = 13\,800$ g/mol, $D = 1,17$ (oznaczanego jako *linPVP14k* [P2]); (I-b) $M_n = 37\,600$ g/mol, $D = 1,22$ (oznaczanego jako *linPVP* [P1, P3] lub *linPVP38k* [P2]); (I-c) $M_n = 108\,500$ g/mol, $D = 1,68$ (oznaczanego jako



linPVP [P4]); (II) o budowie trójamiennej gwiazdy: (II-a) $M_n = 38\,700$ g/mol, $\bar{D} = 1,48$ (oznaczanego jako *starPVP* [P1, P2, P3]), (II-b) $M_n = 101\,000$ g/mol, $\bar{D} = 1,51$ (oznaczanego jako *starPVP* [P4]). Doktorantka zachowała oryginalne nazewnictwo z artykułów źródłowych, jednak powinno się konsekwentnie przypisywać dany skrót do jednego, konkretnego związku.

Podrozdział 3.2. *Wpływ topologii i długości łańcucha polimerowego na stabilność fizyczną silnie rekrytalizujących API (artykuł P1 i P2)* przedstawia wpływ architektury makrocząsteczek PVP na spowalnianie krystalizacji metronidazolu [P1] (opisany w *Autoreferacie* na stronach 30-36) oraz naproksenu [P2] (opisany w *Autoreferacie* na stronach 37-43). W analizie uwzględniono wpływ form liniowych oraz trójamiennej gwiazdy na stabilność fizyczną wymienionych substancji. Artykuł [P1], załączony w podrozdziale 4.1 (strony 57-78 *Autoreferatu*), wraz z SM (strony 79-94 *Autoreferatu*), opisuje zmiany właściwości fizykochemicznych mieszanin MTZ z polimerami PVP o różnej długości łańcucha i różnych geometriach (tutaj komercyjnie dostępny PVP K30, $M_n = 40\,500$ g/mol, $\bar{D} = 2,05$, oraz zsyntetyzowane *linPVP*, $M_n = 37\,600$ g/mol, $\bar{D} = 1,22$; *starPVP*, $M_n = 38\,700$ g/mol, $\bar{D} = 1,48$), w stosunkach wagowych: 75:25, 60:40 i 50:50 dla MTZ-PVP K30 i MTZ-*linPVP* oraz 75:25, 60:40, 50:50, 40:60 i 30:70 dla MTZ-*starPVP*.

Jak zostało pokazane topologia matryc polimerowych PVP istotnie wpływa na mechanizm oddziaływań pomiędzy MTZ a PVP, mieszalność składników (dla układów liniowych całkowitą mieszalność MTZ otrzymano dla maksymalnego stosunku wagowego 50:50, natomiast dla układu „gwieżdzistego” – dla stosunku wagowego 30:70 (MTZ-*starPVP*)). Zostało wykazane, że w przypadku matryc liniowych dominują oddziaływania dipol-dipol, natomiast w układach zawierających *starPVP* głównym mechanizmem oddziaływań jest tworzenie wiązań wodorowych. Wraz ze wzrostem zawartości polimeru PVP w układach binarnych zaobserwowano wzrost wartości temperatur mięknienia szkła i zimnej krystalizacji (tabele S3, S4, S5 w SM oraz rys. 4(c) [P1]), obniżanie temperatury topnienia (tabela S2 w SM oraz rys. 4(b) i (c) [P1]) oraz zmniejszanie intensywności anomalii związanych z zimną krystalizacją i topnieniem (rys. 4(b) w [P1]). Dla układów MTZ-*starPVP* w których wagowa zawartość MTZ była mniejsza niż 40% nie zaobserwowano procesu zimnej krystalizacji ani topnienia (podczas ogrzewania), a jedynie proces mięknienia szkła. Układ MTZ-*starPVP* o stosunku wagowym 30:70 był stabilny, tj. brak krystalizacji, przez (przynajmniej) 40 dni (zob. rysunki 13 w *Autoreferacie* i 10 w [P1]). Binarny układ był przechowywany



w temperaturze pokojowej, jednak brak jest informacji o innych parametrach przechowywania jak wilgotność, oświetlenie, ciśnienie, itp.

Izotermiczne pomiary dla układów MTZ-PVP o stosunku wagowym 75:25 wykazały, że komercyjnie dostępny polimer PVP K30 najefektywniej spowalniał proces krystalizacji API (rys. 11 w *Autoreferacie*, tożsamy z rys. 7 w [P1]). Interesujące byłoby zbadanie przebiegu procesu izotermicznej krystalizacji dla mniejszych zawartości MTZ w mieszaninach binarnych. Zarówno z *Autoreferatu* jak i z artykułu [P1] można wyczytać, że „(...) dla pozostałych formułacji binarnych [izotermiczna] krystalizacja przebiegała znacznie wolniej”.

Z pomiarów dyfrakcyjnych XRD dla układów MTZ-PVP o stosunku wagowym 50:50 otrzymano, że proces izotermicznej krystalizacji rozpoczął się najpóźniej dla matrycy komercyjnej PVP K30 (po około 35 godzinach), zob. rys. 12 (a) w *Autoreferacie* i rys. 9(a) w [P1], a najszybciej w matrycy starPVP (początek po około 5 godzinach, a koniec po około 15 godzinach, zob. rys. 12 (c) w *Autoreferacie* i rys. 9(c) w [P1]).

