

Prof. dr hab. inż. Helena Zofia Janik
Politechnika Gdańska
Wydział Chemiczny
Katedra Technologii Polimerów
Prof. emerytowany

Gdańsk, 16.01.2026 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr farm. Adama Chyżego pt.

„Synteza materiałów hydrożelowych, właściwości fizykochemiczne oraz ich zastosowanie jako nośniki substancji farmakologicznie aktywnych”

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Praca została wykonana pod kierunkiem promotora prof. dr hab. Marty Elizy Płońskiej-Brzezińskiej.

Wprowadzenie

Recenzja została sporządzona na podstawie Uchwały Komisji Doktorskiej z dnia 13.11.2025 r. Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Kolegium Nauk Farmaceutycznych.

Badania przedstawione w pracy zostały wykonane w Zakładzie Chemii Organicznej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologii i Oddziałem Nauczania w Języku Angielskim, a rozprawa doktorska została zrealizowana w ramach kształcenia w Szkole Doktorskiej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Badania te dotyczą hydrożeli polimerowych przeznaczonych do wykorzystania w obszarze nauk farmaceutycznych jako nośniki substancji biologicznie aktywnych.

Historycznie termin „hydrożel” został po raz pierwszy użyty do opisanie koloidu soli nieorganicznych w 1894 roku. Od wielu lat termin hydrożel odnosi się także do „siec polimerowych” silnie hydrofilowych, zdolnych do odwracalnego pochłaniania wody w ilości znacznie przekraczającej ich masę suchą. Jednym z pierwszych polimerowych hydrożeli o znaczeniu praktycznym był implant biomedyczny zgłoszony do opatentowania ok. r. 1950 pod nazwą „Ivalon” (polecam publikacje: Lewin-Epstein J: Polyvinyl sponge (Ivalon) as a scaffold, J. Oral Surgery for bone, 1964-1965, 2, 115-119, Kirschner Ch., Anseth K.,: Hydrogels in healthcare: from static to dynamic material microenvironments, Acta Materialia 2013, 61(3), 931-944, Peppas N., Merrill E.,: Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels as swollen elastic networks, J. Appl Polym Sci, 1977, 21, 1763-1770).

Kolejnym, jednym z pierwszych zastosowań praktycznych, również w medycynie, przytaczanym z kolei w pracy przez Doktoranta i powołaniu się na publikacje Wichlera z 1960 r., były soczewki kontaktowe wykonane z poli(metakrylanu 2-hydroksyetylenowego) znanego jako pHEMA.

W związku z tym, że polimery to skompilowane układy polimerowe i jak na tamte czasy, trudne do badania i osiągnięcia pełnych informacji o ich charakterystyce, nastąpił przez pewien okres raczej szybszy rozwój hydrożeli polimerowych do innych zastosowań niż medycyna. Można tu wymienić ogrodnictwo, środki higieniczne, środki osuszające itp., z powodzeniem stosowane w życiu codziennym.

Dopiero postępy w metodyce badań polimerów, ich charakterystyce oraz w syntezach chemicznych polimerów przyczyniły się także do dalszego, znacznego rozwoju hydrożeli polimerowych w medycynie, farmacji, czy kosmetologii, gdzie ze względów bezpieczeństwa, wymagania do ich zastosowania w określonych przypadkach są znacznie zaostrzone. Często też struktury chemiczne pożądaných oligomerów czy polimerów są bardziej skomplikowane i wymagają koniecznej wiedzy i współpracy interdyscyplinarnej, by zinterpretować poprawnie badania ich właściwości.

Niniejsza praca doktorska wpisuje się w trend tej współpracy i badań interdyscyplinarnych dotyczących modyfikowanych hydrożeli polimerowych, a dokładniej oligomerowych, z grupy kooligomerów metakrylanowych do zastosowań farmaceutycznych, poznania ich charakterystyki i oceny przydatności jako nośników substancji farmakologicznie aktywnych.

