



Politechnika Łódzka

Instytut Technologii Polimerów i Barwników

Łódź, 02.08.2025

prof. dr hab. inż. Joanna Pietrasik
Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny
Instytut Technologii Polimerów i Barwników

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Shadi Keihankhadiv

**pt. Synteza i charakterystyka podwójnie bioaktywnych systemów polimerowych
opartych na cholinowych cieczach jonowych funkcjonalizowanych anionami
farmaceutycznymi do terapii skojarzonej**

Promotor: prof. dr hab. inż. Dorota Neugebauer

Nowoczesne systemy dostarczania leków stawiają przed naukowcami wiele wyzwań. Muszą być one przede wszystkim całkowicie nietoksyczne, inertne w środowisku fizjologicznym oraz biokompatybilne, jak również wykazywać umiejętność celowanego dostarczania leków w bardzo konkretne miejsca, zapewniając tym samym maksymalną efektywność terapeutyczną, przy jednoczesnej minimalizacji kumulacji leków poza miejscem jego dostarczania. Nie jest to łatwym zadaniem. Dodatkowym wyzwaniem jest również możliwość włączenia w jeden nośnik kilku substancji aktywnych, z zachowaniem ich aktywności i indywidualnej szybkości uwalniania oraz mechanizmu działania.

Prowadzone w ostatnich latach badania nad syntezą dobrze zdefiniowanych polimerów pokazały, iż polimeryzacje rodnikowe z odwracalną dezaktywacją, w tym polimeryzacja rodnikowa z przeniesieniem atomu (ATRP) stanowią doskonałe narzędzie do syntezy polimerów, które odznaczają się ściśle określoną masą cząsteczkową, jej rozrzutem, składem, funkcyjnością i architekturą. Otworzyło to możliwości wykorzystania polimerów w bardzo specyficznych i zaawansowanych technologiach, w tym jako nowoczesne nośniki leków.

Poli(ciecze jonowe) zyskały istotne znaczenie jako materiały wykorzystywane w systemach dostarczania leków, dzięki swojej wszechstronności i unikalnym właściwościom. Polimery te, zbudowane z powtarzających się jednostek cieczy jonowych, mogą być projektowane tak, aby wykazywały określone cechy pożądane w zastosowaniach farmaceutycznych. Szczególnie korzystne okazało się włączenie poli(cieczy jonowych) do struktur polimerów szczepionych, co umożliwia skuteczne współdostarczanie różnych klas substancji leczniczych.



ul. Stefanowskiego 16, 90-537 Łódź, budynek A8
tel. +48 42 631-32-10, e-mail: polbarw@info.p.lodz.pl, www.polimbarw.p.lodz.pl
Adres do korespondencji:
ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź



Ten ostatni aspekt był szeroko badany w grupie Pani prof. dr hab. inż. Doroty Neugebauer. Stąd niniejsza praca doktorska Pani mgr Shadi Keihankhadiv, pt. „Synteza i charakterystyka podwójnie bioaktywnych systemów polimerowych opartych na cholinowych cieczach jonowych funkcjonalizowanych anionami farmaceutycznymi do terapii skojarzonej” wykonana po kierunku Pani prof. dr hab. inż. Doroty Neugebauer jest bardzo ciekawym uzupełnieniem prowadzonych w grupie Pani Profesor badań i co ważne wpisuje się w najnowsze trendy badań, dotyczących efektywnych układów dostarczania leków w terapii przeciwbakteryjnej.

W podjętych badaniach Doktorantka udowodniła, iż zsyntezowane kopolimery liniowe zawierające w swojej strukturze jednostki metakrylanu metylu (MMA) oraz modyfikowanego przeciwjonami farmaceutycznymi monomeru cholinowego ulegają procesom samoorganizowania się w roztworze, umożliwiając tym samym enkapsulację leków. Pani Shadi Keihankhadiv dowiodła, iż otrzymane przez nią układy mogą być rozpatrywane jako skuteczne nośniki leków, również w przypadku leków o działaniu synergicznym. Doktorantka w swoich badaniach skupiła się na nośnikach do terapii antybakteryjnej.

Celem recenzowanej rozprawy było, po pierwsze, przeprowadzenie wymiany anionu chlorkowego w grupie aminowej chlorku [2-(metakryloiloiloksy)etylo]trimetyloamoniowego (TMAMA/Cl) na różne aniony farmaceutyczne. Kolejnym etapem było wykorzystanie otrzymanych monomerów w reakcji polimeryzacji ATRP w celu syntezy liniowych kopolimerów zawierających również jednostki metakrylanu metylu (MMA). W rezultacie Doktorantka zsyntezowała szereg zróżnicowanych kopolimerów, które następnie posłużyły jako systemy dostarczania leków o precyzyjnie dostosowanym składzie.