Artykuł [P2], załączony w podrozdziale 4.2 (strony 95-110 *Autoreferatu*), wraz z SM (strony 111-124 *Autoreferatu*), opisuje zmiany właściwości fizykochemicznych mieszanin NAP z polimerami PVP o różnej długości łańcucha i różnych geometriach (tutaj komercyjnie dostępny PVP K30, $M_n = 40\,500$ g/mol, $\bar{D} = 2,05$, oraz zsyntetyzowane *linPVP14k*, $M_n = 13\,800$ g/mol, $\bar{D} = 1,17$; *linPVP38k*, $M_n = 37\,600$ g/mol, $\bar{D} = 1,22$; *starPVP*, $M_n = 38\,700$ g/mol, $\bar{D} = 1,48$), w stosunkach wagowych: 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 70:30 i 60:40. Skróty *linPVP38k* [P2] i *linPVP* [P1] odnoszą się do tego samego polimeru.

Przeprowadzono symulacje dynamiki molekularnej z użyciem pakietu programu Gromacs 2024 dla czystego związku NAP oraz mieszanin binarnych NAP-PVP dla stosunków wagowych 80:20 i 60:40 dla trzech reprezentantów matryc polimerowych: dwóch liniowych o średnich masach molekularnych około 5700 g/mol (51 monomerów VP w łańcuchu polimerowym, reprezentant dla *linPVP14k*) oraz około 17000 g/mol (154 monomerów VP w łańcuchu polimerowym, reprezentant dla *linPVP38k*) oraz o topologii gwiazdистой o średniej masie molekularnej około 24000 g/mol (co odpowiada około 71 monomerów VP w jednym ramieniu gwiazdy). Tak wybrane polimery do symulacji molekularnej stanowią około 42-45% średniej długości polimerów użytych do badań doświadczalnych (dla polimerów liniowych) oraz około 60% średniej długości ramienia polimery *starPVP*.

Dodatek polimery do około 15% wag. nie „hamuje” procesu krystalizacji, czyli nie można uzyskać stanu szklistego. Izotermiczne pomiary DSC w temperaturze 314 K (około 23-24K



powyżej temperatury mięknienia szkła) dla NAP-PVP w stosunku wagowym 80:20 pokazały, że w układach binarnych z matrycą *linPVP38k* krystalizacja przebiega najwolniej (pełna krystalizacja po około 10 godzinach), natomiast krystalizacja najszybciej przebiegała w układach z matrycami *starPVP* i PVP K30 (pełna krystalizacja po około 6 godzinach), por. rys. 16 w *Autoreferacie* tożsamy z rys. 6(c) w [P2].

Spektroskopowe pomiary FTIR wykazały, że przy niskim stężeniu polimeru PVP (do około 20% wag.) molekuły NAP tworzą dimery. Wraz ze zwiększaniem udziału matrycy polimerowej w mieszaninach binarnych następuje zmniejszanie liczby wiązań wodorowych pomiędzy molekułami NAP, a faworyzowanie tworzenia wiązań pomiędzy grupą hydroksylową NAP, a grupą karbonylową PVP.

Na podstawie symulacji dynamiki molekularnej dla czystego układu NAP i mieszanin NAP-PVP w stosunkach wagowych 80:20 i 60:40 stwierdzono, że liczba wiązań wodorowych pomiędzy NAP i PVP oraz między molekułami NAP zależy od procentowego udziału API, topologii matrycy polimerowej jak i długości łańcucha polimerowego. Ponadto, zaobserwowano, że NAP w mieszaninie ze *starPVP* wykazuje podobne zachowanie krystalizacyjne jak dla matrycy *linPVP14k*, w której M_n odpowiada M_n jednego ramienia makrocząstki *starPVP*.

Podrozdział 3.3. *Wpływ architektury polimerów PVP na uporządkowanie ciekłokrystaliczne API w układach binarnych* (artykuł P3) opisuje zmiany własności mieszanin binarnych itrakonazolu (ITZ) i różnych matryc PVP wraz ze zmianą zawartości składników mieszanin. Jako matryc PVP użyto polimeru komercyjnego PVP K30, $M_n = 40\,500$ g/mol, $\bar{D} = 2,05$, oraz zsyntetyzowanych *linPVP*, $M_n = 37\,600$ g/mol, $\bar{D} = 1,22$ (ten sam skrót w [P1] natomiast w [P2] użyto skrótu *linPVP38k*) oraz *starPVP*, $M_n = 38\,700$ g/mol, $\bar{D} = 1,48$ (jak w [P1, P2]). Polimer PVP wykazuje się różną mieszalnością z ITZ w zależności od topologii makrocząstek, co pozwoliło na przygotowanie próbek ITZ-*starPVP* o stosunkach wagowych 95:5, 90:10 i 85:15, natomiast dla polimerów liniowych (tj. PVP K30 i *linPVP*) tylko 95:5. Do celów porównawczych (pomiary związane z kinetyką rozpuszczania leku) przygotowano dodatkowo próbki z 15% wag. zawartością PVP dla polimerów PVP K30 i *linPVP*.

