

prof. uczelni, dr hab. inż.
Agnieszka Gadomska-Gajadhur
agnieszka.gajadhur@pw.edu.pl

Katedra Chemii i Technologii Polimerów
ul. Koszykowa 75, 00-662 Warszawa

Warszawa, dn. 12 lipca 2023 r.

Recenzja
rozprawy doktorskiej mgr inż. Darii Niewolik
zatytułowanej
„Badania nad otrzymywaniem, charakterystyką i możliwościami aplikacyjnymi
polibezwodników, opartych na betulinie i jej pochodnych”.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Darii Niewolik została wykonana w Katedrze Fizykochemii i Technologii Polimerów, Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej. Promotorem rozprawy doktorskiej była prof. PŚ dr hab. inż. Katarzyna Jaszcz.

Tematyka przedstawionej rozprawy doktorskiej jest zgodna z moimi zainteresowaniami naukowymi (synteza i badanie właściwości polimerowych nośników leków, ocena biodegradacji materiałów, badania komórkowe materiałów polimerowych).

Jednocześnie oświadczam, że nie prowadziłam i nie prowadzę z Doktorantką żadnych badań naukowych oraz, że nie jesteśmy współautorami żadnej pracy naukowej.

Wybór tematyki pracy: Przedstawiona do recenzji praca doktorska mgr inż. Darii Niewolik wpisuje się w bardzo aktualną tematykę poszukiwania nowych materiałów do leczenia lub hamowania rozwoju nowotworów. Doktorantka wpisała swoje badania w strategię wykorzystywania substancji pochodzenia naturalnego jako terapeutyków. Postanowiła zmodyfikować naturalną substancję aktywną poprzez zbudowanie z niej proleku wielkocząsteczkowego. W zależności od nośnika polimerowego można uzyskać zupełnie inne działanie substancji aktywnej oraz zminimalizować/wyeliminować działania niepożądane. Jest to strategia opracowania nowych chemioterapeutyków stosowana przez wiele zespołów w kraju i na świecie. Zatem tematyka doktoratu jest bardzo aktualna i dobrze wpisuje się w obecnie prowadzone badania naukowe.

Cel rozprawy: Głównym celem rozprawy było wykorzystanie betuliny jako substancji leczniczej w terapii przeciwnowotworowej. Doktorantka zidentyfikowała problemy występujące w podaniu betuliny, tj. jej słaba rozpuszczalność w płynach fizjologicznych oraz mała biodostępność. W ramach celów doktoratu postanowiła je rozwiązać stosując dwa wątki badawcze. Pierwszy dotyczył syntezy polibezwodników opartych na bursztynianie betuliny, które mogą pełnić



rolę proleku wielkocząsteczkowego. Drugi wytwarzania z otrzymanych proleków, mikro- i nanosfer oraz samoorganizujących się miceli jako gotowego produktu leczniczego o kontrolowanym uwalnianiu betuliny. Obydwa wątki badawcze wpisują się w aktualne strategie projektowania i wytwarzania nowoczesnych produktów leczniczych.

Ocena ogólna rozprawy: Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Darii Niewolik ma formę przewodnika po załączonych publikacjach. Doktorantka do oceny przedstawiła 4 artykuły naukowe w czasopismach z listy filadelfijskiej oraz 3 artykuły pokonferencyjne. Materiał uzupełniony jest 1 przyznanym patentem oraz 2 zgłoszeniami patentowymi. W pracy zostały zamieszczone oświadczenia współautorów o wkładzie w powstanie publikacji z których, jednoznacznie wynika, że Doktorantka miała dominujący udział w badaniach. Całość dokumentacji jest uzupełniona o dorobek naukowy Doktorantki, który w mojej ocenie jest wyróżniający się na tym etapie rozwoju naukowego.

Przewodnik po publikacjach przygotowany przez mgr inż. Darię Niewolik to ok. 50 stronicowe opracowanie omawiające najważniejsze wyniki zamieszczone w publikacjach naukowych.

