



Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni
im. Jerzego Habera
Polskiej Akademii Nauk



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Kraków, 13 lutego 2025 r.

dr hab. Magdalena Oćwieja prof. IKiFP PAN
Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni
im. Jerzego Habera PAN
email: magdalena.ocwieja@ikifp.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Darii Jaworskiej-Krych

„Dynamiczne hydrożele jako nośniki hormonów i leków przeciwnowotworowych w terapii ginekologicznej”

Praca doktorska została wykonana w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem Pani dr hab. Moniki Goseckiej, prof. CBMM PAN oraz Pana prof. dr hab. inż. Marcina Kozaneckiego z Politechniki Łódzkiej.

Sylwetka naukowa Doktorantki

Pani mgr inż. Daria Jaworska-Krych jest absolwentką Wydziału Chemii Politechniki Łódzkiej. W 2020 roku Pani Jaworska-Krych obroniła pracę magisterską zatytułowaną „Proces hydratacji termoczulych hydrożeli polimerowych o różnej gęstości sieci” i uzyskała tytuł zawodowy magistra nanotechnologii. Niezwłocznie po ukończeniu studiów magisterskich Pani Jaworska-Krych podjęła dalsze kształcenie w Interdyscyplinarnej Szkole Doktorskiej Politechniki Łódzkiej oraz rozpoczęła prace badawcze w projekcie „Hydrożele zbudowane z dynamicznych węzłów sieci o kontrolowanej przepuszczalności i wzmożonej rozpuszczalności leków do potencjalnego leczenia ginekologicznego” (UMO2018/30/E/ST5/00576), który został przyznany Pani dr hab. Monice Goseckiej prof. CBMiM PAN w ramach konkursu Sonata Bis 8.

Obecnie w dorobku naukowym mgr inż. Jaworska-Krych znajdują się cztery prace naukowe, które zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach z listy filadelfijskiej (m.in. *Advanced Functional Materials* oraz *Applied Materials and Interfaces*). Ponadto, Doktorantka jest współautorką jednego, polskiego zgłoszenia patentowego (P.447498). Publikacje naukowe Doktorantki ukazały się w ostatnich trzech latach i bez wątpienia budzą żywe zainteresowanie wśród naukowców o czym świadczy m.in. ich wysoka liczba cytowań (44 według bazy Scopus na dzień 13 lutego 2025 r.).

Pani mgr inż. Jaworska-Krych jest bardzo aktywna naukowo o czym świadczą licznie odbyte przez nią szkolenia, praktyki i staże naukowe, a także aktywność konferencyjna. Wyniki badań uzyskane przez mgr inż. Jaworską-Krych były prezentowane na pięciu konferencjach

międzynarodowych oraz osiemnastu konferencjach krajowych, sama zaś Autorka była nagrodzona za prezentację uzyskanych wyników badań. Warto również podkreślić, że Doktorantka aktywnie działała w Studenckim i Doktoranckim Kole Naukowym „Nano”, Zarządzie Sekcji Młodych Polskiego Towarzystwa Chemicznego, a także Sekcji Młodych Polskiego Stowarzyszenia Chemicznego do Europejskiego Stowarzyszenia Młodych Chemików (EYCN).

Ocena formalna pracy

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Darii Jaworskiej-Krych zatytułowana „Dynamiczne hydrożele jako nośniki hormonów i leków przeciwnowotworowych w terapiach ginekologicznych” liczy 332 strony, które obejmują część pisemną rozprawy (91 stron) oraz zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych (włącznie z materiałami pomocniczymi). Do rozprawy doktorskiej dołączone zostało streszczenie w języku polskim oraz angielskim, oświadczenia wszystkich współautorów każdej publikacji, a także życiorys naukowy Doktorantki.

Stwierdzić należy, że rozprawa spełnia wymogi określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity: Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.), jako że stanowi ją praca pisemna, a w tym i zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych poświęconych metodom preparatyki oraz charakterystyce hydrodynamicznych hydrożeli będących nośnikami substancji biologicznie aktywnych stosowanych w terapiach ginekologicznych.

