

dr hab. Joanna Lewandowska-Łańcucka, prof. UJ
Zespół Nanotechnologii Polimerów i Biomateriałów
e-mail: joanna.l.lewandowska@uj.edu.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Kraków, 24 lutego 2025r

Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr inż. Darii Jaworskiej-Krych pt.: „Dynamiczne hydrożele jako
nośniki hormonów i leków przeciwnowotworowych w terapii
ginekologicznej”

Wydział Chemii

Recenzja została opracowana na podstawie decyzji
Rady Naukowej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych
Polskiej Akademii Nauk (CBMiM PAN) w Łodzi z dnia 9 grudnia 2024 r.

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Darii Jaworskiej-Krych została przygotowana pod kierunkiem Pani Dr hab. Moniki Goseckiej, prof. CBMiM PAN oraz Pana Prof. dr hab. inż. Marcina Kozaneckiego z Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej.

Praca obejmuje badania, których celem było otrzymanie a także charakterystyka fizykochemiczna i biologiczna *in vitro* materiałów hydrożelowych opartych na serii hydrofobizowanych hiperrozgałęzionych poliglicydoli związanych tzw. dynamicznymi węzłami sieci. Autorka skoncentrowała się na wykazaniu/potwierdzeniu właściwości uzyskanych układów mając na uwadze ich potencjalne biomedyczne zastosowania jako nośników w dopochwowych terapiach ginekologicznych o różnym podłożu zapewniających m.in. efektywną enkapsulację leków trudno rozpuszczalnych w wodzie, wysoką biodostępność i kontrolowane uwalnianie.

Podjęta w niniejszej rozprawie doktorskiej tematyka badawcza jest niezwykle istotna zarówno z naukowego jak i społecznego punktu widzenia odpowiada bowiem na problemy ginekologiczne, z którymi mierzą się kobiety na całym świecie. Najczęściej stosowane terapie dopochwowe mimo swojej przewagi nad innymi drogami podania są wciąż dalekie od doskonałych. Zaproponowana w pracy strategia polegająca na starannym zaprojektowaniu hydrożelowego nośnika dla substancji czynnych o wysokiej hydrofobowości stosowanych w tego typu terapiach wydaje się być niezwykle obiecującym podejściem. Tym samym Doktorantka podjęła się bardzo ambitnego zadania odpowiadając na zapotrzebowanie biomedyczne i co do zasady bardzo złożone i trudne w realizacji spełnienie szeregu wymogów stawianym wobec takich materiałów. Warto podkreślić, iż podjęta w pracy tematyka wymagała interdyscyplinarnego podejścia, które obok uważnie zaplanowanej struktury molekularnej skorelowanej z właściwościami fizykochemicznymi uwzględni

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Chemii

również zbadanie i zrozumienie interakcji w kontakcie z żywym organizmem. Doktorantka postanowiła wyjść naprzeciw takiemu kompleksowemu ujęciu.

Rozprawa Pani mgr inż. Darii Jaworskiej-Krych została przygotowana w oparciu o cztery oryginalne publikacje naukowe, z czego trzy artykuły zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach z Listy Filadelfijskiej, a jedna z prac jest na etapie przygotowania. Łączny współczynnik wpływu prac, które ukazały się w latach 2022-2024 wynosi, $IF=19,1$. W dwóch pracach Doktorantka jest pierwszą autorką w pozostałych dwóch drugą. Prace są wieloautorskie, co jest w pełni zrozumiałe biorąc pod uwagę ich interdyscyplinarny charakter. Z oświadczeń współautorów publikacji stanowiących załącznik do rozprawy jasno wynika, iż wkład Doktorantki w powstawanie każdej z nich był znaczący.