CHARAKTERYSTYKA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Rozprawa doktorska mgr farmacji Adama Chyżego została opracowana w języku polskim w formie ostatnio często stosowanej, a mianowicie oprócz części eksperymentalnej i badawczej (Str. 21- 97) załączone są pełne teksty publikacji wraz z suplementami (str. 99-207), będącymi podstawą rozprawy. Rozprawa jest zawarta na 220 stronach formatu A4 i podzielona jest na 18 rozdziałów (R) i odpowiednie podrozdziały (R.X). Na str. 3-4 znajduje się spis treści. Wymienię dla porządku rozdziały oraz w skrócie przedstawię ich zawartość:

R1. Wykaz publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej (3 prace o łącznym IF=13,62 i 420 pkt. MEiN, we wszystkich pracach doktorant był 1-szym autorem – str. 5),

R2. Wykaz skrótów – str. 7-8,

R3. Wprowadzenie – str. 9-17,

R4. Cel pracy – str. 19-20,

R5. Część eksperymentalna – materiały i metody badawcze - str. 21- 30 (opis 5 procedur syntez, 11 opisów procedur analitycznych i metod badawczych),

R6. Część badawcza – str. 31- 78: 4 podrozdziały zawierające wyniki badań w postaci schematów, rycin i tabel wraz z ich omówieniem:

- **str. 31-36: wyniki badań dotyczące otrzymywania i modyfikacji kooligomeru** o symbolu [P(EMA)-co-(GMA)] w postaci schematów reakcji otrzymywania od nr 1-6 oraz widm ^1H NMR i ^{13}C NMR (ryciny od nr 2-6)

- **str. 36-43: wyniki badań właściwości fizykochemicznych w/w kooligomeru i jego modyfikacji:** SEM powierzchni 6 kooligomerów (rycina nr 7), FT-IR dla 6 kooligomerów (rycina nr 8), wyniki oznaczenia wartości liczby epoksydowej wyjściowego kooligomeru (tabela 4): wartości średnich mas cząsteczkowych wyjściowego kooligomeru i jego 3 pochodnych (tabela 5), rozkład masy cząsteczkowej kooligomeru i jego pochodnych, (tabela 7-9): TGA i DTG dla wyjściowego kooligomeru oraz jego pochodnych (rycina 9), współczynniki pęcznienia modyfikowanych kooligomerów (tabela 10), wartości kąta zwilżania (tabela 10 – brak dokładnego opisu, czego dotyczy), opis właściwości reologicznych w oparciu również o dane zawarte w suplemencie P3.

- **str. 43-46: wyniki badań właściwości cytotoksycznych, mikrobiologicznych oraz farmakologicznych matryc hydrożelowych zawierających kooligomer oraz jego pochodne:** omówienie wyników badań z zastosowaniem testu MTT w oparciu o Rycinę 10 zawartą w suplemencie P2, wyników badań przeżywalności fibroblastów skóry ludzkiej poddanych działaniu ekstraktów oligomerowych, wyników badań testu uwalniania substancji modelowej z matryc hydrożelowych - Rycina 11, omówienie wyniki badań testów bakteriologicznych - Tabela 12

- **str. 46-78: wyniki badań uwalniania substancji biologicznie czynnych z matryc hydrożelowych zawierających kooligomer modyfikowany ksylitolem oraz ocena statystyczna:** Wyniki analizy spektrofotometrycznej dotyczące matrycy hydrożelowej modyfikowanej ksylitolem

i zawierającej agar oraz odpowiednią substancję leczniczą (API) taką jak BAC (bacytracyna), BG (zielen brylantowa), FUR (furazydyna) i GV (fiolet gencjany), przedstawione jako procent uwolnionej masy API w porównaniu do masy wyjściowej: Tabela 13, Rycina 12, ogólne wnioski z analizy statystycznej uwalniania API : Tabela 15, dopasowanie modelu LMM dla uwalniania BAC: Tabela 16, oraz wiele innych Tabel (18-33), związanych z oceną statystyczną uwalniania API.

R 7. Piśmiennictwo (165 pozycji literaturowych przytoczonych w pracy)

R 8. Streszczenie w języku polskim - str. 95

R 9. Streszczenie w języku angielskim – str. 97

R 10. Hydrogel Properties and Their Impact on Regenerative Medicine and Tissue Engineering – str. 95-125: publikacja przeglądowa P1 Doktoranta przy współautorstwie Promotora w czasopiśmie *Molecules* – MDPI z roku 2020

R 11,12 Microwave-Assisted Synthesis of Modified Glycidyl Methacrylate-Ethyl Methacrylate Oligomers, their Physico-Chemical and Biological Characteristics – str. 127-144 plus Supplementary Materials – str. 145-153 (publikacja Doktoranta P2, eksperymentalna, wieloautorska (9) z udziałem współautorów zagranicznych (2) oraz krajowych z innych ośrodków naukowych (4) w czasopiśmie j/w z roku 2022)