Autorka rozprawy na stronie dwunastej pracy napisała:

„Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy

[A1] Gosecka M., **Jaworska-Krych D.**, Gosecki M., Wielgus E., Marcinkowska M., Janaszewska A., Klajnert-Maculewicz B., Self-Healable, Injectable Hydrogel with Enhanced Clotrimazole Solubilization as a Potential Therapeutic Platform for Gynecology, *Biomacromolecules*, 2022, 23, 10, 4203-4219.

[A2] **Jaworska-Krych D.**, Gosecka M., Gosecki M., Urbaniak M., Dzitko K., Ciesielska A., Wielgus E., Kadłubowski S., Kozanecki M., Enhanced solubility and bioavailability of clotrimazole in aqueous solutions with hydrophobized hyperbranched polyglycidol for improved antifungal activity, *Applied Materials and Interfaces*, 2024, 16, 15, 18434-18448.

[A3] **Jaworska-Krych D.**, Gosecka M., Maczugowska P., Hałagan K., Szutkowski K., Gosecki M., Urbaniak M., Kozanecki M., Thermosensitive Behavior of Internally Phenyl-Enriched Hyperbranched Polyglycidols in Water – The influence of a Covalent Bond Used for the Hydrophobization, *Macromolecules*, 2024, 57, 19, 9135-9156.

[A4] Gosecka M., **Jaworska-Krych D.**, Gosecki M., Urbaniak M., Wielgus E., Gostynski B., Marcinkowska M., Janaszewska A., Klajnert-Maculewicz B., Construction of dynamic hydrogel inducing effective and selective 5-fluorouracil monotherapy against cervical cancer cells, w przygotowaniu”

Należy jednak zwrócić uwagę, że pozycja numerowana jako [A4] nie jest opublikowanym artykułem naukowym. Na zbiór opublikowanych i powiązanych tematycznie artykułów naukowych składają się zatem trzy prace, które ukazały się prestiżowych

czasopismach: *Biomacromolecules* (IF₂₀₂₂=6,2), *Applied Materials and Interfaces* (IF₂₀₂₃=8,3) oraz *Macromolecules* (IF₂₀₂₃=5,1). Sumaryczny wskaźnik IF publikacji wynosi 19,6. Wszystkie trzy publikacje są wieloautorskie (łącznie 15 współautorów). Rozprawa doktorska zawiera deklaracje autorów publikacji dotyczące wkładu w ich powstanie. W dwóch artykułach Doktorantka jest pierwszym autorem, a w trzeciej drugim, co jednoznacznie wskazuje na Jej dominujący udział w przeprowadzonych badaniach. Z analizy dołączonych oświadczeń jasno wynika, że mgr inż. Jaworska-Krych była odpowiedzialna za przeprowadzenie wszystkich reakcji polimeryzacji prowadzących do otrzymania hiperrozgałęzionego poliglicydołu (HbPGL), reakcji hydrofobizacji HbPGL, enkapsulacji substancji biologicznie aktywnych w struktury HbPGL, przygotowaniu hydrożeli, przeprowadzeniu eksperymentów samonaprawy sieci polimerowych, analizie widm NMR, IR i Ramana otrzymanych makrostruktur organicznych oraz przygotowaniu próbek do wszystkich badań biologicznych.

