

RECENZJA**Rozprawy doktorskiej mgr. inż. Darii Niewolik****pt.: „Badania nad otrzymywaniem, charakterystyką i możliwościami aplikacyjnymi
polibezwodników, opartych na betulinie i jej pochodnych”*****Podstawowe informacje o Kandydatce***

Pani Daria Niewolik, zwana dalej Kandydatką, po uzyskaniu tytułu zawodowego magistra realizowała badania stanowiące przedmiot rozprawy na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach, w Katedrze Fizykochemii I Technologii Polimerów, pod opieką naukową dr hab. inż. Katarzyny Jaszcz, prof. PŚ. O ile mi wiadomo, Kandydatka nie ubiegała się uprzednio o nadanie stopnia naukowego doktora. Należy w tym miejscu podkreślić, że przedmiot rozprawy w dużej mierze związany jest z doświadczeniem Pani promotora w zakresie syntezy i charakterystyki polimerów biodegradowalnych.

Kandydatka jest współtwórczynią jednego patentu oraz 2 zgłoszeń patentowych. Jej dorobek naukowy obejmuje monotematyczny cykl czterech publikacji (*RSC Advances*, 2019, 9, 20892; *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22, 1090; *Pharmaceutics*, 2022, 14, 579; *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23, 11462), który wraz z dwoma publikacjami pokonferencyjnymi, patentem i dwoma zgłoszeniami patentowymi stanowi podstawę przedłożonej rozprawy doktorskiej. Ponadto, Kandydatka jest współautorką trzech publikacji niezwiązanych bezpośrednio z rozprawą oraz szeregu wystąpień konferencyjnych. Kandydatka była wykonawcą projektu Narodowego Centrum Nauki SONATINA 1 oraz posiada doświadczenie dydaktyczne.

Ocena rozprawy doktorskiej

Recenzowana rozprawa obejmuje: Streszczenie w języku polskim i angielskim, Wykaz publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej, Wykaz stosowanych skrótów, Wprowadzenie stanowiące krótki przegląd literatury związanej z tematem rozprawy, Cel i zakres pracy, Omówienie wyników, Podsumowanie i wnioski, Bibliografię zawierającą 102 cytowania, Wykaz dorobku naukowego oraz Załączniki będące kopią publikacji stanowiących monotematyczny cykl wraz z patentem, zgłoszeniami patentowymi oraz oświadczeniami

współautorów. Rozprawa nie zawiera części doświadczalnej gdyż szczegółowy opis zawarty jest w załączonych publikacjach. Tym niemniej, zostały zachowane właściwe proporcje pomiędzy przeglądem literaturowym a pozostałymi elementami rozprawy.

Wprowadzenie w trafny sposób odzwierciedla aktualną sytuację w zakresie polimerów biodegradowalnych, w tym również zasady Gospodarki o Obiegu Zamkniętym (GOZ) dotyczące biodegradowalnych materiałów polimerowych pochodzących ze źródeł odnawialnych. Zatem tematyka rozprawy wpisuje się bardzo dobrze w aktualne zapotrzebowania społeczne.

Cel i zakres badań został sprecyzowany poprawnie. Celem rozprawy było zbadanie możliwości otrzymania oraz charakterystyka nowych polibezwodników, opartych na dibursztynianie betuliny (DBB), oraz sprawdzenie możliwości ich wykorzystania w układach kontrolowanego uwalniania leków, w postaci mikro- i nanosfer polimerowych oraz samoorganizujących się struktur rozgałęzionych.

Zakres badań obejmował:

- otrzymanie liniowych i rozgałęzionych polibezwodników na bazie DBB i innych komonomerów oraz ich szczegółową charakterystykę
- badania degradacji hydrolitycznej polibezwodników w warunkach zbliżonych do fizjologicznych
- ocenę właściwości cytotoksycznych polimerów w stosunku do wybranych linii komórek nowotworowych, z zastosowaniem testu sulforodaminy B
- otrzymanie i charakterystykę fizykochemiczną mikro- i nanosfer polimerowych
- oznaczenie właściwości aerozolowych wybranych mikrosfer
- formułowanie układów polimer-lek w oparciu o wybrane mikrosfery i modelową substancję czynną
- wyznaczenie profili uwalniania substancji biologicznie aktywnej z otrzymanych układów polimer-lek
- ocenę możliwości wykorzystania rozgałęzionych polibezwodników do otrzymywania miceli polimerowych.

Omówienie wyników badań przedstawia rezultaty uzyskane w trzech obszarach:

1. Synteza i charakterystyka polibezwodników na bazie betuliny
2. Otrzymywanie nośników polimerowych z polibezwodników na bazie dibursztynianu betuliny
3. Możliwości aplikacyjne otrzymanych polibezwodników

