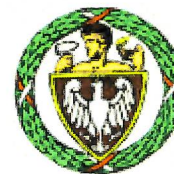




POLITECHNIKA WARSZAWSKA
WYDZIAŁ CHEMICZNY
dr hab. inż. Piotr Bujak

ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa
Tel./fax: +48-222345584/ +48-22-2347271;
e-mail: piotr.bujak@pw.edu.pl



Warszawa, 9 czerwca 2026

RECENZJA

pracy doktorskiej **mgr Luizy Orszulak**

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

Każdy kto przyjął szczepionkę przeciw COVID-19 firmy Pfizer/BioNTech lub Moderna poznał przykład modelowego systemu dostarczania leku. W tym przypadku substancja czynna – cząsteczka mRNA dopiero w połączeniu z nośnikiem – nanocząsteczkami lipidowymi, staje się użyteczna. Wynika to po pierwsze z niestabilności mRNA w płynach ustrojowych. Po drugie, ze względu na ładunek ujemny, mRNA nie może samoistnie pokonać ujemnie naładowanej błony komórkowej. Dopiero zamknięcie mRNA w lipidowym nośniku zapewnia jej stabilność i transport do wnętrza komórki. Ten bez wątpienia spektakularny przykład może stanowić uzasadnienie trafności wyboru tematyki badawczej przez Doktorantkę. Podstawową ideą prowadzonych badań jest otrzymanie systemu dostarczania leku, w którym nośnik poprzez zapewnienie odpowiedniej rozpuszczalności leku istotnie zwiększa jego aktywność. Warto podkreślić, że około 40% leków już zatwierdzonych i dostępnych na rynku charakteryzuje się ograniczoną rozpuszczalnością w wodzie, ponadto większość (70-90%) nowych potencjalnych leków również dotyczy ten problem.

W ramach realizowanej pracy doktorskiej postanowiono skupić się na wykorzystaniu poli(*N*-winylopirolidonu) (PVP) jako nośnika zapewniającego hamowanie rekrytalizacji wybranych substancji czynnych. W badaniach wykorzystano cztery modelowe substancje aktywne: metronidazol (MTZ), naproksen (NAP), itrakonazol (ITZ) oraz piribedil (PBD). Tak postawiony cel pracy stanowił połączenie wielu zagadnień z pogranicza chemii, fizyki i biologii. Warto jednak zwrócić uwagę, że wybór PVP nie ograniczył się tylko do wykorzystania dostępnego handlowo polimeru. W ramach prowadzonych prac przewidziano, otrzymanie próbek PVP o ściśle zaplanowanej mikrostrukturze przy wykorzystaniu polimeryzacji z odwracalnym addycyjno-fragmentacyjnym przeniesieniem łańcucha (RAFT

polymerization). To szczególnie istotny walor poznawczy pracy, podkreślający wykorzystanie syntezy chemicznej w prowadzonych badaniach.

Praca doktorska została złożona w formie tzw. spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych i liczy łącznie z załącznikami 237 stron. W skład tego zbioru wchodzi 4 publikacje (P1-P4). We wszystkich pracach Doktorantka występuje jako pierwszy autor, co stanowi potwierdzenie wiodącego wkładu w prowadzone badania. W pracach liczba współautorów waha się w przedziale od 9 do 15, co wynika z zastosowania wielu technik analitycznych. Do pracy załączono również oświadczenia współautorów. W ten sposób zostały spełnione wszystkie wymogi formalne przyjęte w przypadku tego typu rozpraw doktorskich.

Przed omówieniem opublikowanych prac, w ramach rozdziału „Wprowadzenie”, zostały przedstawione najważniejsze zagadnienia dotyczące prowadzonych badań. Ten rozdział został przygotowany poprawnie. Na zaledwie 9 stronach omówiono tematykę prowadzonych prac, skupiając się przede wszystkim na podstawowych założeniach pracy i charakterystyce wybranego polimeru – poli(*N*-winylopirolidonu). W tej części pracy zabrakło omówienia wybranych modelowych przykładów systemów dostarczania leków, które mogłyby stanowić punkt odniesienia zarówno w stosunku do zaawansowania prowadzonych dotychczas prac i wybranej przez Doktorantkę metodologii badań. W rozdziale „Cel i założenia pracy” sformułowano w punktach szczegółowe założenia prowadzonych badań. W tej części zabrakło jasno sformułowanej jednej tezy, która stanowiłaby syntezę tych szczegółowych założeń. Co ciekawe w rozdziale „Podsumowanie i wnioski”, został jasno sformułowany jeden cel pracy: *„Jej zasadniczym celem było opracowanie nowych strategii syntezy zdefiniowanych polimerów PVP o zróżnicowanej topologii i ściśle kontrolowanych parametrach makrostrukturalnych, a następnie ocena ich przydatności w stabilizacji oraz modyfikowaniu właściwości wybranych substancji leczniczych”*. Natomiast rozdział stanowiący podsumowanie został przygotowany wzorowo. W tym rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki prowadzonych badań.