W odniesieniu do komunikatu Rady Doskonałości Naukowej w sprawie składania rozpraw doktorskich (nr 19/2020 z dnia 9 listopada 2020 r.), który mówi, że „w świetle art. 187 ust. 3 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce dopuszczalne jest, aby rozprawa doktorska, jako praca pisemna, składała się po części z prac opublikowanych, jak i takich, których wyniki jeszcze nie zostały opublikowane”, ocenie należy poddać część literaturową pracy, a także opisy poświęcone nieopublikowanym wynikom badań, które zostały zawarte w rozprawie mgr inż. Jaworskiej-Krych. Ta część pracy została napisana w języku polskim. Jest ona również poprzedzona zestawieniem stosowanych skrótów. W mojej opinii krótka część literaturowa pracy, przygotowana w oparciu o 84 pozycje literaturowe, została napisana w przemyślny i klarowny sposób. Doktorantka przybliżyła najważniejsze słabości obecnie stosowanych terapii ginekologicznych odnosząc się przede wszystkim do zagadnienia niezadowalającej biodostępności stosowanych w terapiach leków, ich ograniczonej rozpuszczalności, a także wymaganiach związanych z preparatyką efektywnych formułacji farmakologicznych. Na podstawie tych danych w sposób przystępny został sformułowany cel badań, a także przedstawiony zakres prac eksperymentalnych.

W tej części rozprawy Doktorantka przedstawiła również opis metod preparatyki polimerów oraz hydrożeli, a także zastosowanych do ich charakterystyki technik eksperymentalnych. W celu określenia masy i struktury HbPGL oraz efektywności jego hydrofobizacji, Doktorantka stosowała chromatografię żelową oraz spektroskopię magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR). Ponadto, Doktorantka określała temperaturę zeszklenia polimerów stosując różnicową kalorymetrię skaningową (DSC). Przeprowadzone zostały również badania reologiczne wytworzonych hydrożeli, zaś w celu określenia interakcji substancji aktywnie biologicznych z hydrofobilizowanym HbPGL badania kinetyczne z zastosowaniem spektrometrii mas (MS), komór dyfuzyjnych Franza oraz spektroskopii osłabionego całkowitego odbicia w podczerwieni (ATR-IR). W celu określenia zależnych od temperatury właściwości otrzymanych polimerów Doktorantka stosowała również spektroskopię w zakresie UVvis, spektroskopię Ramana oraz mikroskopię optyczną. Dodatkowo w pracy opisano metodologię badań biologicznych, które zostały przeprowadzone z użyciem wybranych patogenów oraz komórek eukariotycznych w celu poznania właściwości grzybobójczych i cytotoksycznych enkapsulowanych w hydrofobizowanych HbPGL

substancjach biologicznie aktywnych. W pracy opisano również metodologię badań teoretycznych opartych w głównej mierze na dynamice molekularnej oraz teorii funkcjonału gęstości (DFT). Analizując powyższe należy stwierdzić, że rozprawa doktorska ma charakter interdyscyplinarny.

Omawiana część pracy została napisana poprawnym i jasnym językiem, ale niestety nie jest wolna od błędów i niedociągnięć edytorskich, które z obowiązku pełnionej roli recenzenta pozwalam sobie wymienić. W pracy pojawiają się nieliczne literówki, błędy w numeracji podrozdziałów, niepotrzebne powtórzenia (np. wzoru na stałą przenikania) oraz kilka nadmiernie rozbudowanych zadań o niezrozumiałym znaczeniu. Mam również poważne uwagi do opisu wyników badań, które nie zostały opublikowane w artykułach naukowych. W mojej opinii ta część rozprawy (od strony 82) jest najslabiej zredagowana. Na stronie 82 rozprawy, Autorka napisała, że „przeprowadzone badania zostały opisane w manuskrypcie A4”, ale wspomniany manuskrypt nie został dołączony do rozprawy, dlatego też opis przeprowadzonych badań powinien być bardziej precyzyjny. Moje wątpliwości budzi również prezentacja danych zestawionych w Tabelach 10, 11 i 12. Osobiście nie wiem, co odzwierciedlają stabelaryzowane liczby (Tabela 10 i 11) – czy jest to prezentacja przeżywalności komórek względem kontroli, a może są to stężenia całkowicie hamujące wzrost komórek, a może wartości IC50? Jeśli są to przeżywalności lub stężenia, to w jakich jednostkach występują prezentowane wartości. Czy wartości dodatnie zaprezentowane w Tabeli 12 oznaczają proliferację komórek? Zagadnienia te wymagają dogłębnego wytłumaczenia.