W zakresie syntezy i charakterystyki polibezwodników na bazie betuliny Kandydatka szczegółowo omówiła syntezę i charakterystykę wybranych polibezwodników liniowych, rozgałęzionych i usieciowanych, przeprowadzone badanie degradacji hydrolitycznej otrzymanych polibezwodników jak też zbadała ich aktywność cytostatyczną w stosunku do wybranych linii komórek nowotworowych. W wyniku przeprowadzonych badań otrzymano zarówno homopolimer polyDBB jak i jego kopolimery liniowe i rozgałęzione. Jako komonomery liniowe wykorzystano kwas sebacynowy (celem zwiększenia skłonności do krystalizacji otrzymanych kopolimerów) i dikarboksyłową pochodną poli(glikolu etylenowego), celem zwiększenia hydrofilowości kopolibezwodników i tym samym zwiększenia biodostępności DBB. Struktury chemiczne nowo zsyntezowanych polibezwodników zbadano metodami spektroskopowymi. Stwierdzono, że otrzymane polimery w zależności od składu różniły się właściwościami fizykochemicznymi, rozpuszczalnością, właściwościami termicznymi oraz stabilnością i szybkością degradacji hydrolitycznej. Wszystkie otrzymane polibezwodniki w warunkach zbliżonych do fizjologicznych ulegały degradacji hydrolitycznej z uwolnieniem DBB i odpowiednich komonomerów, które są akceptowane fizjologicznie. Szybkość degradacji hydrolitycznej i związana z tym ilość DBB uwalnianej w czasie, zależały od składu i budowy polibezwodnika. Ponadto, przeprowadzone przesiewowe badania aktywności antynowotworowej, z użyciem testu SRB, potwierdziły skuteczność działania badanych polibezwodników w hamowaniu rozwoju komórek nowotworowych raka szyjki macicy, piersi, płuc, wątroby, centralnego układu nerwowego oraz nosogardzieli, przy jednoczesnym braku cytotoksyczności (lub słabej cytotoksyczności) w stosunku do komórek prawidłowych.

Kolejny obszar przeprowadzonych badań dotyczył otrzymywania nośników polimerowych z syntezowanych polibezwodników i obejmował preparację mikrosfer polimerowych, nanosfer oraz miceli polimerowych. Mikro- i nanosfery polimerowe, o szerokim zakresie rozmiarów i właściwości zależnych od składu kopolimeru i warunków otrzymywania cząstek, otrzymano z wykorzystaniem kopolimerów rozgałęzionych zawierających fragmenty strukturalne PEG-u. Micele otrzymano w wyniku spontanicznej samoorganizacji cząsteczek pod wpływem wkraplania wody do roztworu polimeru w THF. Micele otrzymane z polibezwodników zawierających fragmenty strukturalne betuliny oraz 40-80% wag. PEG-u okazały się być stabilne w szerokim zakresie stężeń. Opracowany sposób otrzymywania oraz stabilność miceli przy rozcieńczaniu jest korzystny z punktu widzenia wytwarzania preparatów farmaceutycznych bez konieczności stosowania dużych objętości oraz rozcieńczania przed podaniem.

Jakkolwiek oceniana rozprawa spełnia wymogi badań podstawowych tym niemniej zawiera również elementy o potencjalnym znaczeniu aplikacyjnym. Możliwości aplikacyjne otrzymanych polibezwodników zbadano w aspekcie przydatności mikrosfer w inhalacyjnych systemach kontrolowanego uwalniania oraz możliwości zastosowań otrzymanych nośników w układach polimer – lek. Wyznaczone parametry aerodynamiczne mikrosfer z polyDBB_PEG oraz wyniki badań symulujących zachowanie preparatów w układzie oddechowym, potwierdziły możliwość wykorzystania tych polibezwodników jako nośniki aktywnych leków podawanych wziewnie z wykorzystaniem inhalatorów suchego proszku. Mikrosfery z kopolibezwodników polyDBB_SEB wykorzystano natomiast do otrzymania układów polimer-lek, z wykorzystaniem modelowej substancji czynnej – ryfampicyny. Stwierdzono skuteczność enkapsulacji leku w mikrosferach oraz stopniowe i długotrwałe jego uwalnianie celem uzyskania efektu bakteriobójczego.

Podsumowując uważam, że oceniana rozprawa doktorska napisana jest dobrze, a ilość błędów redakcyjnych i nieścisłości jest niewielka i nie odbiega od średniej w tego typu pracach. I tak na przykład, w części IV. PODSUMOWANIE I WNIOSKI na str. 50 jest: „potrzymany” a powinno być „otrzymanych”. Ponadto, dyskusyjnym jest użycie określenia „biokompatybilność” w stosunku do materiałów polimerowych (np.: str. 10, str. 160). W opinii Prof. Davida Williama nie ma czegoś takiego jak materiał biokompatybilny, jest to właściwość układu typu gość – gospodarz (<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.08.035>).

Konkluzja

Rozprawa doktorska Pani mgr. inż. Darii Niewolik stanowi interesujące opracowanie dotyczące nowych biodegradowalnych materiałów polimerowych o potencjalnym zastosowaniu w medycynie. Autorka wykazała się umiejętnością prowadzenia interdyscyplinarnej pracy badawczej na wysokim poziomie. Oceniając pozytywnie recenzowaną rozprawę stwierdzam, że spełnia ona wymogi stawiane pracom doktorskim określone w artykule 13-tym Ustawy o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2013 r., z późniejszymi zmianami i wnoszę do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Śląskiej o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pani mgr. inż. Darii Niewolik do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


Marek Kowalczyk

Zabrze, 12 lipca 2023 roku.