Pani Shadi Keihankhadiv postawiła sobie również za cel szczegółową charakterystykę fizyko-chemiczną otrzymanych związków, obejmującą m.in. zdolność do micelizacji, enkapsulacji leków oraz monitorowanie ich uwalniania.

Cele pracy zostały jasno sformułowane, a przeprowadzone badania potwierdzają, że zostały one skutecznie zrealizowane.

Recenzowana rozprawa to przewodnik po cyklu publikacji, na który składa się pięć spójnych tematycznie prac, każda z nich ma charakter eksperymentalny. Wszystkie prace ukazały się w czasopismach o zasięgu międzynarodowym w latach 2023-2024. Są to odpowiednio czasopisma: *Pharmaceutics* (1 praca), *Pharmaceutics* (1 praca) *International Journal of Molecular Science* (1 praca), *International Journal of Pharmaceutics* (1 praca), *Molecules* (1 praca).

Przedstawiona rozprawa Pani mgr Shadi Keihankhadiv zawiera następujące rozdziały: 1. Cel i zakres badań, 2. Wstęp, 3. Badania własne, 5. Podsumowanie i wnioski. Autorka zawarła w rozprawie również podziękowania, streszczenie, zarówno w wersji polskiej, jak i angielskiej, spis treści, spis publikacji stanowiących podstawę niniejszej rozprawy, listę symboli, bibliografię, spis rysunków i tabel, dorobek naukowy. Osobno załączyła pełne teksty publikacji wraz z oświadczeniami współautorów.

Analiza tych oświadczeń potwierdza istotny wkład autorski Pani mgr Shadi Keihankhadiv zarówno w prace eksperymentalne, jak i edytorskie wskazanych artykułów. Co jest bardzo istotne w czterech pracach stanowiących monotematyczny cykl, Pani mgr Shadi Keihankhadiv jest pierwszym autorem.

Pani mgr Shadi Keihankhadiv ma w swoim dorobku także wystąpienia konferencyjne. Wyniki swoich prac prezentowała na ośmiu konferencjach naukowych. Uczestniczyła również w warsztatach dedykowanych zagadnieniom polimeryzacji rodnikowych. Ponadto jest współautorką trzech zgłoszeń patentowych, związanych z tematyką rozprawy doktorskiej. Realizowała dwa projekty finansowane ze środków statutowych. Jest beneficjentką stypendium doktoranckiego, uczestniczyła w programie Erasmus +, realizując staż w Hiszpanii w grupie Profesora Alejandro J. Muller'a. Niewątpliwie na tym etapie drogi zawodowej jest to bardzo dobry dorobek naukowy.

Rozprawa została napisana w języku angielskim w sposób spójny i zwięzły. Wprowadzenie w klarowny sposób przedstawia znaczenie nanonośników leków, w tym nośników polimerowych. Odniesiono się również do miceli polimerowych oraz koniugatów typu polimer-lek. Dodatkowo opisano ciecze jonowe oraz polimeryzowalne ciecze jonowe na bazie choliny, a także ich zdolność do samoorganizacji.

Dokonany przegląd literatury zwięźle podsumowuje obecny stan wiedzy, wskazuje aktualne trendy, jak również nowe perspektywy w diskutowanym temacie, uzasadniając przyczyny podjęcia przedstawionej tematyki badań. Ta część pracy napisana została w mojej ocenie bardzo dobrze. Pani mgr Shadi Keihankhadiv odwołuje się do 222 odnośników literaturowych (w pracy jest ich łącznie 261), większość z nich to prace z ostatnich lat. Świadczy to o bardzo dobrej znajomości aktualnego stanu wiedzy w zakresie prowadzonych badań.

Na wstępie części dotyczącej wyników badań autorka przedstawiła graficzny abstrakt odnoszący się do celów realizowanej pracy. Jest to bardzo dobre podejście, które ułatwia analizę dalszych rozdziałów rozprawy. W kolejnych sekcjach mgr Shadi Keihankhadiv prowadzi czytelnika poprzez wyszczególnione zagadnienia zawarte w publikacjach stanowiących podstawę recenzowanej pracy.

W pierwszym etapie badań Doktorantka zajęła się przygotowaniem odpowiednich monomerów cholinowych z anionami farmaceutycznymi, takimi jak *p*-aminosalicylanem (PAS), ampicylina (AMP) oraz kloksacylina (CLX), (P.1.; P.4.; P.5., rozdział 3.1.). Omówiono działanie wybranych leków oraz widma otrzymane z wykorzystaniem spektroskopii magnetycznego rezonansu jądowego ¹H NMR otrzymanych produktów.