Moją uwagę zwróciła również niekonsekwencja w stosowaniu skrótów bądź brak ich wytłumaczenia i zestawienia w spisie skrótów. Choć Autorka pracy wprowadziła skrót HbPGL już w streszczeniu pracy, to w kolejnych rozdziałach nie jest on konsekwentnie stosowany. Z kolei skrót CLT pojawiający się na wykresach w ogóle nie został wprowadzony i wytłumaczony (podobnie zresztą jak i inne skróty, np. EST, PGT).

Ocena merytoryczna pracy

Autorka rozprawy za cel pracy postawiła sobie opracowanie metodologii wytwarzania nowych, efektywnych hydrożeli na bazie hydrofobizowanych HbPGL z enkapsulowanymi substancjami biologicznie aktywnymi stosowanymi w terapiach ginekologicznych. HbPGL został wybrany do badań ze względu na swoją biokompatybilność, niską lepkość, wysoką hydrofilowość, a także liczne grupy funkcyjne podatne na modyfikacje w celu otrzymania struktur typu jednocząsteczkowych miceli o kontrolowanym stopniu hydrofobowości. Substancjami biologicznie aktywnymi wyselekcjonowanymi do badań były: słabo rozpuszczalny w wodzie klotrimazol o działaniu przeciwgrzybicznym oraz progesteron i estrogen stosowane m.in. w terapiach hormonalnych. Ponadto, uwagę skupiono na 5-fluorouracylu, który jest dobrze znanym cytostatykiem.

Jednym z pośrednich celów pracy Doktorantki oprócz syntezy, hydrofobizacji HbPGL i efektywnej enkapsulacji leków, było również określenie wpływu stopnia hydrofobizacji rdzenia HbPGL z grupami fenylowymi włączonymi poprzez wiązania estrowe lub uretanowe

na właściwości reologiczne hydrożeli skonstruowanych z poli(akrylamid-ran-kwasem-2-arylamidoborowym), takie jak wstrzykiwalność, zachowanie przepływu i właściwości samonaprawcze. Kolejnym celem badań było określenie właściwości biologicznych wytworzonych hydrożeli oraz komponentów użytych do ich syntezy, a także określenie profilów uwalniania substancji biologicznie aktywnych z hydrofobizowanych HbPGL oraz wytworzonych hydrożeli.

Analiza zawartych w rozprawie doktorskiej danych pozwala jednoznacznie stwierdzić, że Doktorantce udało się opracować metodologię syntezy HbPGL zawierających ugrupowania fenylouretanowe, bezoilowe i bifenylouretanowe. Zgodnie z zakładaną hipotezą badawczą wykazano solubilizację klotrimazolu w jednocząsteczkowych micelach na bazie HbPGL, a ponadto udowodniono, że wzrasta ona wraz ze stopniem hydrofobizacji rdzenia polimeru.

W wyniku szeregu przeprowadzonych prac eksperymentalnych, Pani mgr inż. Jaworskiej-Krych udało się opracować metodę preparatyki dynamicznych sieci hydrożelowych opartych na wiązaniach estrowych między grupami 1,2-diolowymi w HbPGL oraz kopolimerze akrylamidowym z kwasem borowym. Doktorantka wykazała również istotny wpływ hydrofobizacji HbPGL na właściwości reologiczne wytworzonych hydrożeli. Układy hydrożelowe zawierające hydrofobizowany HbPGL wykazywały znacznie wyższą stabilność termiczną niż te oparte na niemodyfikowanym HbPGL. Obserwowane zmiany właściwości reologicznych wytworzonych hydrożeli Doktorantka przypisała istnieniu hydrofobowych asocjatów między grupami fenyłowymi, które oprócz estrów boronowych odgrywały rolę dodatkowych wiązań poprzecznych w sieci. Ponadto, Doktorantka wykazała, że udział oddziaływań hydrofobowych w sieci prowadził do redukcji m.in. zdolności samonaprawy żelu, a tym samym dowiodła, że w celu uzyskania hydrożelu o pożądanych właściwościach reologicznych i zadaniem stężeniu klotrimazolu należy ściśle kontrolować stopień hydrofobizacji HbPGL. Ogólnie, hydrofobizacja HbPGL poprawiała enkapsulację klotrimazolu, ale ograniczała samonaprawę sieci hydrożelowej.