R 13,14. Formation and Characterization of Xylitol-Modified Glycidyl Methacrylate-co-Ethyl Methacrylate Matrices for Controlled Release of Antimicrobial Compounds – str. 155-177 i Supplementary Materials – str. 179-207 (publikacja Doktoranta P3, eksperymentalna, wieloautorska (8) z udziałem współautorów krajowych z innych ośrodków naukowych (6) w czasopiśmie j/w z roku 2025)

R 15. Opinia Komisji Bioetycznej – str. 209

R 16. Oświadczenie autora – str. 211-212

R17. Oświadczenia współautorów (zawiera stosowne oświadczenia współautorów w przygotowaniu publikacji P1-P3) – str. 213-227

R 18. Dorobek naukowy (publikacje P1-P3 i inne oraz wykaz doniesień zjazdowych) – str. 229-230

Spis literatury (w pracy „Piśmiennictwo”) zawiera odpowiednie do treści pracy aktualne pozycje związane z tematyką badań oraz niezbędne pozycje dotyczące procedur badawczych. Łącznie powołano się w tej części pracy na 165 poz.

Wykaz osiągnięć naukowych, będących podstawą rozprawy doktorskiej, w postaci 3 publikacji umieszczono dwukrotnie w pracy (str. 5 i str. 239). Ponadto na str. 229-230 znajduje się wykaz innych aktywności naukowych, w tym 6 poz. to aktywność konferencyjna, głównie zagraniczna (5 razy) jednak bez podania stron, aktywności osobistej oraz pełnej dokumentacji czy to tzw. poster, komunikat, czy nawet być może wykład.

Wszystkie 3 publikacje pochodzą z czasopisma MDPI o nazwie „Molecules”. Cytowania są prawidłowe ale dobrze by było podać na której stronie się kończy dana publikacja tak jak to ujmuje się w cytowaniu pełnym literatury w czasopismach naukowych. Dodam, że prace te są bardzo obszerne.

Organizacja tekstu rozprawy jest przejrzysta i czytelna. Zastosowano podpisy „Schematy” dla przedstawionych reakcji, „Ryciny” do opracowanych graficznie wyników badań własnych lub dokumentacji pochodzących bezpośrednio z analiz instrumentalnych. Utrudnia to nieco sprawne przeszukiwanie wyników badań dla czytającego, tym bardziej, że nie zamieszczono osobnego Spisu schematów, rycin i tabel. Na ogół stosuje się dla obu tytułów skrót Rys., ale jest to wybór autora.

OMÓWIENIE WPROWADZENIA

Doktorant w tej części rozprawy, omawiającej na kilku stronach różne źródła literaturowe, skupił się na krótkim omówieniu hydrożeli polimerowych od strony ich zastosowań w leczeniu chorób dermatologicznych, ich potencjalnym zastosowaniu jako nośników substancji biologicznie aktywnych do różnych zastosowań wraz ze sposobem podania (5 stron, w tym jedna 4 stronicowa

obszerna tabela) oraz zastosowaniu hydrożeli w inżynierii tkankowej (½ strony). Ponadto w końcowej części (str. 17) krótko omówił substancje biologicznie czynne zastosowane w pracy (bacytracyna – BAC, fiolet gencjany – GV, furazydyna – FUR oraz zieleń brylantowa – BG).

Uwagi drobne edytorskie i merytoryczne dotyczące wprowadzenia”

str. 9, 1 akapit, w. 4:...Po drugiej stronie? Czego

str. 9, 3 akapit: warto powołać się na lit. dotyczącą substancji wprowadzanych do hydrożeli, które są rozpuszczalne w wodzie lub zawieszono

str. 9, 3 akapit: niefortunne stwierdzenie, gdyż wody nie stosujemy na skórę, jest ona w opatunku hydrożelowych

str. 9, 4 akapit: zamiast cecha reologiczna raczej używamy pojęcia „właściwości reologiczne”, ponadto wspomniano tu, że hydrożele wykazują bardzo dużą porowatość, dodam, że jest to prawda dla hydrożeli gąbczastych

str.10, w. 6: Unieruchamianie czego? I jak to się dzieje?

str. 10, w. 9: niejasno: Podstawowym zjawiskiem, za pomocą którego substancje lecznicze są uwalniane z hydrożelowego nośnika jest dyfuzja, która zachodzi dzięki różnicy stężeń ? pomiędzy „matrycą hydrożelu”? a otaczającym go roztworem ?