Wyniki otrzymane z danych DSC zostały potwierdzone badaniami dyfrakcyjnymi, na których nie zaobserwowano znaczących różnic dla różnych układów ITZ-PVP 95:5 w/w. Ponieważ jedynie dla matrycy *starPVP* można było osiągnąć całkowitą mieszalność



składników przygotowanych układów w innych proporcjach wagowych, zaobserwowano, że wraz ze wzrostem zawartości polimeru *starPVP* następuje wyraźne tłumienie i przesunięcie maksimum piku dyfrakcyjnego w kierunku niższych wartości Q . Oznacza to, że dla stosunku wagowego 90:10 układ zachowuje uporządkowanie nematyczne (por. rysunki 20 z 21(e) w *Autoreferacie*, tożsame z rysunkami 2 i 3(e) w [P3]), a dla stosunku wagowego 85:15 – przypomina strukturę cieczy izotropowej (por. rysunki 20 z 21(f) w *Autoreferacie*, tożsame z rysunkami 2 i 3(f) w [P3]). Jak zostało wykazane, na podstawie badań rozpuszczalności ITZ-PVP z użyciem kwasu solnego o pH równym 1 (medium symulujące środowisko żołądka człowieka na czczo), nie tylko wybór rodzaju polimeru ma znaczenie dla poprawy rozpuszczalności, ale i zastosowany stosunek wagowy ITZ i polimeru PVP. Najlepszą rozpuszczalność otrzymano dla ITZ-*starPVP* 85:15 w/w, dla którego związek ITZ nie tworzy faz ciekłokrystalicznych (tj. ani (dowolnej) smektycznej ani nematycznej).

Podrozdział 3.4. *Wpływ charakteru hydrofilowo-hydrofobowego polimerów na stabilność fizyczną i biodostępność pirybedylu (artykuł P4)* przedstawia rezultaty otrzymane dla reprezentanta, tutaj pirybedyl (PBD), substancji charakteryzujących się ograniczoną biodostępnością i trudno rozpuszczalnych w wodzie, dla trzech matryc polimerowych. Do badań wybrano komercyjnie dostępny amfifilowy kopolimer Soluplus® o $M_n = 118\,000$ g/mol, $\bar{D} = 2,05$ oraz zsyntetyzowane polimery PVP posiadające podobne (średnie) masy molowe ale mniejsze dyspersyjności: *linPVP* o $M_n = 108\,500$ g/mol, $\bar{D} = 1,68$ i *starPVP* o $M_n = 101\,000$ g/mol, $\bar{D} = 1,51$. Choć skrót *linPVP* i *starPVP* użyte w pracy [P4] są identyczne jak użyte w pracach [P1-P3] należy pamiętać, że odnoszą się do innych polimerów o większych M_n (dłuższe łańcuchy) zbliżonych do masy M_n kopolimeru Soluplus®. Artykuł naukowy [P4] załączony jest na stronach 156-179 wraz z materiałami dodatkowymi – SI – na stronach 180-200.

Jak zostało wykazane na podstawie nieizotermicznych pomiarów DSC: (i) modulowanie proporcji dwóch form polimorficznych PBD lub (ii) przemiany tylko do jednej formy polimorficznej, tutaj formy II z temperaturą topnienia $T_{m(II)}$, (iii) otrzymania wyłącznie stanu szklistego (amorficznego), zależy od zastosowanej szybkości ogrzewania. Niestety nie ma informacji czy próbki były ochładzane z tymi samymi szybkościami zmian temperatury (i ile ona wynosiła) czy szybkości ochładzania były różne. Dla układu PBD-*starPVP* o stosunku wagowym 90:10 już dla szybkości ogrzewania równej 2 K/min. nie było obserwowanej ani zimnej krystalizacji ani topnienia (zob. wstawka do rys. 24 (d) (*Autoreferat*) lub 4(d) [P4]).



Dla pozostałych układów, aby osiągnąć podobny rezultat, szybkości ogrzewania musiały być większe, tj. 6 K/min. dla PBD-*lin*PVP 90:10 (rys. 24 (d)), lub 10 K/min., na przykład dla PBD-Soluplus® 90:10 i 80:20 por. (rys. 2(b) z 4(b) i (c) [P4]).

Długoterminowe pomiary XRD pokazały, że hydrofilowe polimery PVP skuteczniej stabilizują amorficzną (szklistą) postać PDB niż komercyjnie dostępny kopolimer Soluplus® dla zawartości polimerów PVP większych niż 20% w/w (por. rysunki 25(a)-(l) (*Autoreferat*), lub rys. 6(a)-(l) [P4] zawierające dodatkowe dyfraktogramy).

Z pomiarów odpowiedzi dielektrycznej, a dokładniej na podstawie równania Avramiego zastosowanego do danych urojonej części przenikalności elektrycznej, otrzymano, iż polimer o topologii gwieździstej wykazywał się lepszą skutecznością do hamowania procesu (zimnej) krystalizacji w porównaniu z jego liniowym odpowiednikiem *lin*PVP. Wykazano również, że komercyjnie dostępny kopolimer sprzyja tworzeniu układów micelarnych.

Wszystkie artykuły naukowe [P1-P4] zawierają obszerne materiały dodatkowe, które mogły by być niezależnymi artykułami. Dlatego bardzo wysoko oceniam wartość merytoryczną przedstawionych wyników zarówno w pracach [P1-P4] jak i w materiałach dodatkowych do tych prac.