We wprowadzeniu doktorantka opisuje poszczególne zagadnienia dotyczące polimerów biodegradowalnych i ich wykorzystanie w wyrobach medycznych oraz pozyskiwanie i zastosowanie betuliny. Przedstawione opisy dobrze uzasadniają podejmowane działania opisane w artykułach naukowych. Ta część pracy wprowadza czytelnika w zagadnienia badawcze przedstawione w pracy doktorskiej. Takie spojrzenie na dostępną literaturę pokazuje dojrzałość naukową Doktorantki i zasługuje na moje uznanie. Jedynym aspektem, którego mi w tej części zabrakło jest odniesienie się do stanu techniki. Doktorantka nie opisała znanych proleków wykorzystujących w swojej strukturze betulinę.

W części dotyczącej sformułowania celu i zakresu badawczego, Doktorantka przedstawia aż 8 etapów podejmowanych przez siebie badań. Jest to bardzo obszerne i kompleksowe podejście do opracowywanego zagadnienia, które niewątpliwie świadczy o dużej ambicji i pracowitości Doktorantki. Pewien niedosyt pozostawia brak postawienia hipotez badawczych. Myślę, że przy tak obszernej zakrojonych celach badawczych sformułowanie kilku hipotez naukowych nie byłoby trudnym zadaniem dla Doktorantki.

Część przedstawiająca omówienie wyników jest napisana wzorcowo. Doktorantka posługuje się rysunkami i tabelami, które ułatwiają śledzenie kolejnych etapów podejmowanych



prac. Na uznanie i pochwałę zasługuje liczba przeprowadzonych analiz. Doktorantka posłużyła się metodami badawczymi stosowanymi w chemii polimerów i w inżynierii materiałowej, tj. skaningowa mikroskopia elektronowa, skaningowa kalorymetria różnicowa, dynamiczne rozpraszanie światła, magnetyczny rezonans jądrowy, spektroskopia w podczerwieni czy chromatografia żelowa. Prace syntetyczne są uzupełnione o badania komórkowe z wykorzystaniem sulforodaminy B. Przyjęta przez Doktorantkę metodyka badawcza jest prawidłowa i zgodna z prezentowanym w literaturze protokołem badań komórkowych. Jednocześnie tak szerokie podejście badawcze jest rzadko spotykane w pracach doktorskich. Zastosowanie tych wszystkich metod wymagało od Doktorantki ciągłego rozwoju naukowego i pokonywania własnych ograniczeń badawczych. Jest to postawa, która zasługuje na pochwałę ze strony recenzenta i dobrze rokuje na przyszłość naukową Doktorantki.

Otrzymane wyniki są przedstawione w sposób jasny i klarowny. Doktorantka zamieściła większość otrzymanych wyników w formie tabeli lub wykresów. Takie podejście znacząco ułatwia lekturę doktoratu i załączonych publikacji. Jednak nie ustrzegła się pewnych błędów w opracowaniu wyników. Na części wykresów słupkowych (np. publikacja A3 str. 15) brakuje słupków błędu. Czy to oznacza, że Doktorantka nie walidowała otrzymanych przez siebie wyników? Badania nie były prowadzone w powtórzeniach?

Część badawcza pracy doktorskiej jest bardzo obszerna. Ilość wykonanych syntez oraz wytworzonych materiałów jest imponująca, co świadczy niewątpliwie o dużej pracowitości Doktorantki. Cała część badawcza jest przygotowana w sposób bardzo sumienny z dużą dbałością o szczegóły. Widać, że Doktorantka biegle posługuje się stosowaną metodyką badawczą, a interpretacja uzyskanych wyników nie sprawia jej trudności. Eksperymenty zaplanowane są właściwie i mogą być między sobą porównywane ze względu na ustandaryzowanie warunków ich prowadzenia. Cały zgromadzony materiał jest kompletny i rzetelnie przedstawiony w publikacjach naukowych w recenzowanych czasopismach.

Rozprawę kończy rozdział z podsumowaniem i wnioskami, które korespondują z postawionymi przez Doktorantkę celami badawczymi.

Ocena merytoryczna rozprawy: Praca napisana jest jasnym i zwięzłym językiem. Doktorantka posługuje się właściwą nomenklaturą, jednak zdarzają się niestety błędy językowe, przykładowo „charakterystyka rozpuszczalnościowa” zamiast badanie rozpuszczalności lub „prędkość homogenizacji” zamiast szybkość homogenizacji.