Str. 10, Rycina 1: nie podano czy to opracowanie własne czy literaturowe?, pod ryciną: „uwalnianie na żądanie...)

str. 11: Inżynieria tkankowa jest dziedziną nauki zaliczaną do technicznych? ??? – dyskusyjne i dalej duże przeskoiki myślowe

str.12: Tabela 1: kolumna 1 nie przedstawia budowy chemicznej a tylko nazwę lub skróty nazw zastosowanego układu, ponadto lepiej by było ograniczyć się do tego typu zastosowań hydrożeli, które mają ścisły związek z pracą, co byłoby niezwykle cenne i wykazało przypuszczalnie nowości zastosowane w pracy od strony chemicznej, czego nie podkreślono w pracy. Warto byłoby pod tym kątem opracować lub omówić zawartość Tabeli 1. Praca dotyczy konkretnych układów chemicznych i konkretnych API, ale tylko 6 przetoczonych przykładów na 60 dotyczy podania na skórę

str.14: bardzo uproszczone zdania na temat mikrobiomu skóry.

str. 16, akapit 1: powinno być zamiast „użytecznych polimerów” użytecznych monomerów, bo akrylany to monomery a nie polimery, na pozostałych stronach pracy terminy te są użyte poprawnie.

str. 16, akapit 2: konsekwentnie do w/w uwagi kolejne zdanie jest niepoprawne. Powinno być ewentualnie: „Prostota modyfikacji chemicznych polimerów otrzymanych z tych monomerów...”

str. 16, akapit 3: niewłaściwe jest użycie pojęcia „...wysoka odporność mechaniczna”... i w kontynuacji porównania właściwości mechanicznych: oligomery otrzymane z monomerów metakrylanowych nie mają bardzo znakomitych właściwości mechanicznych, generalnie porównywanie właściwości polimerów bez podania wielu parametrów ich charakteryzujących, a przede wszystkim masy cząsteczkowej oraz zastosowania, jest przedsięwzięciem bardzo względnym.

str. 16, akapit 3 cd.: EMA: uznawany jest za hydrofobowy, ale GMA z racji posiadania w swej budowie grupy oksiranowej (inaczej epoksydowej), z jednej strony jest hydrofobowy ale z drugiej strony hydrofilowy. Podobnie będzie z kopolimerem. Stąd w akapicie 3, w. 4 zdanie : „ Są one również wysoce hydrofobowe...” jest niefortunne i dalsza cz. zdania również nieściśła

str. 16, akapit 4: w. 2 od dołu: niejasny podano

Recenzent nie oczekuje ustosunkowania się do tych drobnych uwag, ale część z nich może być pomocna przy opracowywaniu autoreferatu lub innych prac

CEL PRACY (str. 19)

Doktorant za cel pracy postawił sobie otrzymanie materiałów hydrożelowych z monomerów metakrylanowych takich jak metakrylan glicydylu (GMA) i metakrylan etylu (EMA) oraz modyfikowanego uzyskanego kooligomeru ksylitolem, etanoloaminą czy ornityną, materiałów, które mogą mieć zastosowanie w medycynie i farmacji jako nośniki substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym do podawania zewnętrznego takich jak bacytracyna, zieleń brylantowa, furazydyna czy fiolet gencjany.

Cel ten sprecyzowano w kilku zdaniach, czasami ujętych jako założenie. Natomiast kolejne zdania to raczej wycinkowe streszczenia lub sposób realizacji celu i jego etapy a nie cele szczegółowe, jak to ujęto w pracy. Można to było opracować z lepszym przekazem dla czytelnika. Warto było też postawić sobie Tezę do celu pracy na bazie niektórych cennych sformułowań ujętych w tym rozdziale a także sporządzić schemat etapów realizacji celu pracy.

CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA – MATERIAŁY I METODY BADAWCZE

W tej części opisano procedury syntezy kooligomeru z użyciem metakrylanu etylu (EMA) i metakrylanu glicydyłu (GMA), modyfikacji otrzymanych kooligomerów takimi związkami jak etanoloamina, ksylitol i ornityna. Modyfikacje te prowadzono w zestawie z użyciem promieniowania mikrofalowego. Do charakterystyki otrzymanych produktów zastosowano skaningową mikroskopię elektronową SEM, analizę chromatografii wykluczania i analizę termogravimetryczną. Ponadto określano liczbę epoksydową metodą miareczkowania alkalimetrycznego, oceniano stopień spęcznienia, masy cząsteczkowe, oceniano cytotoksyczność w teście MTT, oceniano kąt zwilżania, badano właściwości reologiczne, profil uwalniania substancji modelowej (błękitu metylenowego) z matryc hydrożelowych z wykorzystaniem analizy spektrofotometrycznej a także badano aktywność mikrobiologiczną modyfikowanego kooligomeru ksylitolem.

Zastosowano bardzo zróżnicowaną metodykę badań stosowaną do szerokiego zakresu podjętych syntez kooligomeru i jego pochodnych, oceny produktów tych syntez i ich modyfikacji do zastosowań medycznych. Wymagało to zarówno wiedzy z zakresu chemii polimerów, wyboru metody ich badań oraz zróżnicowanej, szerokiej wiedzy w zakresie nauk farmaceutycznych.

Wszystkie procedury eksperymentalne opisano starannie z małymi wyjątkami.

W przypadku syntezy kooligomeru i jego modyfikacji warto także podać przeliczenia masy w g na ilość moli użytych reagentów. Ponadto celowe jest podanie miejsca badania, gdyż z analizy prac opublikowanych wynika, że niektóre badania były przeprowadzone poza macierzystą jednostką. Nie jest to zarzut do Doktoranta ale jedynie formalna, zwyczajowo przyjęta procedura w dokumentacji badań.

CZEŚĆ BADAWCZA

W ramach części badawczej (6.1) mgr farm. Adam Chyży wykonał szereg prac, by otrzymać i zmodyfikować kooligomer, dla którego użyto oznaczenie [P(EMA)-co-(GMA)]. Kooligomer został otrzymany metodą polimeryzacji wolnorodnikowej z metakrylanu etylu i metakrylanu glicydyłu w temp. 75 °C wobec 2,2'- azobis(2-metylopropionitrylu) jako inicjatora. Reakcję polimeryzacji przeprowadzono w środowisku bezwodnego heptanu w ciągu 3 godzin. Otrzymano ok. 28 g produktu po jego oczyszczeniu.

Następnie przeprowadzono 3 różne modyfikacje otrzymanego kooligomeru. Pierwsza to modyfikacja etanoloaminą (ETA) za pomocą dwóch procedur, różniących się zasadniczo od strony środowiska reakcji, a mianowicie procedura modyfikacji 1 przebiegała w masie a procedura 2 w bezwodnym dimetyloformamidzie (DMF). Obie procedury modyfikacji przeprowadzono w naczyniu mikrofalowym w tej samej temperaturze i w tym samym czasie (120 °C, 30 min.). Otrzymano po ok. 0,5 g produktu po jego oczyszczeniu i oznaczono jako [P(EMA)-co-(GMA)-ETA1].

W drugiej modyfikacji kooligomeru zastosowano ksylitol jako modyfikator. Procedura modyfikacji przebiegała w naczyniu mikrofalowym w środowisku bezwodnego DMF w temperaturze 110 °C przez 45 min. Otrzymano także 0,5 g produktu po jego oczyszczeniu i oznaczono jako [P(EMA)-co-(GMA)-ETA2].

Trzecia modyfikacja przebiegała również w naczyniu mikrofalowym w dwóch różnych środowiskach (DMSO/H₂O oraz DMF/H₂O) w temp. 150 °C w czasie 30 min., a modyfikatorem była ornityna (ORN). Po oczyszczeniu otrzymano po ok. 0,5 g produktów oznaczonych jako [P(EMA)-co-(GMA)-ORN1] i [P(EMA)-co-(GMA)-ORN2].

W tej części opisu wyników badań załączono dla otrzymanego kooligomeru i jego modyfikacji schematy reakcji oraz widma ^1H NMR i ^{13}C NMR. Nie stwierdzono różnic w strukturze chemicznej otrzymanych produktów, gdy zastosowano odpowiednio dwa różne podejścia do ich otrzymywania opisanego powyżej.