Przedstawiony do oceny zestaw czterech prac stanowi pod względem tematycznym zwarty materiał będący wynikiem badań w zakresie realizowanych celów pracy doktorskiej. Analizując kolejno ukazujące się prace, możemy obserwować istotny postęp w zakresie realizacji założonych celów pracy. W pierwszej pracy *„The Impact of Various Poly(vinylpyrrolidone) Polymers on the Crystallization Process of Metronidazole”* (P1) opublikowanej w *Pharmaceutics* (2024, 16, 136, liczba cytowań według bazy Scopus: 14) przedstawiono wyniki badań dotyczące wpływu topologii PVP na proces hamowania rekrytalizacji modelowego leku – metronidazolu (MTZ). Wykorzystując polimeryzację RAFT

otrzymano liniowy PVP (linPVP) oraz polimer w postaci trójamiennej gwiazdy (starPVP) zawierający łańcuchy PVP, którego synteza wymagała zastosowania odpowiedniego reagenta RAFT. Otrzymane polimery linPVP ($M_n = 37500$) i starPVP ($M_n = 38700$) charakteryzowały się niską wartością wskaźnika dyspersyjności ($\bar{D}$) wynoszącą odpowiednio 1,22 i 1,48, co potwierdza mechanizm odpowiadający polimeryzacji żyjącej, typowej dla polimeryzacji RAFT. Dla porównania wykorzystany również w badaniach komercyjnie dostępny PVP (K30, $M_n = 40500$) charakteryzował się wysoką wartością $\bar{D} = 2,05$. W wyniku przeprowadzonych prac wykazano wpływ topologii polimeru na mieszalność czyli możliwy do uzyskania stosunek wagowy MTZ:polimer i związany z tym stopień zahamowania rekrytalizacji MTZ. Dla polimerów liniowych, maksymalny stosunek wagowy MTZ:polimer wynosił 50:50, natomiast w przypadku starPVP ten stosunek wynosił 30:70. Zaobserwowane różnice w mieszalności wynikały z różnicy w naturze oddziaływań pomiędzy cząsteczkami leku i polimerem. Dla liniowego PVP dominują oddziaływania dipol-dipol, natomiast dla polimeru w postaci gwiazdy potwierdzono tworzenie się wiązań wodorowych. Porównując mieszaniny o stosunku wagowym MTZ:polimer 50:50 największą skuteczność w hamowaniu rekrytalizacji wykazały polimery liniowe natomiast przy zwiększonej zawartości polimeru w formie gwiazdy w mieszaninie (30:70) zaobserwowano całkowitą amorficzność przez ponad miesiąc. W badaniach wykorzystano różnicową kalorymetrię skaningową (DSC), spektroskopię IR i dyfrakcję rentgenowską (XRD).

W drugiej pracy „*Inhibition of naproxen crystallization by polymers: The role of topology and chain length of polyvinylpyrrolidone macromolecules*” (P2) opublikowanej w *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (2025, 207, 114581, liczba cytowań według bazy Scopus: 2) przedstawiono wyniki badań dotyczące określenia wpływu topologii i ciężaru cząsteczkowego PVP na proces hamowania rekrytalizacji naproksenu (NAP). W badaniach oprócz wcześniej stosowanych matryc polimerowych wykorzystano próbkę otrzymanego w wyniku polimeryzacji RAFT liniowego polimeru PVP o ciężarze cząsteczkowym $M_n = 13800$ i $\bar{D} = 1,17$. Na podstawie przeprowadzonych prac wykazano, że proces rekrytalizacji NAP najlepiej ogranicza PVP o wysokim ciężarze cząsteczkowym ($M_n = 37600$), co ważne przy niskiej wartości $\bar{D} = 1,22$ w porównaniu do handlowego PVP o podobnym średnim ciężarze cząsteczkowym ($M_n = 40500$) ale znacznie wyższej wartości wskaźnika dyspersyjności $\bar{D} = 2,05$. Ponadto wykazano, że w przypadku NAP, podobną efektywność hamowania rekrytalizacji charakteryzuje się polimer o niskim ciężarze cząsteczkowym i polimer o topologii gwiazdy. W opublikowanej pracy przedstawiono wyniki

analizy danych eksperymentalnych uzyskanych przy wykorzystaniu DSC, IR i XRD oraz obliczeń teoretycznych polegających na symulacji dynamiki molekularnej.