Oświadczenia wszystkich współautorek i współautorów prac [P1-P4] zostały załączone na stronach 201-225 (20 oświadczeń).

Podsumowanie i wnioski stanowiące rozdział 6 recenzowanej rozprawy doktorskiej zostały spisane na stronach 226-228 i stanowią doskonałe uwieńczenie starannie przygotowanej rozprawy doktorskiej wnoszącej istotny wkład do rozwoju chemii, fizykochemii polimerów i układów złożonych. Nowatorski sposób syntezy polimerów o różnych topologiach (liniowej, gwieździstej), i co należy podkreślić o niskiej dyspersyjności w porównaniu do komercyjnie dostępnych związków, został opisany w sposób klarowny, wraz z wykazaniem wad jak i zalet zastosowanej metody. Otrzymane wyniki z licznych pomiarów, między innymi, DSC, XRD, FTIR, BDS, NMR, symulacji dynamiki molekularnej i analiz pokazały nie tylko charakter badań podstawowych, ale i aplikacyjność układów binarnych, która otwiera drzwi do racjonalnego projektowania nowoczesnych (inteligentnych) układów dostarczania leków.

Bibliografia, będąca rozdziałem 7., zawiera 64. pozycje naukowe.

Całość zamykają rozdziały 8-10 zawierające listę publikacji niewchodzących w cykl rozprawy doktorskiej, a których współautorką jest Pani mgr. Luiza Orszulak, listę konferencji i seminariów naukowych o zasięgu krajowym i zagranicznym na których Doktoranta



zaprezentowała wyniki naukowe oraz inne osiągnięcia takie jak współudział w realizacji projektów naukowych, kierowanie projektami naukowymi, patenty i zgłoszenia patentowe oraz otrzymane stypendia dla najlepszych doktorantek i doktorantów.

Podsumowanie

W przedstawionej rozprawie doktorskiej, będącej zbiorem opublikowanych i powiązanych tematycznie czterech prac naukowych, Pani mgr Luiza Orszulak między innymi na podstawie pomiarów kalorymetrycznych (DSC), spektroskopii w podczerwieni (FTIR), dyfrakcji promieni X (XRD), magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR), chromatografii wykluczenia wielkościowego (SEC), odpowiedzi dielektrycznej (BDS) oraz symulacji dynamiki molekularnej (MDS): (i) pokazała skuteczną metodę syntezy polimerów PVP o różnej długości łańcucha oraz różnych topologiach (liniowej i gwieździstej) o kontrolowanych parametrach makrostrukturalnych (m.in. mała dyspersyjność); (ii) wykazała, że długość łańcucha polimerowego (być może także i dyspersyjność), topologia polimeru oraz stężenie polimeru w mieszaninach binarnych w istotny sposób wpływają na zdolność do hamowania procesu zimnej krystalizacji (rekrytalizacji/krystalizacji), stabilność stanów szklistych, zmiany temperatur topnienia API; (iii) udowodniła, że nieliniowe homopolimery PVP skutecznie zaburzają porządek ciekłokrystaliczny (w odpowiednim stężeniu PVP) pozwalając tym samym na otrzymanie materiału amorficznego o lepszej bioprzyswajalności i dłuższym czasie stabilności; (iv) wykazała, że charakter chemiczny makrocząstek – hydrofilowy i amfifilowy – wpływa na stabilność fizyczną układu binarnego; (v) pokazała, że różne parametry charakteryzujące polimery (topologia, długość łańcucha, dyspersja), polarność, możliwość tworzenia wiązań międzyatomowych (np. wiązań wodorowych, oddziaływań typu π - π) mogą stanowić bardzo ważne narzędzie pozwalające w przyszłości na projektowanie nowoczesnych, inteligentnych formulacji opartych na układach amorficznych o bioprzyswajalności lepszej niż dotychczas stosowane; oraz (vi) zidentyfikowanie nowej (wcześniej nieopisanej) formy polimorficznej PBD (pirybedylu).

Zauważone błędy edytorskie i drobne uchybienia:

1. Na stronie 28 *Autoreferatu* znajduje się odwołanie do rys. 4, a powinno być do rys. 8.
2. Na stronach 11 i 12, Doktorantka pisząc o polimerach dopuszczonych do zastosowań farmaceutycznych odwołuje się tylko do amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA).



Zabrakło odwołania do Europejskiej Agencji Leków (EMA, ang. *European Medicine Agency*).