W dalszej kolejności części badawczej (6.2) przedstawiono wyniki badań powierzchni otrzymanych próbek zobrazowanych w SEM (Rycina 7). Wykazano, że tekstury (w pracy: morfologia powierzchni) przygotowanych do badań mikroskopowych preparatów w ten sam sposób (dyspersja w EtOH) są zróżnicowane. Zaobserwowano bardziej przestrzennie rozwiniętą powierzchnię dla próbek modyfikowanych w stosunku do kooligomeru przed modyfikacją, gdzie obraz powierzchni jest bardziej płaski. Przypisano to zmianie hydrofilowości (ale w dalszej części badań nie zamieszczono wartości kąta zwilżania dla wszystkich badanych próbek, by to udokumentować jako przyczynę). Wyniki badań SEM są na tym etapie badań, wynikami raczej pomocniczymi i w dalszej części pracy nie stanowiły istotnych informacji, które mogłyby wpływać na interpretację pozostałych analiz. Ponadto interpretacja wyników SEM tych badań, w przypadku polimerów, a w szczególności oligomerów, jest czasami bardzo trudna.

W tab. 5-9 przedstawiono istotne dane o wartości średnich mas cząsteczkowych i ich rozkładach, co jest podstawą charakterystyki w fizykochemii polimerów. Należy w tym miejscu uzupełnić czy są to liczbowo średnie czy wagowo średnie masy cząsteczkowe. Oznaczanie mas cząsteczkowych polimerów i ich rozkładu może być przeprowadzone dwiema metodami: metodą, która pozwala na oznaczenie rzeczywistych mas cząsteczkowych (detektor MAALS) lub jest pomiarem względnym mas cząsteczkowych z użyciem kalibracji w oparciu o wzorzec, jakim są frakcje PS o różnych masach cząsteczkowych (detektor RI). Wyniki otrzymane w pracy metodą z zastosowaniem wzorca wskazują, że badane masy cząsteczkowe kooligomeru i jego pochodnych zawierają się w przedziale ok. 600-2500 Da. Zastosowany wzorzec posiadał frakcje o masach cząsteczkowych w przedziale ok. 1 mln do 58 D. Dane otrzymane są zatem danymi wstępnymi, sugerującymi przeprowadzenie dodatkowych analiz z wzorcami PS o innych frakcjach, znacznie zawężonych. Niemniej, otrzymane ciekawe wyniki, są podstawą do kontynuacji tych badań, przy pomocy których możemy jeszcze próbować interpretować inne dane uzyskane w pracy. Wyznaczono stosunek oligomerów EMA do GMA w kooligomerze i podano, że jest to proporcja 1:2,5.

W badaniach analizy termicznej wykazano, że modyfikacja kooligomerów prowadzi w większości przypadków do wyższej odporności termicznej (przy rozważaniach o temperaturze rozkładu).

W tabeli 10 podano współczynniki pęcznienia kooligomerów (zapomniano podać w tytule tabeli, że wody) bez bliższej ich analizy oraz zwyczajowo poprowadzeniu tych badań w takim czasie, aby określić wartości pęcznienia równowagowego. Czym się kierowano przy badaniu pęcznienia po 1 godz.? Warto byłoby przebadać również kooligomery z różną zawartością agaru (nawiązanie do sporządzenia matrycy). W tabeli 11 (tytuł tabeli niepełny) przedstawiono wartości kąta zwilżania tylko dla układu hydrożelowego agar/kooligomer modyfikowany ksylitolem. Z badań właściwości reologicznych dla tej próbki nie odnotowano istotnych zmian spadku modułu stratności G'' w przedziale temp. 5-37 °C. Natomiast moduł sprężystości G' obniżył się 2-krotnie w tym przedziale temperatury. Spadek ten jednak był znacznie mniejszy w przedziale temp. 20-37 °C. Cenne by było także porównanie powyższych danych dla próbki o innej proporcji agar/kooligomer modyfikowany, aby zaproponować odpowiednie ich proporcje w przyszłości, które są istotne.

Wyniki badań właściwości cytotoksycznych przeprowadzonych z użyciem testu MTT wykazały, że jedynie kooligomer niemodyfikowany oraz modyfikowany ksylitolem charakteryzowały się niemal 100%-ą przeżywalnością fibroblastów skóry ludzkiej przez cały czas trwania eksperymentu (48 godz.). Dla pozostałych próbek przeżywalność fibroblastów wynosiła ok. 7-35%. Na podstawie wszystkich do tej pory przeprowadzonych analiz wytypowano do dalszych badań kooligomer modyfikowany ksylitolem. Kolejnym etapem realizacji celu pracy były testy

