

Prof. dr hab. inż. Ewa Schab-Balcerzak

Zabrze, 30.07.2025

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Shadi Keihankhadiv, zatytułowanej:

„Synthesis and characterization of dual bioactive polymer systems based on choline ionic liquids functionalized with pharmaceutical anions for combined therapy”

Podstawę formalną wykonania recenzji stanowi pismo Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Śląskiej z dnia 11.06.2025 r., zgodnie z Uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Śląskiej podjętą w dniu 11.06.2025 r.

Przedłożoną do recenzji rozprawę doktorską pani mgr Shadi Keihankhadiv zrealizowała w Katedrze Fizykochemii i Technologii Polimerów na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej w Gliwicach, pod merytoryczną opieką pani prof. dr hab. inż. Doroty Neugebauer.

Rozprawę doktorską mgr Shadi Keihankhadiv stanowi cykl pięciu artykułów (P.1 – P.5), wraz z komentarzem opisującym zakres badań prowadzonych przez Doktorantkę. Artykuły opublikowano w latach 2023-2024 w czasopismach naukowych z listy JCR, o współczynniku wpływu IF w zakresie od 4,2 do 5,8 i wysokiej liczbie punktów MEiN – 140 (cztery manuskrypty) i 100 pkt. (jedna publikacja). Wyniki badań zamieszczono w następujących czasopismach: *Pharmaceutics* (2 artykuły), *International Journal of Molecular Sciences* (1 artykuł), *International Journal of Pharmaceutics* (1 artykuł) i *Molecules* (1 artykuł). Sumaryczny IF przedstawionego cyklu jest wysoki - 25,67, a średni współczynnik oddziaływania wyniósł 5,134, który oceniam jako bardzo dobry. Ponadto, co należy zaznaczyć, wyniki uzyskane w trakcie realizacji pracy doktorskiej stały się podstawą trzech zgłoszeń patentowych. Warto zwrócić uwagę na liczbę autorów poszczególnych prac, ponieważ większość publikacji to artykuły tylko dwuautorskie, w których Doktorantka jest pierwszym autorem, za wyjątkiem pracy oznaczonej jako P.3. Doktorantka i współautorzy określili swój wkład procentowy w powstanie niniejszych manuskryptów poparty stosownymi oświadczeniami. Wkład Doktorantki do ich powstania został oceniony na poziomie 50% w czterech pracach (P.1, P.2, P.4 i P.5) i 20% w jednej pracy (P.3).



Kandydatka podała swój indywidualny wkład do badań opisanych w publikacjach będących przedmiotem rozprawy. Jak wskazuje, była odpowiedzialna za praktycznie wszystkie prace eksperymentalne, czyli za syntezę farmaceutycznie funkcjonalizowanych monomerów oraz kopolimerów, ich charakterystykę strukturalną, badanie właściwości amfifilowych syntezowanych poli(cieczy jonowych) (PILs), przygotowanie miceli oraz przeprowadzenie badań uwalniania substancji farmaceutycznych. Brała także czynny udział w przygotowywaniu manuskryptów. Dorobek naukowy Doktorantki uzupełnia 9 prezentacji na konferencjach o zasięgu krajowym i międzynarodowym oraz realizacja dwóch projektów finansowanych z subwencji na utrzymanie i rozwój potencjału badawczego młodych naukowców w Katedrze Fizykochemii i Technologii Polimerów, powiązanych z tematyką pracy doktorskiej. Ponadto odbyła także miesięczny staż naukowy w ramach programu Erasmus+ na Wydziale Chemicznym Uniwersytetu Kraju Basków (UPV/EHU) w Hiszpanii w zespole prof. Mullera.

Celem pracy doktorskiej pani Magister była synteza i charakterystyka nowych polimerowych układów kontrolowanego dostarczania leków (DDS), czym praca wpisuje się w istotny i aktualny kierunek badań dla rozwoju nowoczesnej medycyny mający na celu poprawę skuteczności terapii, przy jednoczesnym minimalizowaniu możliwych działań niepożądanych.