Rozprawę rozpoczynają abstrakty napisane odpowiednio w języku polskim i angielskim zredagowane w jasny i przejrzysty sposób i dające znakomity pogląd na temat podjętej tematyki badawczej. Następnie Autorka zawarła wykazy stosowanych skrótów a także publikacji naukowych wchodzących w skład cyklu. Na kolejne rozdziały składają się przegląd literaturowy, cel i zakres prac, metodyka i obszerny rozdział 8 prezentujący wyniki własne.

W ramach przeglądu literaturowego Doktorantka przybliżyła problematykę chorób ginekologicznych w tym m.in. infekcje grzybiczne, nowotwory szyjki macicy, zaburzenia hormonalne. Co ważne, obok zaprezentowania istoty problemu, Autorka sięgnęła również po aktualne statystyki i dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), co uważam za bardzo wartościowe i dobitnie obrazujące istotność i zasadność podjętej tematyki badawczej. Szczególną uwagę Recenzentki zwróciły syntetyczne rozważania przedstawione w podrozdziale 5.3 (*Leczenie chorób ginekologicznych*), w których Doktorantka zwraca uwagę na zalety terapii dopochwowych (m.in. zwiększona biodostępność względem podania doustnego, duża powierzchnia kontaktu, możliwość miejscowego dostarczenia wysokich dawek leku przy ograniczeniu ogólnoustrojowych skutków ubocznych) wskazując jednocześnie na ich ograniczenia związane ze środowiskiem pochwy i mechanizmami samooczyszczania prowadzącymi do wycieku zaaplikowanej formacji i utraty kontroli nad stężeniem. W rezultacie efektywność leczenia zostaje istotnie ograniczona a konieczność zwielenokrotnienia aplikacji, przyjmowania wysokich dawek substancji czynnych może doprowadzać do poważnych niepożądanych skutków ubocznych (podrażnienia, nawroty infekcji, lekooporność). Autorka dochodzi w ten sposób do istoty podjętego problemu wskazując jako szczególnie naglące potrzeby i zarazem wyzwania badawcze: zwiększenie czasu retencji leku w miejscu objętym chorobą, uzyskanie kontroli nad jego uwalnianiem i poprawę biodostępności. Następnie Doktorantka przechodzi do omówienia hydrożeli jako systemów, które z uwagi na ich właściwości fizykochemiczne, wydają się być znakomitymi kandydatami do opracowania formacji do

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl



terapii dopochwowych. W tym aspekcie Autorka zwraca szczególną uwagę na konieczność projektowania hydrofilowych systemów hydrożelowych z domenami hydrofobowymi, by umożliwić w ten sposób dostarczanie stosowanych w leczeniu ginekologicznym leków o charakterze hydrofobowym. W kolejnym podrozdziale w bardzo jasny i klarowny sposób zostały omówione budowa i właściwości hiperrozgałęzionego poliglicydolu (HbPGL) jako materiału do otrzymywania hydrofobizowanych hydrożeli polimerowych o pożądanych właściwościach. Doktorantka dokonała przeglądu literaturowego m.in. pod kątem możliwości hydrofobizacji polimeru z wykorzystaniem wewnętrznych grup monohydroksylowych przy zachowaniu dostępności obecnych w jednostkach terminalnych grup 1,2-diolowych zapewniających rozpuszczalność makrocząsteczki w wodzie. Lektura tej części pracy pozwala jednoznacznie stwierdzić, iż Doktorantka doskonale orientuje się w podjętej tematyce badawczej.

W rozdziale zatytułowanym Metodyka (rozdział 7) Doktorantka zaprezentowała spisy stosowanych odczynników, opisy wykorzystanych protokołów/procedur a także wykorzystane techniki badawcze. Następny rozdział został poświęcony opisowi badań własnych. Doktorantka wyróżniła cztery główne podrozdziały, w których zaprezentowała kolejno wyniki badań opublikowanych w pracach składających się na cykl.