W trzeciej pracy „*The Influence of PVP Polymer Topology on the Liquid Crystalline Order of Itraconazole in Binary Systems*” (P3) opublikowanej w *Molecular Pharmaceutics* (2024, 21, 3027, liczba cytowań według bazy Scopus: 6) przedstawiono wyniki badań dotyczące mieszanin złożonych z wcześniej testowanych matryc polimerowych (praca P1) i itrakonazolu (ITZ) – substancji leczniczej, praktycznie nierozpuszczalnej w wodzie, wykazującej ciekłokrystaliczne uporządkowanie molekularne. Testowane liniowe PVP charakteryzowały się ograniczoną mieszalnością z ITZ, uzyskując mieszaniny zawierające 5% wagowych polimeru. Natomiast w przypadku PVP o topologii gwiazdy uzyskano układ zawierający 15% wagowych polimeru. Dla każdej z analizowanych mieszanin zaobserwowano wyraźne tłumienie przejść ciekłokrystalicznych, natomiast w przypadku mieszaniny złożonej z leku i PVP o topologii gwiazdy (85:15) wykazano brak uporządkowania ciekłokrystalicznego. Ponadto dla analizowanego układu zaobserwowano wzrost rozpuszczalności leku do poziomu 95 µg/ml – co stanowi około 20-krotny wzrost w stosunku do czystej substancji aktywnej w postaci krystalicznej.

W ostatniej czwartej pracy „*Hydrophilic and Amphiphilic Macromolecules as Modulators of the Physical Stability and Bioavailability of Piribedil: A Study on Binary Mixtures and Micellar Systems*” (P4) opublikowanej w *Molecular Pharmaceutics* (2025, 22, 4708, liczba cytowań według bazy Scopus: 1) przedstawiono wyniki badań dotyczące tworzenia amorficznych dyspersji stałych i układów micelarnych, złożonych z matrycy polimerowej i substancji bioaktywnej piribedilu, charakteryzującej się ograniczoną rozpuszczalnością w wodzie. Analizie poddano trzy matryce polimerowe charakteryzujące się wysokim wagowo średnim ciężarem cząsteczkowym: liniowy PVP, $M_w = 108500$ ($\bar{D} = 1,68$), PVP o topologii trójramiennej gwiazdy o $M_w = 101000$ ($\bar{D} = 1,51$) oraz dostępny handlowo amfifilowy kopolimer Soluplus ($M_w = 118000$, $\bar{D} = 2,05$). Przeprowadzone badania wykazały większą zdolność do hamowania rekrytalizacji PBD z fazy amorficznej dla PVP o topologii gwiazdy w porównaniu do liniowego PVP. Natomiast dostępny handlowo kopolimer Soluplus pozwolił na uzyskanie układów micelarnych, dla których zaobserwowano jednorodny rozkład wielkości cząsteczek. Micele PBD-Soluplus o stosunku wagowym 5:95, charakteryzowały się większą stabilnością fizyczną w porównaniu do dyspersji stałej PBD-Soluplus o tym samym stosunku wagowym. W wyniku przeprowadzonych prac określono również profile uwalniania substancji aktywnej. Największy wzrost rozpuszczalności odnotowano dla amorficznej dyspersji stałej PBD-Soluplus przy wagowym stosunku 60:40 i micelnego PBD-starPVP przy

wagowym stosunku 10:90. Ponadto wykazano, że z amorficznych dyspersji stałych PBD-polimer, PBD rekrytalizuje do całkowicie nowej formy polimorficznej II, charakteryzującej się niższą temperaturą topnienia w porównaniu do znanej formy I. W badaniach wykorzystano szereg technik, pomiary DSC, rentgenostrukturalne (XRD), dynamicznego rozpraszania światła (DLS), mikroskopowe (TEM) i szerokopasmową spektroskopię dielektryczną (BDS) oraz spektroskopię IR.