Jako nośniki leków zaprojektowano kopolimery liniowe, do syntezy których wykorzystano funkcjonalizowane substancją terapeutyczną monomery otrzymane z cholinowej cieczy jonowej, tj. chlorku [2-(metakryloiloksy)etylo]trimetyloamoniowego (TMAMA/Cl). Syntezowane monomery poddała Doktorantka kopolimeryzacji stosując kontrolowaną polimeryzację rodnikową z przeniesieniem atomu (ATRP) z metakrylanem metylu (MMA), otrzymując koniugaty jonowe zawierające jeden lub dwa rodzaje substancji terapeutycznej, różniące się także wyjściowym stosunkiem komonomerów. Dodatkowo otrzymała także kopolimery zawierające jednostki choliny z przeciwjonem chlorkowym (P(TMAMA/Cl-co-MMA)s). Jako związki aktywne biologicznie wybrano leki do terapii przeciwbakteryjnej (w tym gruźlicy), takie jak: *p*-aminosalicylan (PAS), ampicylinę (AMP), kloksacylinę (CLX) i izoniazyd (ISO). Wykorzystując amfifilowy charakter syntezowanych kopolimerów P(TMAMA/Cl-co-MMA)s oraz koniugatów z *p*-aminosalicylanem (P(TMAMA/PAS-co-MMA)s) otrzymała Doktorantka także micelle zawierające PAS w postaci kwasowej (PASA) lub soli sodowej (PASNa) oraz izoniazyd stanowiące układy do odpowiednio pojedynczego (PAS⁺/PASA i PAS⁺/PASNa) jak i podwójnego (PAS⁺/ISO) dostarczania leków. W przygotowanych DDS monitorowała *in vitro* uwalnianie leków wykazując wpływ zarówno budowy kopolimerów jak i rodzaju substancji terapeutycznej na szybkość jego uwalniania. Należy podkreślić kompleksowy zakres pracy przeprowadzony przez Doktorantkę, obejmujący syntezę monomerów, kopolimerów ich charakterystykę i określenie możliwości aplikacyjnych poprzez badanie procesu uwalniania leków.

Artykuły tworzące rozprawę doktorską Kandydatki zweryfikowano merytorycznie w procesie recenzji przed ich opublikowaniem. Dlatego też moja uwaga koncentruje się na ocenie spójności tematycznej publikacji oraz ocenie przygotowanego do nich komentarza biorąc pod uwagę umiejętności Doktorantki w przedstawieniu zagadnień dysertacji.

Po lekturze manuskryptów stwierdzam, że przedstawione artykuły są spójne tematycznie i w pełni dotyczą zakresu badań ujętego w temacie doktoratu.

Komentarz stanowiący przewodnik po publikacjach, zawarty jest na 61 stronach i Doktorantka do jego przygotowania wykorzystała aż 261 artykułów naukowych. Obejmuje on streszczenie w j. polskim i j. angielskim, spis publikacji tworzących rozprawę doktorską, wykaz zastosowanych skrótów, bibliografię, wykaz rysunków i tabeli, dorobek naukowy Autorki oraz cztery rozdziały prezentujące: cel i zakres pracy (2 strony), wprowadzenie - zajmujące 7 stron, obszerny 25 stronicowy opis otrzymanych wyników oraz dwustronicowe podsumowanie.

W rozdziale dotyczącym celu i zakresu pracy pani Shadi Keihankhadiv precyzyjnie określiła cel pracy i zadania badawcze wraz z podaniem niektórych stosowanych technik instrumentalnych, np. do potwierdzenia budowy chemicznej syntezowych związków, wyznaczenia mas molowych kopolimerów i monitorowania procesu uwalniania leków. Można było też tutaj dodać metody stosowane do pomiaru krytycznego stężenia micelizacji, wyznaczenia wielkości miceli czy do badania hydrofobowości/hydrofilowości.

W następnym rozdziale zatytułowanym *Wprowadzenie*, w którym pani Magister odnosi się do 222 pozycji literaturowych zawarte są informacje dotyczące polimerowych DDS z uwzględnieniem miceli i koniugatów polimer-lek, cieczy jonowych opartych na cholinie, kopolimerów otrzymanych z cieczy jonowych (w tym z jednostkami choliny) oraz samoorganizujących się PILs, także z anionami farmaceutycznymi. Przedstawione zagadnienia są ściśle związane z zakresem badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej.

Kolejny rozdział będący omówieniem wyników, rozpoczyna się od schematycznego przedstawienia poszczególnych etapów badań. Należy podkreślić, że omawiane wyniki pogrupowane są w poszczególne zagadnienia badawcze tworzące podrozdziały, a nie stanowią, co się często zdarza, oddzielnych opisów poszczególnych publikacji. Takie przemyślane opracowanie wymaga już pewnej dojrzałości naukowej. Opis wyników zawiera 16 rysunków i 3 tabele, które nie są skopiowane z artykułów, ale przygotowane na potrzeby komentarza. Poszczególne podrozdziały dotyczą: syntezy trzech cholinowych cieczy jonowych z anionami farmaceutycznymi stanowiącymi monomery (TMAMA/PAS, TMAMA/AMP i TMAMA/CLX) z wyjaśnieniem znaczenia wybranych substancji biologicznie aktywnych (podrozdział 3.1), syntezy kopolimerów stanowiących koniugaty z jednym lub z dwoma rodzajami leków wraz z uzasadnieniem wyboru komonomerów, czyli MMA i cholinowej cieczy jonowej oraz mechanizmu

zastosowanej polimeryzacji (podrozdział 3.2), badania zdolności do micelizacji wybranych kopolimerów (podrozdział 3.3), tworzenia miceli z substancjami terapeutycznymi PASA, PASNa i ISO z określeniem zawartości leku i charakterystyką otrzymanych struktur (podrozdział 3.4) oraz badania procesu uwalniania leków z przygotowanych polimerowych DDS (podrozdział 3.5).