Hydrofobizowane hydrożele jako potencjalne nośniki leków trudno rozpuszczalnych w wodzie na przykładzie leku modelowego – klotrimazolu (A1)

Głównym celem tej części było otrzymanie hydrofobizowanych hydrożeli na bazie hiperrozgałęzionego poliglicydolu o różnym stopniu hydrofobizacji rdzenia, usieciowanego kwasem borowym wbudowanym w strukturę kopolimeru poli(akrylamid-ran-kwas-2-akrylamidoborowego). Doktorantka rozpoczęła swoje działania od syntezy hiperrozgałęzionego poliglicydolu a następnie, stosując różne ilości chlorku benzoilowego lub izocyjanianu fenylu, otrzymano bibliotekę związków o różnym stopniu modyfikacji grupami fenylowymi wprowadzonymi za pomocą wiązań estrowych (9 pochodnych) i uretanowych (5 związków). Charakterystyka uzyskanych pochodnych obejmowała wyznaczenie m.in.: (i) udziału molowego zhydrofobizowanych jednostek w polimerze (ii) liczby grup hydrofobowych przypadających na jedną makrocząsteczkę (iii) rozpuszczalności w wodzie w temperaturze pokojowej (iv) temperatury zeszklenia. Pomimo dużej liczby uzyskanych pochodnych i ich szeroko zakrojonej charakterystyki Autorce udało się w sposób czytelny przedstawić uzyskane dane zestawiając je w tabelach 1 i 2. Jest to bardzo cenne ujęcie istotnie ułatwiające śledzenie dalszych rozważań dotyczących zaobserwowanych prawidłowości pomiędzy budową makrocząsteczek a ich właściwościami. Kolejno Doktorantka przeprowadziła próbę enkapsulacji w struktury otrzymanych HbPGL klotrimazolu – leku o właściwościach przeciwgrzybiczych i dowiedzionym działaniu przeciwnowotworowym

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl



wykazującego bardzo niską rozpuszczalność w wodzie i ograniczoną biodostępność. Dowiedziono, iż proces hydrofobizacji jest niezbędny w celu przeprowadzenia efektywnej enkapsulacji. Ponadto wykazano, że makrocząsteczki poliglicydolu hydrofobizowane grupami fenyłowymi wprowadzonymi poprzez wiązania uretanowe wykazują większe powinowactwo do cząsteczek klotrimazolu niż pochodne estrowe. Wynik ten znalazł również potwierdzenie w eksperymencie uwalniania leku z wybranych struktur polimerowych. Zaobserwowano również, że dla polimerów o stopniu modyfikacji grup monohydroksylowych powyżej 30% enkapsulacja leku była dużo efektywniejsza. Wstępne badania biologiczne *in vitro* wykonane wobec komórek prawidłowych (linia ludzkich komórek śródbłónka mikronaczyniowego skóry, HMEC) oraz nowotworowych (linia ludzkich komórek śródbłónka raka szyjki macicy, HeLa) nie wykazały efektu cytotoksycznego dla żadnej z testowanych pochodnych nawet przy stężeniach 100uM. W następnym etapie Doktorantka otrzymała hydrofobizowane hydrożele o dynamicznych węzłach sieci wytworzone z rozpuszczalnych w wodzie HbPGL o różnych stopniach hydrofobizacji i kopolimeru akrylamidowego. Układy te zostały poddane systematycznej charakterystyce reologicznej, która pozwoliła na wyciągnięcie istotnych wniosków dotyczących m.in. mieszanych mechanizmów sieciowania a także wykazanie ich stabilności w szerokim zakresie temperatur. Otrzymane hydrożele zostały również przetestowane pod kątem zdolności do samonaprawy a także możliwości ich zaaplikowania poprzez wstrzyknięcia przy użyciu strzykawki. Zdaniem Recenzentki za niezwykle wartościowe należy uznać wyłonienie optymalnego składu hydrożelu (na bazie pochodnej uretanowej o akronimie HbPGL_PC31) do dopochwowej terapii ginekologicznej. Wyselekcjonowany w oparciu o przeprowadzone badania system pozwalał na aplikację poprzez wstrzyknięcie oraz wykazywał zdolność do samonaprawy. Pragnę również zwrócić uwagę i docenić bardzo obrazowy schemat (rysunek 12) podsumowujący wpływ hydrofobizacji na właściwości otrzymanych makrocząsteczek i hydrożeli z nich wytworzonych.