Kolejny rozdział opisuje stosowane warunki kopolimeryzacji ATRP dla otrzymanych monomerów oraz MMA, (P.1.; P.4.; P.5., rozdział 3.2.). Omówiono nośniki zawierające zarówno pojedynczy, jak i dwa rodzaje anionów farmaceutycznych. Odniesiono się do masy cząsteczkowej otrzymanych kopolimerów, ich składu, stopnia konwersji poszczególnych komonomerów i ich reaktywności, oznaczonych za pomocą chromatografii żelowej (SEC) oraz ¹H NMR. Zróżnicowanie tych parametrów pozwoliło otrzymać szeroką gamę dobrze zdefiniowanych liniowych kopolimerów o założonym udziale merów hydrofilowych/hydrofobowych. Zawartość anionów farmaceutycznych oznaczono z wykorzystaniem spektroskopii UV-Vis.

W dalszej części pracy opisano zachowanie otrzymanych kopolimerów w roztworach wodnych (P.2.; P.3., rozdział 3.3.). Opisano wyznaczone krytyczne stężenie micelizacji (cmc), promień hydrodynamiczny miceli, kąty zwilżania (filmy polimerowe). W tym przypadku Doktorantka wykorzystywała do charakterystyki materiałów głównie dynamiczne rozpraszanie światła (DLS) oraz goniometr. Otrzymane micelle zostały w kolejnym rozdziale opisane jako matryce do enkapsulacji leku (rozdział 3.4.). Odniesiono się do wydajności enkapsulacji leków oraz ich właściwości antybakteryjnych. Wyznaczono zależność pomiędzy zawartością leku, a zawartością frakcji jonowej po enkapsulacji, promień hydrodynamiczny otrzymanych cząstek oraz kąt zwilżania dla wody.

Ostatni rozdział dotyczy zarówno mechanizmu uwalniania anionów farmaceutycznych oraz enkapsulowanych leków, jak również kinetyki uwalniania w warunkach *in vitro* (P.1.-P.5., rozdział 3.5.). Opisano układy zawierające pojedynczy oraz podwójny lek, zarówno w formie liniowego koniugatu, jak i układu micelnego. Wskazano istotne parametry determinujące szybkość procesu uwalniania, w szczególności zwrócono uwagę na strukturę polimeru, oddziaływania pomiędzy bioaktywnym anionem a matrycą polimerową oraz oddziaływania typu lek-lek.

Pracę podsumowano wnioskami, które potwierdzają zasadność przyjętej koncepcji badań.

Tekst został opracowany bardzo starannie i nie budzi zastrzeżeń pod względem edytorskim. Jedynym mankamentem jest pominięcie rozdziału oznaczonego numerem 4. Zastosowana terminologia jest prawidłowa, a wszystkie użyte skróty zostały odpowiednio wyjaśnione.

Z obowiązku recenzenta poproszę Panią mgr Shadi Keihankhadiv o odniesienie się do następujących komentarzy:

1. We wszystkich układach stosowano kopolimery o statystycznym rozkładzie poszczególnych merów. Interesującym jest, czy były podjęte próby syntezy kopolimeru o analogicznym składzie, ale w postaci kopolimeru blokowego, czy też zbyt duża zawada steryczna monomeru cholinowego uniemożliwiła jego kontrolowaną homopolimeryzację?
2. Czy wybrany zakres mas cząsteczkowych wynikał z wielkości otrzymanych micel i ich przydatności jako nośniki leków, a jeśli tak, to jakie są ograniczenia wielkości cząstek i z czego one wynikają?
3. W wielu przypadkach masa cząsteczkowa stosowanych polimerów przekracza limit uznawany za bezpieczny z punktu widzenia możliwości jego usunięcia z organizmu. Wobec powyższego, czy analizowano toksyczność otrzymanych materiałów oraz możliwość wpisania w te struktury wiązań nietrwałych w warunkach fizjologicznych?

Na podstawie powyższej dyskusji uznaję zatem, iż przedstawiona praca w pełni spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. -

4

Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (art. 187, Dz. U. 2023 r. poz. 742) i wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Śląskiej o dopuszczenie Pani mgr Shadi Keihankhadiv do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

W mojej ocenie wyniki uzyskane i omówione przez Panią mgr Shadi Keihankhadiv w ramach przedstawionej rozprawy wnoszą znaczący wkład w rozwój dyscypliny, mają także duże znaczenie również z punktu widzenia potencjału aplikacyjnego. W związku z powyższym, mając na uwadze przedstawioną dysertację oraz dorobek Doktorantki, stanowiący cykl publikacyjny recenzowanej pracy, wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej rozprawy.

Podpisano odręcznie przez autora