

Prof. dr hab. Szczepan Zapotoczny
Uniwersytet Jagielloński, Wydział Chemii
ul. Gronostajowa 2, 30-387 Kraków
Email: s.zapotoczny@uj.edu.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

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"

Wydział Chemii

Rozprawa doktorska mgr Shadi Keihankhadiv, przekazana do recenzji, koncentruje się na syntezie oraz fizykochemicznej charakterystyce grupy (ko)polimerów liniowych, polimerowych cieczy jonowych, zawierających ugrupowania trimetyloamoniowe z odpowiednimi przeciwjonami o funkcjach farmakologicznych, a także ich samoorganizacji w roztworach wodnych i wykorzystaniu jako nośników jednego lub dwóch substancji aktywnych. Szczególną uwagę poświęcono badaniom nad ich potencjalnym zastosowaniem jako nośników leków zarówno jonowych, jak i niejonowych enkapsulowanych w, tworzonych przez amfifilowe polimery, micelach polimerowych. Praca została zrealizowana pod kierunkiem naukowym prof. dr hab. inż. Doroty Neugebauer w Katedrze Fizykochemii i Technologii Polimerów na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej, która od lat z powodzeniem rozwija tę tematykę badawczą.

Tematyka rozprawy jest bardzo aktualna i ambitna w kontekście zapotrzebowania na równoczesne podania dwóch lub więcej leków o różnej polarności w ramach terapii skojarzonej, co może wywoływać pożądaną efekt synergistyczny. W tym zakresie, uzyskane wyniki wykazują szczególnie duży potencjał aplikacyjny.

Recenzowana rozprawa doktorska obejmuje zestaw 5 wieloautorskich publikacji stanowiących monotematyczny cykl. Należy podkreślić, że 4 z nich są jedynie dwuautorskie i Doktorantka jest w nich pierwszym autorem. Zamieszczone deklaracje o wkładzie autorskim Doktorantki, jak też oświadczenia Pani Promotor wskazują na dominującą lub znaczącą (publikacja P3) rolę Pani mgr Shadi Keihankhadiv w wykonaniu prac badawczych zawartych w tych publikacjach, opracowaniu wyników i przygotowaniu pierwszej wersji publikacji. Prace zostały opublikowane w czasopismach rejestrowanych w bazie Journal Citation Records, posiadających wartości współczynników wpływu (impact factor) od 4,2 (*Molecules*) do ok. 5,8 (*International Journal of Pharmaceutics*). Stanowią one załącznik do rozprawy doktorskiej.

Rozprawa doktorska obejmuje, oprócz załączonych publikacji, także krótki wstęp literaturowy, przedstawienie celów i zakresu badań oraz omówienie wyników w formie autoreferatu zakończone podsumowaniem i wnioskami. Wstęp literaturowy jest bardzo syntetyczny, opisując m.in. polimerowe nośniki leków, spolimeryzowane, cholinowe ciecze jonowe, czy też samoorganizację takich polimerów, a na kilku stronach odnosi się do aż ponad 200 referencji literaturowych. W przypadku załączenia publikacji w rozprawie, z których każda ma swój wstęp z odpowiednimi cytowaniami, ten wstęp literaturowy był pomocny, ale nie był niezbędną częścią autoreferatu. Istotną częścią było za to przedstawienie celów i zakresu badań dla całego cyklu publikacji. Zostały one bardzo klarownie przedstawione i systematycznie opisane wskazując na dobre rozeznanie Doktorantki w przedstawionej tematyce badawczej. Niewątpliwie, finalnym celem było otrzymanie dwufunkcyjnych polimerowych nośników leków zdolnych do przenoszenia zarówno jonów farmaceutycznych, jak też innych, mniej polarnych substancji aktywnych enkapsulowanych we wnętrzu micel polimerowych. Doktorantka, w celu realizacji tego głównego celu zaplanowała syntezy szeregu układów polimerowych, które miały pełnić rolę koniugatów leków (pojedyncze i podwójne), żeby w finalnym kroku przedstawić proces samoorganizacji wybranych kopolimerów w układy micelarne z oznaczonym krytycznym stężeniem micelizacji.

Załączone publikacje wskazują, że Pani Shadi Keihankhadiv udało się zrealizować zamierzone cele badawcze. Obejmują one różne aspekty badawcze poczynając od syntezy nowych kopolimerów zawierających jednostki cholinowe (poprzedzone wymianą jonową w obrębie monomerów w celu przyłączenia anionów farmaceutycznych) i otrzymanie micel

polimerowych na bazie kopolimerów amfifilowych, a kończąc na badaniu procesów enkapsulacji i przyłączania wybranych leków (np. kwas p-aminosalicylowy) do tych układów micelarnych oraz śledzeniu ich uwalniania.

Autorka postanowiła poprowadzić autoreferat nie przez opis poszczególnych prac, ale przekrojowo przez typy badań tj. od syntezy monomerów, ich polimeryzację, aż do uwalniania modelowych leków z układów micelarnych. Jest to zrozumiałe w kontekście wykorzystania tych samych polimerów lub podobnych procedur w różnych publikacjach.