uwalniania API z matryc [P(EMA)-co-(GMA)-XYL]/Agar przy 2-ch różnych stosunkach modyfikowanego kooligomeru do agaru (Rycina 12, Tabela 13). Ilość uwolnionej bacytracyny BAC (czas badania ok. 50 min) była ok. dwukrotnie wyższa dla wyższej zawartości modyfikowanego kooligomeru (Rycina 12A) oraz w pierwszych 10 min. przyspieszona. Profile uwalniania były podobne dla obu matryc jak i kontroli. W przypadku testu uwalniania zieleni brylantowej BG (Rycina 12B) tylko niewielka ilość tej substancji została uwolniona (gwałtownie ok. 5%), niezależnie od ilości kooligomeru modyfikowanego w matrycy oraz czasu trwania testu. Badanie uwalniania fioletu gencjany GV wykazało podobny trend jak w przypadku bacytracyny. Natomiast w przypadku furazydyny FUR proces jej uwalniania był gwałtowny dla ok. pierwszych 10 min. dla obu matryc jak i kontroli, a następnie bardzo powoli następowało stopniowe uwalnianie w przypadku obu matryc. Stwierdzono poza tym, że większa ilość kooligomeru modyfikowanego w stosunku do agaru jest wymagana w przypadku uwalniania zieleni brylantowej jak i fioletu gencjany. Ponadto stwierdzono, że w przypadku hydrofobowej furazydyny matryca polimerowa oddziaływała jako czynnik hamujący uwalnianie tej API. Porównano także poziom uwalniania API z wartościami minimalnego stężenia hamującego (MIC) i wskazano, że testowane matryce z API nawet przy niskim poziomie uwolnionej API mogą wykazywać efekt farmakologiczny o kontrolowanym przedłużonym działaniu.

W końcowym etapie eksperymentów na podstawie danych zebranych podczas uwalniania API z matrycy w/w ([P(EMA)-co-(GMA)]-XYL/AGAR) i załączonych w Suplemencie publikacji P3 zaproponowano (po przeanalizowaniu danych dla różnych modeli kinetycznych pierwszego i drugiego rzędu), model nieliniowy (uwalniania API) uwalniania drugiego rzędu Korsmeyer-Peppas'a. Jednakże podkreślono, że w zależności od typu matrycy oraz rodzaju API dopasowanie danych do w/w modelu jest różne i mechanizm uwalniania API może być zgodny z prawem Ficka'a lub mieć charakter zbliżony do prawa Fick'a (użyto sformułowania quasi-Fick'a). Przedyskutowano także wartości stałych kinetycznych K_{KP} (obliczonych na podstawie równania 7 w podrozdziale 5.11- str. 30, ujęte w suplemencie publikacji P3, tabela S6). Były one różne w zależności od proporcji hydrożelu polimerowego/agaru i zależały także od typu API. Dane te pozwalały częściowo zinterpretować odmienne inne profile uwalniania API. Dodatkowo na str. 55 podsumowano analizy uwalniania API wg różnych modeli i stwierdzono, że nie można przyjąć jednego modelu uwalniania dla badanych API, gdyż zebrane wyniki eksperymentalne wskazują jego zależność od struktury chemicznej, masy cząsteczkowej hydrożeli polimerowych, proporcji hydrożelu do agaru w matrycy oraz typu API.

PODSUMOWANIE I KOŃCOWE WNIOSKI

Doktorant zrealizował cel pracy w pełni i z wielkim zaangażowaniem. Otrzymał w pierwszym etapie kooligomer z wykorzystaniem monomerów metakrylanowych (metakrylan etylu, metakrylan glicydylu), a następnie zmodyfikował je substancjami o różnej strukturze chemicznej i stopniu hydrofilowości (etanoloamina, L-ornityna, ksylitol), ocenił te materiały pod kątem przydatności w medycynie lub farmacji (badania cytotoksyczności, strefy zahamowania wzrostu bakterii) i wytypował odpowiednio zmodyfikowane kooligomery i przeanalizował możliwość zastosowania otrzymanych kooligomerów jako nośników substancji farmakologicznie aktywnych, przygotował matryce do uwalniania leków w postaci układów z agarem i określił profile uwalniania 4-ch API (bacytracyna, zieleń brylantowa, furazydyna, fiolet gencjany), zaproponował model kinetyczny uwalniania API wraz z cennymi uwagami oraz wyznaczył stałe kinetyczne uwalniania i przedyskutował czynniki na nie wpływające.