Wodne formułacje na bazie hydrofobizowanego hiperrozgałęzionego poliglicydolu i klotrimazolu o działaniu przeciwwgrzybicznym (A2)

W tej części pracy Doktorantka skoncentrowała się na uzyskaniu i charakterystyce stabilnych wodnych formułacji na bazie hydrofobizowanego HbPGE jako potencjalnych nośników leków trudno rozpuszczalnych w wodzie do podawania dopochwowego. Istotną przewagą takiego podejścia jest wykorzystanie zjawiska samoorganizacji odpowiednio zaprojektowanych polimerów i brak konieczności stosowania dodatkowych czynników sieciujących, przy jednoczesnym zwiększeniu rozpuszczalności klotrimazolu. W tym celu zsyntezowano trzy pochodne amfifilowe polimerów o wysokim stopniu podstawienia grup monohydroksylowych w tym: pochodną estrową (stopień podstawienia 57%) oraz dwie pochodne uretanowe: fenyłową (o stopniu podstawienia 66% - PC66 i bifenyłową (40% - BPh40). Otrzymano

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl



serię formułacji o różnym stosunku molowym klotrimazolu do wysoce hydrofobizowanych polimerów i poddano je szczegółowym badaniom reologicznym. Zaobserwowano m.in. wzrost lepkości dla układów z enkapsulowanym lekiem przy czym efekt ten był najbardziej widoczny dla bifenylowej pochodnej HbPGL. W zależności od składu formułacje wykazywały granicę plastyczności lub dużą lepkość w temperaturze 37°C, co przekłada się na zapewnienie dłuższej retencji leku w pochwie i zahamowanie niekontrolowanych wycieków typowych dla stosowanych obecnie form dopochwowych leków przeciwgrzybiczych. Chcąc zgłębić wiedzę w zakresie oddziaływań lek-polimer wykorzystano spektroskopię absorpcyjną w podczerwieni (FTIR) i dokonano wnikliwej analizy widmowej. Doktorantka wykazała, iż tylko w układach z bifenylową pochodną klotrimazol występuje w postaci zdyspergowanej molekularnie a nie krystalicznej, co wiąże się ze zwiększeniem biodostępności substancji aktywnej. Wyniki badań przy użyciu skaningowej kalorymetrii różnicowej potwierdziły te odmienne zachowania klotrimazolu w zależności od budowy polimeru. Za niewątpliwy sukces tej części badań uważam otrzymanie systemów z zastosowaniem pochodnych bifenylowych, w których obecność większych grup hydrofobowych okazała się kluczowa do zachowania korzystnej postaci leku i zwiększenia jego rozpuszczalności o 127 000 razy. Również w tym podrozdziale Doktorantka zadbała o liczne zestawienia tabelaryczne, które znakomicie uzupełniają dojrzałą dyskusję otrzymanych danych. Uzyskane systemy zostały także poddane badaniom aktywności przeciwgrzybiczej z wykorzystaniem dwóch szczepów odpowiedzialnych za najczęstsze infekcje grzybicze (*Candida albicans* oraz *Candida glabrata*). Za szczególnie ciekawe i wartościowe w aspekcie planowanych aplikacji ginekologicznych uważam przeprowadzone eksperymenty przenikalności leku z opracowanych formułacji w tym zwłaszcza z wykorzystaniem modelu *ex vivo* przy użyciu tkanki króliczej wagi a także odniesienie się do komercyjnie dostępnych preparatów zawierających klotrimazol.