3. Drobnie błędy edytorskie, między innymi: na stronie 31 jest „jedna”, powinno być „jedną”; na stronie 228 jest „piryibedyilu”, a powinno być „pirybedylu”.
4. Nie podano mas próbek użytych do pomiarów DSC (dotyczy wszystkich artykułów). Podano jedynie, że objętość tygielków aluminiowych (ang. *aluminium crucibles*) to 40 μL . Czy próbki zajmowały całą objętość tygielków?
5. Pani mgr. Luiza Orszulak bardzo często pisze o pikach na termogramach DSC. Wszystkie zaobserwowane przemiany fazowe jak i procesy witrifikacji lub mięknięcia szkła powinno się nazywać „anomaliami”.
6. Podczas ogrzewania mamy do czynienia z mięknięciem stanu szklistego lub mięknięciem szkła fazy, na przykład, izotropowej ciekłej, a nie z przemianą szklistą (ang. *glass transition*). Jednak, na usprawiedliwienie zastosowanego nazewnictwa przez Panią mgr. Luizę Orszulak, w literaturze naukowej (niestety) często spotyka się stosowanie nazewnictwa „*glass transition*” na proces mięknięcia szkła.
7. Podczas ogrzewania stanu szklistego, po mięknięciu szkła, mamy do czynienia, w przypadku niektórych próbek, z zimną krystalizacją (ang. *cold crystallisation*), jednak Pani mgr. Luiza Orszulak ten proces nazywa krystalizacją, rekrytalizacją (ang. *crystallisation, recrystallisation*).
8. Biorąc pod uwagę, że pomiary FTIR były robione z rozdzielczością 4 cm^{-1} , trudno jest dyskutować o przesunięciach rzędu 3 cm^{-1} (np. pomiędzy widmami pokazanymi na rys. 10(a) dla układów MTZ-PVP K30 o różnych stężeniach wagowych, czy rys. 10(b) dla układów MTZ-*lin*PVP dla różnych stężeń wagowych), czy 5 cm^{-1} (jak dla układów MTZ-*star*PVP pokazanych na rys. 10(c)). Różnice położenia maksimów pasm są mniejsze niż zdolność rozdzielcza, jednak ich kształt, szerokość połówkowa (FWHM, ang. *full width at half maximum*) czy intensywność się zmieniają.

W artykule [P1]:

9. Na rys. 4(c) [P1], strona 67 *Autoreferatu*, znaczek dla czystego MTZ (pełna pięcioramienna gwiazda) powinien opisywać temperaturę topnienia T_m , a nie temperaturę mięknięcia szkła T_g (jak wynika z legendy zamieszczonej na rysunku).



10. W równaniu (2) [P1], strona 68 *Autoreferatu*, po lewej stronie znaku równości temperatura T_c powinna być podniesiona do kwadratu.
11. Brakuje wartości błędów energii aktywacji pokazanych na rys. 6 (strony 69 i 70 *Autoreferatu*).
12. Stałe sieciowe a , b i c podane na str. 71 (strona 14 artykułu [P1], trzecia linia od dołu) nie mają podanej jednostki.

W podrozdziale 3.2 i artykule [P2]:

13. Oznaczanie przez T_c zarówno temperatury krystalizacji (podczas ochładzania), rysunki 15(c) i (d) w *Autoreferacie* dla odpowiednio NAP-*lin*PVP13k i NAP-*lin*PVP38k w stosunkach wagowych 90:10, jak i temperatury zimnej krystalizacji dla ogrzewania, dla tych samych mieszanin binarnych, ale dla stosunków wagowych 80:20. Natomiast w pracy [P2], na rysunkach 2(a), 2(c), 2(d), S3(a) i S3(b) T_c oznacza temperaturę krystalizacji podczas ochładzania (dotyczy drugich termogramów licząc od górnego). Natomiast na rys. 2(b) (dla wszystkich termogramów) oraz 2(c), 2(d), S3(a) i S3(b) (dla ogrzewania dla stosunku wagowego 80:20), T_c oznacza temperaturę zimnej krystalizacji podczas ogrzewania.
14. Na rys. 6(a) w [P2] dla temperatury 314 K czas $t_{1/2}$ powinien być najkrótszy dla układu z matrycą *star*PVP (zamiana wartości *star*PVP z PVP K30).

W podrozdziale 3.3 i artykule [P3]:

15. W *Autoreferacie* Pani mgr Luiza Orszulak używa określenia „faza smektyczna” bez podania która to faza smektyczna. Jak wynika z referencji 24 w pracy [P3] i z samej pracy [P3] jest to faza smektyczna A (SmA).
16. W równaniu (1) powinien być znak „+” pomiędzy ϵ_∞ a wyrażeniem opisującym odpowiedź dielektryczną w zależności od częstotliwości dla modelu Havriliaka-Negami (strona 133 *Autoreferatu*, czyli strona 3034 [P3]).
17. Czy wartości części urojonej przenikalności dielektrycznej, po odjęciu wkładu od przewodnictwa elektrycznego (zaprezentowane na rys. 6 w [P3], str. 133 *Autoreferatu*) zostały znormalizowane?



W podrozdziale 3.4 i artykule [P4]:

18. Na stronie 51 podano masę molową dla komercyjnego kopolimeru Soluplus® równą 108 500 [g/mol], a powinno być $M_n = 118\,000$.
19. Zastosowanie metody Kissingera, równanie (4) w [P4], do wyznaczenia energii aktywacji procesu (zimnej) krystalizacji, dla anomalii złożonych powinno być traktowane jako metoda „jakościowa”. Ta metoda jest odpowiednia do opisywania procesów pojedynczych.

W Bibliografii:

20. Pozycja [5] nie zawiera wyspecyfikowanego czasopisma, którym jest „International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis”.
21. Pozycja [15] niepełne cytowanie. Czy tutaj powinno być odwołanie do patentu zgłoszonego w USA (szczegóły poz. [59] w [P1])?
22. Pozycja [22] niepełne cytowanie – błędy w nazwiskach współautorów, brakuje podania nazwy czasopisma i tomu. Powinno być: (i) drugi i trzeci współautor: Rizzardo, E, Thang, S. H.; (ii) nazwa czasopisma: Australian Journal of Chemistry, oraz (iii) numer tomu: 58.