W ostatnim rozdziale komentarza pani Shadi Keihankhadiv przedstawiła najważniejsze wyniki i wnioski uzyskane z przeprowadzonych badań, które potwierdzają zrealizowanie zaplanowanych celów pracy doktorskiej.

Dysertacja jest poprawnie przygotowana pod względem edycyjnym, chociaż można mieć kilka uwag, a mianowicie:

- w wykazie skrótów Doktorantka opisuje Cl jako „*chloride anion*”,
- w opisie znaczenia M_n , M_{nSEC} i M_{nNMR} należało dodać, że jest to liczbowo średni ciężar cząsteczkowy,
- podsumowanie i wnioski to rozdział 4 nie 5,
- niepotrzebna jest skala do 120% na rys. 15.
- oraz w wielu cytowanych pozycjach literaturowych (np.: [63], [65], [107], [122], [124], [130], [131], [134], [135], [157], [165]) skróty nazw czasopism podane są niezgodnie z przyjętymi standardami np. P. G. D. S. w [63], P. N. A. S w [65].

Dodatkowo czytając komentarz nasuwa się jeszcze parę uwag, czy kwestii do wyjaśnienia:

- Doktorantka często używa określenia *nano* w stosunku do nośników leków, także w tytułach podrozdziałów: 2.1. *NANOCARRIERS IN DRUG DELIVERY SYSTEMS**, 2.1.1. *POLYMER-BASED NANOCARRIERS*. Pojawia się pytanie, czy jest to zawsze uzasadnione?
- informacje literaturowe odnośnie ATRP i kopolimerów otrzymanych z MMA i TMAMA można było zamieścić w części literaturowej.
- W tabelach 1, 2 i 3 podane są liczbowo średnie masy molowe (M_n) kopolimerów wyznaczone z widm 1H NMR i pomiarów SEC. W niektórych przypadkach M_n wyliczone z widm NMR są wyższe, a w niektórych niższe niż z SEC i są też widoczne bardzo duże rozbieżności np. w przypadku kopolimeru ID-PAS czy IVC-AMP+PAS. Oczekiwany byłby komentarz do tych wyników.
- Proces uwalniania leków Doktorantka monitorowała w ciągu 72 godzin. A jaki jest optymalny oczekiwany czas uwalniania tego typu substancji terapeutycznych?
- Dlaczego na rys. 16 pokazano tylko czterogodzinny proces uwalniania leków?

Przedstawione uwagi nie mają większego wpływu na pozytywną ocenę przedłożonej rozprawy doktorskiej. Dysertacja pani Shadi Keihankhadiv ma charakter eksperymentalny z właściwie dobranym szeregiem metod badawczych. Realizując swoją pracę doktorską Autorka uzyskała szeroką wiedzę z omawianego zakresu oraz umiejętności badawcze obejmujące (i) syntezę monomerów o właściwościach terapeutycznych poprzez reakcję wymiany jonowej anionów chlorkowych w TMAMA/Cl na aniony farmaceutyczne i kopolimerów przy zastosowaniu kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej ATRP, (ii) stosowanie odpowiednich metod badawczych, takich jak techniki spektroskopowe ^1H NMR zastosowane do charakterystyki syntezowanych monomerów i kopolimerów oraz UV-Vis do ustalenia zawartości leku w przygotowanych DDS i określenia profilu ich uwalniania, chromatografii SEC do wyznaczenia mas molowych kopolimerów, pomiarów przy użyciu goniometru w celu określenia krytycznego stężenia micelizacji oraz wyznaczenia kąta zwilżania powierzchni warstwy kopolimerowej techniką „posadzenia kropli” wody dla określenia stopnia hydrofilowości/hydrofobowości kopolimerów, metody dynamicznego rozpraszania światła do wyznaczenia wielkości cząstek DDS oraz (iii) interpretacji otrzymanych wyników, wysuwania odpowiednich wniosków i przygotowania publikacji naukowych.

W podsumowaniu recenzji stwierdzam, że praca doktorska przedstawiona przez panią mgr Shadi Keihankhadiv spełnia kryteria stawiane w Ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce z dnia 20 lipca 2018 r. (Dz. U. z 2018 poz. 1668 z późn. zm). Rozprawa dokumentuje ogólną wiedzę Doktorancki w dyscyplinie nauki chemiczne oraz umiejętność prowadzenia pracy naukowej. Uzyskane wyniki wnoszą istotny wkład do badań w zakresie polimerowych DDS w postaci koniugatów poli(cieczy jonowych) do terapii przeciwbakteryjnych. Wnioskuje zatem o dopuszczenie pani mgr Shadi Keihankhadiv do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę wartość naukową przeprowadzonych badań, wysoki poziom recenzowanej dysertacji oraz dorobek naukowy Autorki wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Śląskiej o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Shadi Keihankhadiv.

Podpisano odręcznie przez autora