Właściwości termowrażliwe hydrofobizowanego hiperrozgałęzionego poliglicydolu (A3)

Kolejny podrozdział przedstawia omówienie systematycznych badań dotyczących termowrażliwości hiperrozgałęzionych poliglicydoli o różnym stopniu hydrofobizacji grupami fenyłowymi wprowadzonymi poprzez wiązania estrowe lub uretanowe. Tutaj ponownie na podkreślenie zasługuje imponująca liczba testowanych pochodnych – łącznie 14 związków! Przeprowadzono kolejno (i) testy turbidymetryczne przy użyciu spektroskopii UV-Vis (ii) analizę przy użyciu spektroskopii ramanowskiej a także (iii) obliczenia i symulację komputerowe. Doktorantka sięgnęła po różne narzędzia i programy obliczeniowe, w tym metodę teorii gęstości funkcjonału, DFT (do analizy wyodrębnionych elementów polimerów), symulacje komputerowe metodą dynamiki molekularnej LAMMPS (zbadanie oddziaływań w całej cząsteczce) a także symulacje metodą dynamiki

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

molekularnej z wykorzystaniem programu YASARA, który umożliwił zbadanie procesu agregacji makrocząsteczek w środowisku wodnym. Rozdział ten dowodzi wszechstronności Doktorantki, która bardzo swobodnie porusza się również w zagadnieniach dotyczących symulacji komputerowych. Zaprezentowane podejście łączące w sobie wykorzystanie metod obliczeniowych i eksperymentalnych pozwoliło na wnikliwą i rzetelną analizę mechanizmów stojących za termowrażliwością opracowanych hydrofobizowanych pochodnych hiperrozgałęzionych poliglicydoli.

Amfifilowy hiperrozgałęziony poliglicydol w terapii przeciwnowotworowej i zwiększenie rozpuszczalności hormonów (A4 manuskrypt w przygotowaniu)

Ostatnia część badań własnych dotyczy możliwości wykorzystania hydrofobizowanych pochodnych poliglicydolu jako nośników w terapiach przeciwnowotworowych i hormonalnych. Wybranymi substancjami aktywnymi były odpowiednio 5-fluorouracyl (5-FU), progesteron i estrogen. Podjęto próbę otrzymania zarówno formułacji w postaci wodnych zawiesin polimerowych z enkapsulowanymi lekami jak również układów hydrożelowych. Otrzymane systemy z 5-FU zostały zbadane pod kątem cytotoksyczności *in vitro* względem dwóch linii komórkowych (HMEC i HeLa). Zaobserwowano bardzo ciekawy efekt związany z selektywnym działaniem leku względem komórek nowotworowych przy niskiej odpowiedzi komórek prawidłowych dla formułacji hydrożelowych z zamkniętym lekiem (otrzymanych z pochodnej fenylouretanowej oraz bifenylouretanowej). Zdaniem Recenzentki jest to niezwykle ważne zagadnienie wymagające jednak pogłębionych badań biologicznych i wyjaśnienia mechanizmów stojących za tym zjawiskiem. Doktorantka uzyskała również interesujące wyniki dla układów z wybranymi hormonami, wykazując m.in. znaczące różnice w oddziaływaniach hormon-polimer względem testowanego wcześniej klotrimazolu i istotnie wpływające zarówno na postać otrzymanych formułacji jak i zdolność progesteronu/estrogenu do przenikania przez membranę.

W kolejnym rozdziale rozprawy Doktorantka w sposób syntetyczny podsumowuje uzyskane wyniki, wymienia najważniejsze według niej osiągnięcia pracy odnosząc się do całości przeprowadzonych badań. Ta część rozprawy zakończona jest spisem cytowanej literatury, na który składa się 84 pozycji aktualnych i zgodnych z tematyką pracy. Autorka załączyła również opis swoich osiągnięć naukowych. Dalsza część pracy zawiera kopię artykułów naukowych składających się na cykl publikacyjny wraz z materiałami uzupełniającymi i oświadczeniami współautorów publikacji.