Stosując FTIR oraz DCS Doktorantka wykazała, że formułacje z bifenylowymi pochodnymi HbPGL posiadały homogenicznie rozproszony klotrimazol, wysoką stabilność oraz korzystne właściwości reologiczne. W przypadku pochodnych HbPGL na bazie fenyłu, niewielka frakcja leku była molekularnie rozproszona, a większość jego ilości znajdowała się w formie krystalicznej.

We współpracy z badaczami z Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego Doktorantka przeprowadziła badania aktywności biologicznej hydrofobizowanych HbPGL oraz wytworzonych formułacji. Uzyskane dane pozwoliły wnioskować, że modyfikowane HbPGL nie są cytotoksyczne wobec badanych komórek śródbłónka mikronaczyniowego skóry (HMEC-1) oraz nowotworowych komórek śródbłónka raka szyjki macicy (HeLa). Z kolei testy przeciugrzybiczne wykazały zwiększoną aktywność wodnej formułacji bifenyl-HbPGL przeciwko gatunkom *Candida albicans* i *Candida glabrata*, ale także przedłużoną aktywność do 7 dni aktywności przy pojedynczej dawce formułacji czego nie zaobserwowano w przypadku handlowo dostępnego preparatu klotrimazolu.

Doktorantka udowodniła, że otrzymane przez nią hydrofobizowane HbPGL świetnie nadają się również do solubilizacji 5-fluorouracylu, progesteronu i estrogeny. Wprowadzenie

hormonów do struktury HbPGL w badanym stosunku molowym wpłynęło niekorzystnie na możliwość samonaprawy sieci hydrożelu, natomiast doprowadziło do wytworzenia cieczy o zwiększonej lepkości. Wstępne wyniki badań Doktorantki pokazały również, że dodatek klotrimazolu do wodnych roztworów hormonów zwiększył ich przenikalność przez membranę.

W czasie publicznej obrony pracy doktorskiej chciałabym prosić Doktorantkę o wyjaśnienie następujących zagadnień:

1. Średnia wagowo masa cząsteczkowa HbPGL opisana w pracy [A1] wynosiła 7 800 (nie podano jednostki), zaś w pracach [A2] i [A3] opisano wyniki badań otrzymane dla HbPGL o masie cząsteczkowej 12 000 g/mol. Dlaczego zastosowano dwa HbPGL o różnych masach? Czy różnice w masach cząsteczkowych HbPGL istotnie wpływały na proces hydrofobizacji? Jak różnice w masach cząsteczkowych HbPGL wpływały na efektywność enkapsulacji klotrimazolu? Uważam, że Autorka rozprawy powinna również uściślić, który z otrzymanych HbPGL został użyty do enkapsulacji 5-fluorouracylu oraz badanych hormonów bowiem nie jest możliwe określenie mas polimerów w oparciu o oznaczenia przedstawione w Tabeli 9 (strona 83).
2. Czy dowiedziono eksperymentalnie, że enkapsulacja klotrimazolu oraz pozostałych aktywnych biologicznie substancji jest niemożliwa w przypadku niemodyfikowanego HbPGL?
3. W artykułach oraz opracowaniu podano rozpuszczalność substancji biologicznie aktywnych. Z punktu widzenia terapii ginekologicznych istotne jest czy są to wartości odnotowane dla temperatury 25°C czy 37°C. Proszę o komentarz.
4. Struktur chemiczne oraz masy cząsteczkowe enkapsulowanych substancji biologicznie aktywnych znacząco różnią się od siebie. Dla przykładu, masa cząsteczkowa 5-fluorouracylu wynosi około 130 g/mol, zaś progesteronu około 314 g/mol. Czy Doktorantka zaobserwowała wpływ różnic strukturalnych substancji biologicznie aktywnych na efektywność ich enkapsulacji w hydrofobizowanych HbPGL?
5. W procesie enkapsulacji substancji biologicznie aktywnych zastosowano metanol. Czym podyktowany był wybór tego toksycznego rozpuszczalnika? Czy istnieje możliwość zastąpienia metanolu innym bardziej przyjaznym dla środowiska rozpuszczalnikiem organicznym?
6. Zgodnie z opisem podanym w pracy [A1] eksperymenty uwalniania klotrimazolu przeprowadzono dla dwóch próbek oznaczonych HbPGL_BE37 i HbPGL_PC31. Dla obu tych próbek odnotowano różną wydajność enkapsulacji klotrimazolu. Czy w związku z tym zastosowano różne stężenia masowe HbPGL_BE37 i HbPGL_PC31, aby zachować stałe stężenie masowe klotrimazolu w objętości 9 ml? Dlaczego eksperymenty uwalniania klotrimazolu przeprowadzono dla pH 5,6? Jak wspomniano w pracy, w środowisku pochwy panuje pH na poziomie 3,5-4,0, a zatem spodziewałabym się przeprowadzenia eksperymentów w środowisku silniej kwasowym niż zastosowane. W pracy [A1] nie podano danych dotyczących temperatury w jakiej przeprowadzono badania uwalniania leku.

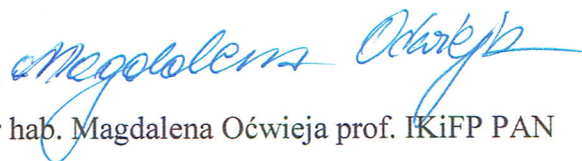
7. Badania cytotoksyczności HbPGL i jego hydrofobizowanych pochodnych wobec dwóch linii komórkowych HMEC-1 oraz i HeLa przeprowadzono po 48 godzinach narażenia komórek na polimery (praca [A1]). Eksperymenty przeprowadzono w oparciu o test MTT dla zakresu stężeń polimerów od 0 do 100 μM . Analizując jednak wydajność enkapsulacji klotrimazolu w jednocząsteczkowych micelach HbPGL przedstawioną w Tabeli 3 [A1], mam wrażenie, że badany w testach cytotoksyczności zakres stężeń jest zbyt wąski. Będę wdzięczna za przedyskutowanie tej kwestii.
8. Mając na uwadze, profile uwalniania klotrimazolu z syntezowanych polimerów (Rysunek 2, [A1]) wydaje się, że testy cytotoksyczności powinny być wykonane dla dłuższych czasów (np. po 72 godzinnym traktowaniu komórek).
9. W oparciu o widma zarejestrowane za pomocą ATR-IR przeprowadzono badania oddziaływania klotrimazolu z HbPGL. W artykule [A2] zabrakło mi jednak danych dotyczących przygotowania próbek do pomiarów spektroskopowych. Jakie były stężenia klotrimazolu w roztworach metanolu? Czy handlowo dostępną globulkę również dyspergowano w metanolu? Proszę wytłumaczyć, dlaczego przyjęto, że pozostałe składniki komercyjnie dostępnej globulki (np. laktoza, kwas adypinowy, stearynian magnezu) nie wpłyną na analizę widm oraz nie zafałszują określenia krystaliczności leku w badanych formulacjach.
10. W pracy [A2] na podstawie analizy widm otrzymanych za pomocą ATR-IR stwierdzono, że pod dodaniu wody cząsteczki klotrimazolu pozostają związane z nośnikiem oznaczonym jako BPh40. Wydaje się jednak, że nie jest to pozytywna właściwość w odniesieniu do zastosowań aplikacyjnych. Czy przeprowadzono zależne od czasu testy uwalniania leku z tego typu polimerów/ próbek? Czy wyniki uzyskane za pomocą ATR-IR potwierdzono inną techniką eksperymentalną? Wydaje się to zasadne w odniesieniu do danych zaprezentowanych na rysunku 9 [A2] bowiem nie jest jasne dlaczego zaobserwowano wyższy transfer przeszłuzówkowy klotrimazolu przez pochwę królika niż przez membranę Strat-M (dla próbki BPh40_CLT2a).
11. Opisane w pracy [A2] badania aktywności grzybobójczej przeprowadzono dla klotrimazolu w stężeniach 480 μg i 1400 μg . Czym były podyktowany wybór tych wartości? Według moich obliczeń odpowiadały one masie tabletki Clotidal Max 1,92 mg i 5,6 mg, stąd moje żywe zainteresowanie wzbudziły całkowite masy wytworzonych formulacji użyte w testach. Czy odnotowana po 7 dniach eksperymentów aktywność grzybobójcza próbek BPh40_CLT_2_480 może wynikać z grzybobójczej aktywności PGL modyfikowanego grupami 4-bifenyłowymi?
12. Jak wspomniałam wcześniej wyniki badań aktywności biologicznej enkapsulowanego 5-fluorouracylu powinny zostać dokładnie omówione. Na ich podstawie, Autorka na 86 stronie rozprawy wysunęła stwierdzenie: „sam 5-fluorouracyl nie wykazuje najlepszych właściwości przeciwnowotworowych”. Wysunięcie takiego wniosku jedynie na podstawie wyników zmian aktywności mitochondrialnej komórek (wyniki tylko z testu MTT) wydaje się być zbyt pochopne szczególnie, że 5-fluorouracyl jest szeroko stosowany w terapii nowotworów m.in. przewodu pokarmowego czy piersi (o czym Autorka nawet napisała w rozprawie).