Należy podkreślić, że dostrzeżone nieliczne błędy edytorskie, bardzo drobne uchybienia nie umniejszają w najmniejszym stopniu pozytywnego wydźwięku rozprawy doktorskiej i nie wpływają na bardzo wysoką wartość merytoryczną rozprawy doktorskiej.

Pytania

Po lekturze *Autoreferatu* oraz publikacji [P1-P4] wraz z załączonymi materiałami dodatkowymi nasuwają się następujące sugestie, komentarze i pytania:

1. Odnosnie braku wyznaczenia (średniego) stopnia polimeryzacji n [P1-P4]

(1-i) Można było podać średnie wartości stopnia polimeryzacji n . Ze względu na dużą dyspersyjność, szczególnie dla komercyjnie dostępnej próbki PVP K30 (tj. $\bar{D} = 2,05$), byłyby to informacje tylko „jakościowe” i (mocno) uśrednione. (1-ii) Także, w sposób jakościowy, można było podać (średni) stosunek molowy, na przykład, MTZ-PVP w przygotowanych mieszaninach. Znając średnie wartości stopnia polimeryzacji n , średnią ilość molekuł MTZ przypadających na jedną molekułę PVP, pozwalało by stwierdzić czy wszystkie molekuły MTZ mogą tworzyć wiązania wodorowe z PVP (liczba grup hydroksylowych MTZ w porównaniu z liczbą grup karbonylowych PVP).



2. *Oдноśnie możliwych oddziaływań pomiędzy molekułami związków farmaceutycznych a zsyntetyzowanymi polimerami*

Nie uwzględniono wpływu grup funkcyjnych *N*-metylo-*N*-(4-pirydylo)ditiokarbaminianowej i cyjanometylowej w *linPVP* oraz dietyloditiokarbaminianowej i pierścienia benzenowego w *starPVP* na dodatkowe nieliczne (ponieważ średnio jeden łańcuch polimeru PVP przypada na kilkadziesiąt lub kilkaset molekuł, na przykład, MTZ) oddziaływania dipol-dipol, lub oddziaływania typu π - π , jakie mogą się tworzyć z molekułami MTZ lub pomiędzy monomerami polimeru PVP, w porównaniu do PVP K30.

3. *Dotyczące pomiarów DSC*

(4-i) Czy pokazany, na przykład na rys. 4(a) w [P1], termogram DSC dla ogrzewania dotyczy pierwszego ogrzewania próbki, tak zwanej próbki „dziewiczej/świeżej” (ang. *virgin sample* albo *fresh sample*)? Z tego rysunku wynika (jak i z innych rysunków, np. 2(a) w [P4]), że ogrzewanie rozpoczyna się w okolicach 10°C i może być pierwszym ogrzewaniem (po przygotowaniu mieszaniny). (4-ii) Czy kolejne cykle ogrzewania i/lub ochładzania (z tą samą wartością szybkości zmian temperatury) pozwoliły na otrzymanie powtarzalnych wyników? (4-iii) Z danych DSC można było wyznaczyć wartości zmian entalpii/entropii dla obserwowanych procesów fizycznych w odniesieniu do (a) całej masy próbki, (b) masy samego API zawartego w mieszaninie.

4. *Dopasowanie równania Gordona-Taylora do danych MTZ-*starPVP* [P1]*

Gdyby wykonać dopasowanie równania (1) ze str. 68 [P1] do danych MTZ-*starPVP* dla $X_{MTZ} = 0,0; 0,5; 0,6$ i $0,75$ (z pominięciem wartości $0,3$ i $0,4$, rys. 4(c) w [P1], które ewidentnie odbiegają od „trendu” dla pozostałych wyników) czy otrzymana wówczas wartość parametru k byłaby porównywalna dla pozostałych mieszanin ($k = 0,21$)?

5. *Proces krystalizacji dla ochładzania dla mieszanin NAP-PVP [P2]*

Z termogramów DSC widać, że dla ochładzania mieszanin binarnych z syntetyzowanymi polimerami PVP liniowymi (rysunki 2(c), S3(a) i S3(b)) i gwieździstym (rys. 2(d)) dla stosunku wagowego 90:10, anomalie opisujące krystalizację (dla ochładzania) są złożone. NAP posiada cztery formy krystaliczne. Czy NAP krystalizuje przez kilka metastabilnych form krystalicznych? Czy proces krystalizacji może być procesem wieloetapowym wynikającym z niejednorodnego rozłożenia molekuł NAP w mieszaninie (por. rys. 10(b) i 10(c) dla stosunków wagowych 80:20 otrzymanych z symulacji molekularnych) oraz różnych typów i sił występujących wiązań międzyatomowych?