Najważniejsze osiągnięcia Doktorantki zawarte w załączonych publikacjach, które wskazują na istotne elementy nowości przedstawionej dysertacji obejmują:

- otrzymanie metodą ATRP serii dobrze zdefiniowanych statystycznych (ko)polimerów liniowych na bazie monomerów cholinowych zawierających różne przeciwjony o znaczeniu farmakologicznym oraz z wykorzystaniem metakrylanu metylu jako komonomeru;
- wykazanie potencjału otrzymanych amfifilowych koniugatów polimerowych zawierających jeden lub dwa typy anionów farmaceutycznych do tworzenia asocjatów, micel polimerowych o rozmiarach w zakresie kilkuset nanometrów, umożliwiającym kontrolowane uwalnianie tych anionów oraz enkapsulację wybranych leków niejonowych/hydrofobowych w celu ich współdostarczania z lekami anionowymi;
- wykazanie wpływu składu, topologii, stopnia polimeryzacji polimerów na efektywność przyłączania jonów oraz enkapsulacji leków, jak też na kinetykę ich uwalniania, co umożliwia dopasowanie nośnika polimerowego do pożądanej farmakokinetiki dostarczania danego leku;

Doktorantka sformułowała szereg istotnych wniosków badawczych, które rzetelnie uzasadniła, opierając się na różnorodnych metodach badawczych. W ramach swojej pracy opracowała i przebadła wiele koniugatów jonowych typu nośnik-lek, które w większości przypadków zawierały satysfakcjonujące ilości substancji czynnych i wykazywały ich spowolnione uwalnianie. Właściwości te mogą znaleźć zastosowanie w udoskonaleniu terapii chorób dolnych dróg oddechowych o podłożu bakteryjnym, w kontekście testowanych przez nią leków. Można zatem uznać, że kluczowe założenia pracy zostały zrealizowane, a zaproponowana strategia łączenia leków jonowych i hydrofobowych w jednym nośniku – z potencjalnymi efektami synergistycznymi – stanowi obiecującą bazę do dalszych badań nad innymi formami terapii.

W zakresie metod badawczych Doktorantka wykorzystała nie tylko typowe metody spektroskopowe w analizie otrzymanych polimerów (NMR, IR), ale także m.in. spektroskopię absorpcyjną w zakresie UV/Vis do śledzenia procesów uwalniania leków, dynamiczne rozpraszanie światła w charakterystyce tworzonych micel/asocjatów, czy też pomiary kąta zwilżania do oceny hydrofilowości uzyskanych koniugatów. Jej warsztat badawczy zarówno w zakresie syntezy, jak też charakterystyki otrzymanych polimerów i badań uzyskanych na ich bazie układów, oceniam pozytywnie.

Całość materiału badawczego zawartego w rozprawie doktorskiej została już opublikowana, więc także zrecenzowana. Materiał jest spójny tematycznie, a wartość merytoryczna uzyskanych wyników, w kontekście wkładu do rozwoju nośników leków zasługuje na wyróżnienie. Z racji roli recenzenta chciałbym się odnieść do pracy także w postaci kilku komentarzy i uwag polemicznych.

- 1) Str. 38. Z zaskoczeniem przeczytałem, że układ z jonowym PASNa był mniej hydrofilowy niż niejonowy (słabiej zdysocjowany) PASA. Czy ten efekt może być związany z tworzeniem wiązań wodorowych z wodą przez PASA, czy też inne aspekty mogą być brane pod uwagę? Wydawałoby się, że jonowy PASNa powinien być silniej solwatowany przez wodę.
- 2) Czy rozważane było użycie bardziej hydrofobowego monomeru niż MMA do otrzymywania kopolimerów amfifilowych? Mogłoby to spowodować tworzenie micel zdolnych do enkapsulacji bardziej hydrofobowych leków lub dłuższego uwalniania tych stosowanych w pracy. Czy jakieś inne względy były brane pod uwagę przy wyborze danego komonomeru?
- 3) Czy w kontekście tworzenia micel polimerowych rozważane były kopolimery o innej architekturze np. blokowe?
- 4) Czy Doktorantka mogłaby porównać efektywność wymiany jonowej monomerów przed ich polimeryzacją w porównaniu do takiej wymiany prowadzonej na uzyskanych już polimerach? Jakie względy zdecydowały, że prowadzona była wymiana jonowa w ten pierwszy sposób?

W podsumowaniu mogę stwierdzić, że uzyskane przez Doktorantkę wyniki prac badawczych przedstawionych w recenzowanej dysertacji niosą istotne wartości poznawcze oraz znaczenie dla fizykochemii polimerów, w szczególności w zakresie otrzymywania

funkcjonalnych kopolimerów zawierających grupy charakterystyczne dla cieczy jonowych, a także ich wykorzystania jako nośników leków. Doktorantka wykazała się umiejętnością prowadzenia pracy badawczej na wysokim poziomie i wyciągania rzetelnych wniosków na ich podstawie. Wyniki badań objętych niniejszą dysertacją zostały opublikowane w 5 publikacjach wydanych w dobrych i bardzo dobrych czasopismach specjalistycznych, a znaczący wkład Pani mgr Shadi Keihankhadiv nie wzbudza żadnych wątpliwości. Co więcej, jest ona także współautorką 3 zgłoszeń patentowych, co wskazuje także na aplikacyjny potencjał przedstawionych wyników badań. Wyniki swoich badań prezentowała także na 9 konferencjach krajowych i międzynarodowych.

Oceniając pozytywnie recenzowaną pracę stwierdzam, że spełnia ona wymogi stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” - tekst jednolity: DzU z 2024 r. poz. 1571 z późn. zm.). Wnoszę, zatem do Rady Dyscypliny Nauk Chemicznych Politechniki Śląskiej o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pani mgr Shadi Keihankhadiv do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, doceniając istotność osiągnięć badawczych Doktorantki w rozwoju fizykochemii polimerów oraz układów do kontrolowanego dostarczania leków, wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej. Zaprezentowane wyniki badawcze opublikowane w 5 pracach naukowych (4 z nich są jedynie dwuautorskie) są osiągnięciem ponadprzeciętnym, a rozwijana metoda współdostarczania leków o różnej polarności w zaproponowanych nośnikach ma duży potencjał aplikacyjny.

Podpisano odręcznie przez autora

Szczepań Zapotoczny