13. W rozprawie doktorskiej bezsprzecznie udowodniono, że kontrolowana hydrofobizacja HbPGL umożliwiła solubilizację wybranych substancji biologicznie aktywnych. A co z poprawą biodostępności tych substancji? Czy w obliczu danych uwalniania leków z hydrożeli (Wykres 38, strona 90) można stwierdzić, że biodostępność tych leków ulegnie poprawie?

Ocena końcowa

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Darii Jaworskiej-Krych, pt. „*Dynamiczne hydrożele jako nośniki hormonów i leków przeciwnowotworowych w terapii ginekologicznej*” wnosi szereg istotnych elementów nowości naukowej. Doktorantka wykazała, że potrafi efektywnie prowadzić prace laboratoryjne w zakresie syntezy materiałów polimerowych oraz hydrożeli z enkapsulowanymi substancjami biologicznie aktywnymi. Rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego o ogromnym znaczeniu praktycznym i wskazuje, że mgr inż. Daria Jaworska-Krych posiada wiedzę i cenne umiejętności praktyczne z zakresu chemii organicznej, chemii polimerów, układów koloidalnych, a także metod ich charakterystyki z zastosowaniem wielu technik eksperymentalnych. Ponadto, ze względu na interdyscyplinarny charakter pracy można stwierdzić, że w poszukiwaniu rozwiązania problemu naukowego Doktorantka potrafi pozyskiwać do współpracy partnerów działających w innych dyscyplinach naukowych. W moim odczuciu, podstawione cele badawcze zostały zrealizowane. Chciałbym zwrócić również uwagę, że Pani mgr inż. Jaworska-Krych wykazała się aktywnością w rozpowszechnianiu swoich wyników badań zarówno na forum krajowym jak i międzynarodowym.

Uważam, że recenzowana praca spełnia kryteria stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.) i wnioskuję o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania i do publicznej dyskusji nad rozprawą.



dr hab. Magdalena Oćwieja prof. IKiFP PAN