6. Porównanie wyników DSC [P1-P2] (a nawet [P1-P4])

Wybrane związki MTZ i NAP są reprezentantami substancji leczniczych, dla których nie można otrzymać stanu szklistego (lub amorficznego) w tradycyjny sposób (poprzez szybkie ochładzanie). W podrozdziale 3.1 zabrakło porównania otrzymanych rezultatów dla mieszanin MTZ-PVP i NAP-PVP. (6-i) Izotermiczne pomiary DSC dla MTZ-PVP zostały przeprowadzone w temperaturze pokojowej (295K), czyli około 34-36K powyżej temperatury mięknięcia szkła T_g , a około 34-36K poniżej temperatury zimnej krystalizacji T_c (dla polimerów liniowych) lub około 23K poniżej T_c (powinno być T_{cc}) dla *star*PVP. Natomiast dla NAP-PVP badania przeprowadzono w temperaturze 314K, czyli około 23-24K powyżej T_g , a około 32-36K poniżej T_c . Wybór temperatur przeprowadzenia pomiarów jest uzasadniony (powinno być to uwzględnione w rozprawie). (6-ii) Oczekiwałbym, że również wybór stosunków wagowych będzie jednakowy dla MTZ i NAP, tzn. izotermiczne pomiary DSC dla mieszanin MTZ-PVP przeprowadzono dla stosunków wagowych 75:25, a dla NAP-PVP dla 80:20. Jest to niewielka różnica, ale jak pokazały inne pomiary, dla tych czy pozostałych mieszanin, różnica w stosunku wagowym na poziomie 5% może mieć drastyczny wpływ na własności badanych układów. (6-iii) Dla mieszanin binarnych MTZ-PVP 75:25 w/w [P1] otrzymano, że zastosowanie komercyjnego polimeru PVP K30 prowadzi do najwolniejszej krystalizacji (około 2 godziny), jednocześnie pokazując, że najszybciej krystalizacja przebiega dla *star*PVP (czasy krystalizacji dla różnych polimerów: *star*PVP < *lin*PVP < PVP K30). Natomiast dla mieszanin binarnych NAP-PVP [P2] krystalizacja najszybciej przebiegała dla PVP K30, a najwolniej dla *lin*PVP38k, ten sam polimer co zastosowany do przygotowania mieszanin MTZ-PVP (czasy krystalizacji dla różnych polimerów: PVP K30 < *star*PVP < *lin*PVP14k < *lin*PVP38k). Czy wpływ na czas krystalizacji ma także budowa substancji farmakologicznej i możliwe dodatkowe oddziaływania (rodzaj, siła)? (6-iv) W przypadku pozostałych mieszanin, tj. ITZ-PVP [P3] i PBD-PVP [P4], widać, że stan szklisty otrzymywano dla polimeru gwiaździstego (praktycznie) dla wszystkich szybkości ogrzewania (a jak szybkość ochładzania wpływa na predyspozycje badanych układów do otrzymania stanu szklistego?). Jednak związek ITZ posiada niemal trzykrotnie większą masę molekularną niż MTZ i NAP, lecz można doszukiwać się pewnych podobieństw w geometrii molekuł, gdyż MTZ, NAP i ITZ posiadają krótki łańcuch końcowy, w przeciwieństwie do PBD. (6-v) Czy dyspersyjność układów ma wpływ na szybkość procesu krystalizacji? Dla mieszanin NAP-PVP argumentowano, że duża dyspersyjność układu PVP K30 wpływa na szybką krystalizację izotermiczną (komercyjny



polimer PVP K30 zawiera zarówno krótkie jak i długie łańcuchy). Jednak dla układów MTZ-PVP K30 czas krystalizacji był najdłuższy.

7. *Dotyczy symulacji dynamiki molekularnej [P2]*

Ile molekuł polimeru oraz NAP użyto w symulacjach?

8. *Dopasowanie równania Gordona-Taylora do danych NAP-PVP [P2]*

Czy do zależności temperatury mięknięcia szkła T_g , pokazanych na rys. 3 [P2], można dopasować zależność Gordona-Taylora (równanie (1) z [P1])? Jaką wartość parametru k otrzymano by dla układów NAP-PVP i jak ona korelowałaby z układami MTZ-PVP? Biorąc pod uwagę, iż MTZ i NAP są reprezentantami związków, dla których nie można otrzymać stanu szklстого z zastosowaniem tradycyjnie dostępnych prędkości ochładzania. Bardzo interesujące byłoby porównanie ich własności.

9. *Dotyczy temperatur topnienia mieszanin MTZ-PVP [P1] i NAP-PVP [P2]*

Temperatury topnienia T_m układów MTZ-PVP (rys. 4(c) w [P1]) oraz NAP-PVP (rys. 3 w [P2]) w pierwszym przybliżeniu mogą być opisane przez funkcje liniowe procentowej zawartości API w mieszaninach binarnych X_i , gdzie $i = \text{MTZ}$ lub NAP . Wówczas widać, że dla 80% wag. zawartości NAP w mieszaninie binarnej otrzymane doświadczalne wartości T_m są niższe od wartości ekstrapolowanej o około 2-4K (w zależności od użytej matrycy PVP). Co może wpływać na taką rozbieżność?

10. *Dotyczy pomiarów DSC dla mieszanin ITZ-PVP [P3]*

W *Autoreferacie* pokazane są termogramy DSC dla ogrzewania (rys. 20), tak jak w pracy [P3] – rysunki 2, S10, S11 i S12. Czy rejestrowano termogramy dla ochładzania i czy zaobserwowano na nich przemiany fazowe (np. I-N) oprócz witrifikacji (przemiany szklistej)? Ponieważ na krzywych DSC (dla ogrzewania) pokazanych w pracy [P3] i *Autoreferacie* nie ma procesu zimnej krystalizacji, to stany szklste otrzymane dla różnych zawartości matrycy *starPVP* są szklami faz smektycznej A (SmA), nematycznej (N) lub izotropowej ciekłej (I)?