Najjaśniejszym punktem pracy jest interpretacja otrzymanych widm NMR wykonana przez Doktorantkę. Ta część pracy jest wykonana i opisana wzorowo. Z punktu widzenia struktury otrzymanych związków nie było to zadanie trywialne, ale Doktoranta poradziła sobie z nim wspaniale. Widać że potrafi doskonale analizować widma 1 i 2D NMR oraz widma korelacyjne. Analiza skomplikowanych widm w podczerwieni też nie stanowi dla Niej żadnej trudności. Co niewątpliwie świadczy o jej gotowości do mierzenia się z najtrudniejszymi problemami badawczymi w przyszłości.

Wyniki uzyskane w badaniach komórkowych świadczą, o otrzymaniu dobrych kandydatów na biomateriały. Wyniki hodowli komórkowych są bardzo obiecujące. Jednak brakuje w nich testowania ich istotności uzyskanych wyników dla różnych poziomów istotności. Doktorantka posługuje się jedynie słupkami błędu, zamiast zbudować przedział ufności i przetestować statystycznie otrzymane wyniki.

Przytoczone przeze mnie krytyczne uwagi nie umniejszają w żaden sposób osiągnięć Doktorantki. Moja ocena recenzowanej pracy doktorskiej jest bardzo pozytywna. Uzyskane wyniki oraz liczba przeprowadzonych eksperymentów świadczą, że Doktorantka jest specjalistką w dziedzinie pracy doktorskiej. Po lekturze pracy doktorskiej odniosłam wrażenie, że realizacja tego tematu była dla Doktorantki pasją i przyjemnością. Mam też duże uznanie dla Doktorantki związane z ambitnymi celami badawczymi jakie sobie postawiła i je zrealizowała. Krytyczna ocena stwierdzeń i niektórych uzyskanych wyników badań ma być wskazówką do dalszych prac nad doskonaleniem warsztatu badacza.

Uwagi do pracy: Po zapoznaniu się z rozprawą chciałabym przekazać następujące komentarze i wątpliwości, które powinny być wyjaśnione podczas obrony rozprawy doktorskiej:

- Czy Doktorantka badała analizą termogravimetryczną otrzymane przez siebie polibezowodniki zawierające betulinę? Jaka jest ich stabilność termiczna?
- Jakie związki są uwalniane w wyniku degradacji otrzymanych przez Doktorantkę kopolimerów? Czy nie zachodzi obniżanie pH medium w którym była prowadzona degradacja?
- Dlaczego doktorantka wybrała metodą emulsyjną z odparowaniem rozpuszczalnika do wytwarzania nano- i mikrosfer a nie np. suszenie rozpyłowe?
- Czy dla układów zawierających ryfamycynę były przeprowadzane badania aktywności wobec prątków gruźlicy?



Podsumowanie: Pani mgr inż. Daria Niewolik podjęła się kompleksowego przeprowadzenia badań na nad opracowaniem i wytworzeniem nowych potencjalnych produktów farmaceutycznych zawierających betulinę. Prowadzone przez Nią badania miały charakter interdyscyplinarny i wymagały współpracy wielośrodkowej oraz zaangażowania specjalistów z różnych dziedzin. Nawiązanie współpracy i realizację badań wielośrodkowo potwierdzają załączone publikacje naukowe. Doktorantka zastosowała wiele technik badawczych z różnych dyscyplin. W efekcie przeprowadzanych badań wykazała, że otrzymane przez Nią materiały mają potencjał do zastosowania jako produkty farmaceutyczne do kontrolowanego uwalniania substancji aktywnych.

Wszystkie podjęte przez Doktorantkę działania pozwalają mi jednoznacznie stwierdzić, że rozprawa doktorska mgr inż. Darii Niewolik „Badania nad otrzymywaniem, charakterystyką i możliwościami aplikacyjnymi polibezwodników, opartych na betulinie i jej pochodnych” **spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20.07.2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U 2023 r., poz. 742)** i wnioskuje o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Biorąc pod uwagę zakres wykonanych badań, interdyscyplinarny charakter pracy, współpracę wielośrodkową oraz dorobek publikacyjny Doktorantki składam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.


prof. uczelni, dr hab. inż. Agnieszka Gadomska-Gajadur