Analizując całość pracy doktorskiej nasunęło mi się kilka pytań (komentarzy) wymagających odpowiedzi w trakcie obrony:

- 1) W pracy stosuje się określenie „makrostruktura” w odniesieniu do budowy polimeru. W mojej ocenie należy stosować określenie „mikrostruktura” szczególnie rozpatrując wpływ wskaźnika dyspersyjności ($\bar{D}$) polimeru.
- 2) Wybór poli(*N*-winylopirolidonu) jako matrycy polimerowej ze względu na rozpuszczalność w wodzie jest w pełni uzasadniony. Jednak PVP jako typowy polimer winylowy stanowi potencjalne źródło mikroplastiku i nanoplastiku, co należy skomentować.
- 3) W odniesieniu do wyników badań prezentowanych w pracy P1, czy dla polimeru starPVP na podstawie zarejestrowanego widma ^1H NMR określono średnią długość (stopień polimeryzacji) przypadającą na jedno ramię gwiazdy?
- 4) Do wyznaczenia liczbowo i wagowo średniego ciężaru cząsteczkowego otrzymanych próbek PVP o budowie liniowej i topologii gwiazdy, wykorzystano chromatografie wykluczania. Jaki wzorec polimeru wykorzystano w tych badaniach?
- 5) W pracy P4 (Tabela 2) zaprezentowano porównanie średnic miceli oszacowanych na podstawie obrazów TEM i pomiarów DLS. Jak można wytłumaczyć tak duże różnice dla wszystkich analizowanych próbek?

Przedstawione w pracy doktorskiej wyniki badań stanowią potwierdzenie osiągnięcia zamierzonego celu pracy. We wszystkich opublikowanych pracach wykazano wyraźny wpływ zastosowanych matryc polimerowych na proces rekrytalizacji substancji aktywnej, co stanowi spełnienie praktycznie wszystkich szczegółowych celów badawczych. W trakcie prowadzonych badań uzyskano wiele interesujących wyników. W mojej ocenie, na uwagę zasługują co najmniej dwa osiągnięcia prowadzonych prac. Po pierwsze na wyróżnienie zasługuje wybór poli(*N*-winylopirolidonu) i wykorzystanie polimeryzacji RAFT do otrzymania próbek PVP o budowie liniowej i kontrolowanym ciężarze cząsteczkowym oraz PVP o topologii trójramiennej gwiazdy. Otrzymane matryce polimerowe charakteryzowały się zróżnicowanym wpływem na przebieg rekrytalizacji substancji aktywnej, co ważne wykazano, że zmniejszenie wskaźnika dyspersyjności ($\bar{D}$) polimeru przekłada się korzystnie na przebieg

tego procesu. Po drugie na wyróżnienie zasługuje uzyskanie układu lek-polimer dla itrakonazolu, co przełożyło się na rozpuszczalność leku do poziomu 95 µg/ml – co stanowi około 20-krotny wzrost w stosunku do czystej substancji aktywnej w postaci krystalicznej.

W trakcie realizacji pracy Doktorantka zdobyła ponadprzeciętną wiedzę i umiejętności z zakresu zagadnień związanych nie tylko z chemią ale również fizyką i inżynierią materiałową. Zapoznała się z licznymi technikami badawczymi przede wszystkim zaawansowanymi metodami analitycznymi stosowanymi do charakterystyki strukturalnej i spektroskopowej. Tak szeroki zakres badań wymagał dużej samodzielności w pracy naukowej, właściwego zaplanowania i koordynacji prac.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska Pani mgr Luizy Orszulak stanowi oryginalne rozwiązanie istotnego problemu naukowego, spełniając tym samym wszystkie kryteria zwyczajowe i formalne stawiane rozprawom doktorskim określonym w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). Wnoszę zatem do Rady Naukowej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach o dopuszczenie Pani mgr Luizy Orszulak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska nie tylko spełnia wszystkie wymogi zwyczajowe i formalne stawiane rozprawom doktorskim ale stanowi przykład wyróżniającej się pracy ze względu na oryginalność i wysoki poziom naukowy prowadzonych badań. W mojej ocenie za najważniejsze osiągnięcie doktoratu uważam otrzymanie matryc polimerowych PVP o kontrolowanej topologii i ciężarze cząsteczkowym przy wykorzystaniu polimeryzacji RAFT, które z powodzeniem wykorzystano do różnicowania hamowania procesu rekrytalizacji wybranych substancji aktywnych. Oprócz mojej subiektywnej opinii, za wyróżnieniem przemawia również prestiż czasopisma *Molecular Pharmaceutics*, w którym opublikowano dwie z czterech ocenianych prac. W świetle tych dokonań wnoszę do Rady Naukowej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach również wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr Luizy Orszulak.

Piotr Bujak