11. *Dotyczy pomiarów odpowiedzi dielektrycznej [P3]*

(11-i) Czy wykonywane były pomiary odpowiedzi dielektrycznej dla czystych polimerów (dla różnych temperatur) aby sprawdzić czy nie pojawia się jakakolwiek relaksacja β lub γ ?
(11-ii) Zabrakło wyliczenia wartości temperatury T_g z zależności czasu relaksacji od odwrotności temperatury (rys. 7(a) w [P3]) i porównania z wartościami otrzymanymi z pomiarów DSC. Z rysunku 7(a) widać, że te wartości się zgadzają.



12. Dotyczy pomiarów DSC [P4]

(12-i) Dla PBD-Soluplus® 80:2 w/w (rys. 24, str. 53, oraz 2(b) [P4]) widać, że wraz ze wzrostem szybkości ogrzewania intensywności anomalii zimnej krystalizacji i topnienia maleją. W przypadku stosunku wagowego 90:10 zauważalna jest mocna zależność intensywności anomalii związanej z topnieniem oznaczanym $T_{m(l)}$. Bardzo pomocne byłoby wyliczenie/wyznaczenie zmian entalpii i/lub entropii tych przemian fazowych. (12-ii) Czy próbki ochładzane były z tym samym tempem zmian temperatury, czy dobierane były różne tempa zmian temperatury? (12-iii) Z rysunków 24 (a) i (b) (*Autoreferat*), tożsamych z rys. 4(a) i (b) [P4], widać, że proces zimnej krystalizacji jest procesem złożonym. Czy Doktorantka rozważała przeprowadzenie dekonwolucji, wyznaczenia zmian wartości entropii i porównania ich do zmian entropii związanej z procesami topnienia? (12-iv) Dlaczego dla układów PBD-*lin*PVP i PBD-*star*PVP dla stosunków wagowych 70:30 i 60:40 nie przeprowadzono pomiarów dla okresu przechowywania dłuższego niż 14 dni, na przykład 20 dni?

Wnioski końcowe

Stwierdzam, że przedłożona rozprawa doktorska spełnia wszystkie zwyczajowe, jak i ustawowe (Ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.)) wymagania stawiane pracom doktorskim. W związku z powyższym wnioskuję do Rady Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach o dopuszczenie mgr Luizy Orszulak do dalszych etapów postępowania w procedurze dotyczącej nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych w dyscyplinie nauki chemiczne. Dodatkowo wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie wyróżnienia

Podczas recenzji *Autoreferatu* oraz załączonych prac [P1-P4], stanowiących rozprawę doktorską, napotkałem na bardzo nieliczne błędy edytorskie, co jest przejawem staranności przygotowania rozprawy doktorskiej. Dobrany materiał doświadczalny (różne grupy związków farmaceutycznych, wybór matryc polimerowych – komercyjnie dostępne o dużej dyspersyjności kontra nowo zsyntetyzowane o stosunkowo mniejszej dyspersyjności), zastosowany warsztat techniczny (dobór doświadczalnych metod wzajemnie się uzupełniających, zastosowane modele oraz przeprowadzone symulacje dynamiki



**INSTYTUT FIZYKI JĄDROWEJ
im. Henryka Niewodniczańskiego
POLSKIEJ AKADEMII NAUK**

molekularnej), pokazują na bardzo dobre usystematyzowanie prac mających na celu osiągnięcie założonego celu.

Uzasadnieniem dla wyróżnienia rozprawy doktorskiej są unikatowe rezultaty, nie tylko na gruncie badań podstawowych nad nowymi układami czy opisem faz dotąd niezbadanych, ale także ukierunkowane na możliwe zastosowanie aplikacyjne. Pani mgr. Luiza Orszulak nie tylko przygotowała kilkadziesiąt różnych mieszanin binarnych, zawierających substancje farmakologiczne o różnych własnościach, ale także zaprojektowała i wykonała badania związane z ich możliwym zastosowaniem w przyszłości. I chociaż wyniki tych badań są publikowane w materiałach dodatkowych (SM lub SI), nie stanowią głównych rezultatów ani artykułów naukowych ani rozprawy doktorskiej, to jednak potwierdzają rzetelny „warsztat” Doktorantki związany z planowaniem pracy, wyborem materiałów do badań oraz charakterystyką własności. Na uznanie zasługuje także dobór metod doświadczalnych ukierunkowanych na kompleksowe poznanie własności badanych układów binarnych. Wszystkie wybrane metody doświadczalne oraz teoretyczne (analizy, modele, symulacje) ukierunkowane są na otrzymanie pełnego opisu własności badanych mieszanin tak, aby w przyszłości można było wykorzystać otrzymane rezultaty do projektowania biokompatybilnych nośników leków w pełni (lub w jak najwyższym stopniu) przyswajalnych przez organizm ludzki.

Dodatkowo należy podkreślić, że artykuły [P1-P4] są publikowane w czasopismach z listy JCR oraz wysoko oceniane na liście wykazu czasopism naukowych oraz recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych Ministra Nauki z dnia 5 stycznia 2024 r.

Luiza Orszulak