Wymienione badania są bardzo obszerne, często bardzo czasochłonne i wymagały nawiązania współpracy z różnymi ośrodkami badawczymi zarówno krajowymi jak i zagranicznymi, co udokumentowano w załączonych publikacjach dotyczących rozprawy.

W R7 na początku Doktorant sformułował główne wnioski (7). Niektóre z tych sformułowań czasami są ukrytym wnioskiem ze względu na strukturę zdania, kolejność słów itp. . Niektóre są niefortunne, jak np. 6, który brzmi : Dodatek **kooligomerudo matrycy hydrożelowej** korzystnie wpływa ...

Po przedstawieniu wniosków jako uwagi końcowe znajdujemy obszerne 3 stronicowe streszczenie, gdzie można trafić także na ciekawe wnioski między wierszami, których nie ujęto wcześniej. Np. na str. 80 są bardzo ciekawe spostrzeżenia dotyczące stref zahamowania wzrostu bakterii w matrycy hydrożelowej, co jest uważam bardzo ważną informacją dla realizacji celu pracy. A zatem czytając w tym rozdziale treść kolejnych akapitów oraz opisów wyników badań w całej pracy Recenzent dostrzega pozostałe istotne wnioski, których tu nie wyszczególniono. Taka konstrukcja tego rozdziału nie umniejsza wartości pracy jako całości, ale zdaniem recenzenta mogłaby być lepiej przemyślana i opracowana.

Niektóre inne przykładowe, końcowe uwagi edytorskie:

- skróty użyte w tekście po raz pierwszy z zasady powinny mieć wersję pełną oraz skrót
- str. 17: Ostatnią substancją..
- Ryciny, schematy podpisane są skrótami nazw, co też nie jest zbyt wygodne W zasadzie te elementy pracy stanowią odrębną informację i uważam że powinna być obok skrótów - ich pełna nazwa (tak jak to jest wymagane w publikacjach)
- widma na Rycinach 2-6 bardzo słabo czytelne
- str 27: W tabeli 2 jest podany jedynie skład a nie ma sposobu przygotowania matrycy, na co powołano się w zdaniu powyżej tabeli
- tabela 4, str. 38: dla jakiej próbki czy układu?- str. 43: niefortunne: „...test MTT wykorzystujący ...”
- str. 44: niefortunnie: „...najszybszym i największym uwalnianiem MB...” pod Ryciną 1
- str. 46: Ostatecznie nie zaobserwowano lub zaobserwowano; nie ma dla których par co..
- str. 47: tabela 13: brak pełnego opisu symboli stosowanych w tabeli (SD)
- str. 49: niefortunne: łagodny efekt zwiększonego wyrzutu
- str. 51: w 2. od dołu: i jakie to mechanizmy?
- str. 53: niefortunne: ...jeżeli uwolnione stężenie...
- str. 54: ..w kontrolowanych matrycach polimerowych.
- uwaga ogólna: mamy do czynienia w pracy z hydrożelem polimerowym w stanie stałym (postać sucha) oraz spęcznionym wodą. Przy wynikach badań powinna być zawsze podana dla porządku informacja dla jakiego stanu przeprowadzono te badania i podać stopień spęcznienia, bo niekoniecznie musi być to wartość wyznaczona jako pęcznienie równowagowe.

Zagadnienia do dyskusji lub uzupełnienia podczas obrony:

- stan wiedzy literaturowej na temat otrzymanych w pracy układów hydrożelowych od strony chemicznej pod względem ich zastosowania w opatrunkach na skórę oraz znaczenie zastosowania w tych syntezach opisanego w pracy wspomaganie promieniowaniem mikrofalowym
- przykładowa propozycja projektu, lub etapów otrzymania opatrunku z opracowanych hydrożeli z wybranym API wraz z propozycją dostarczenia go do matrycy i dalszych koniecznych etapów.
- analiza przyczyn obserwowania odmiennego zachowania kooligomeru i jego pochodnych w badaniach cytotoksyczności i dodatkowe badania, które mogą być pomocne w dalszej interpretacji tych wyników.

WNIOSEK KOŃCOWY

Stwierdzam, że oceniana przeze mnie rozprawa doktorska spełnia warunki określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj) Dz.U z 2024 r. , poz. 1571 ze zmianami. Zwracam się do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o nadanie stopnia doktora.

Helena Janik