Rozprawę oceniam bardzo wysoko i nie mam wątpliwości, co do jej wysokiej wartości merytorycznej. Niemniej z obowiązku Recenzentki chciałabym zwrócić uwagę na pewne aspekty pracy, które w mojej ocenie wymagają sprostowania/wyjaśnienia. Pragnę podkreślić, iż przedstawione

Wydział Chemii

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl

poniżej uwagi nie mają charakteru krytyki i należy je traktować wyłącznie jako zaproszenie do dyskusji naukowej.



UNIWERSYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

1. W spisie literatury dla niektórych pozycji nie podano pełnych danych bibliograficznych (patrz pozycje 13, 51, 52).
2. Na rysunku 17 przedstawiającym widma absorpcyjne w zakresie podczerwieni klotrimazolu w komercyjnie dostępnej tabletkie oraz w formie krystalicznej zabrakło mi czytelnie oznaczonych pasm, do których Autorka odnosi się w tekście.
3. Część prezentowanych rysunków zostało zaczerpniętych bezpośrednio z publikacji składających się na cykl i oczywiście w pracach tych znajdują się pełne opisy stosowanych oznaczeń. Niemniej w rozprawie w podpisach do rysunków warto byłoby zamieścić wyjaśnienia symboli pojawiających się w szczególności na wykresach (np. oznaczenia do analiz statystycznych, przyjęte współczynniki istotności).
4. W podrozdziale 5.4 Autorka w bardzo hasłowy sposób odnosi się do możliwości wykorzystania obecności grup 1,2-diolowych w jednostkach terminalnych HbPGL do wytworzenie dynamicznych węzłów sieci poprzez reakcję z kwasem borowym (ugrupowaniami kwasu borowego). W ramach dyskusji na obronie doktorskiej bardzo proszę o rozwinięcie tego wątku, w tym w szczególności odniesienie się do zasadności wyboru takiej pochodnej kwasu borowego. Jakie inne cząsteczki mogłyby być potencjalnie wykorzystane w tym zakresie? Proszę o komentarz.
5. W protokole dotyczącym oddziaływania w układzie polimer-lek (7.2.3) zabrakło informacji w jakich punktach czasowych i w jakiej temperaturze prowadzony był eksperyment uwalniania klotrimazolu ze struktury polimeru.
6. Zastanawia mnie dlaczego biorąc pod uwagę planowane zastosowania opracowanej formulacji w eksperymencie przenikania leku uwolnionego z matrycy polimerowej zdecydowano się na użycie membrany imitującej ludzką skórę?
7. Czy podejmowano próby wykonania eksperymentu degradacji hydrożeli z zamkniętym lekiem w warunkach symulujących płyn waginalny?
8. Wyniki testu cytotoksyczności przedstawione w Tabeli 10/11 są mało czytelne. Brakuje informacji czemu odpowiadają wartości liczbowe przedstawione w kolumnach 4-7. Warto byłoby przedstawić uzyskane dane w formie wykresów słupkowych. Nie jest również jasne dlaczego nie zaobserwowano efektu cytotoksycznego dla czystego leku? Czy testowane stężenie 5-Fu było poniżej progu terapeutycznego? W jakiej postaci czysty lek był podawano na komórki?
9. W części dotyczącej badań biologicznych *in vitro* dla układów hydrożelowych wytworzonych z pochodnej fenylouretanowej oraz bifenylouretanowej z zamkniętym 5-FU w oparciu o wyniki testów cytotoksyczności wykazano selektywne działanie leku względem komórek

Wydział Chemii

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl



nowotworowych. W pracy zabrakło jednak dyskusji, w której Autorka (np. w oparciu o dane literaturowe) podjęłaby się prób wyjaśnienia mechanizmów stojących za uzyskaniem tego bardzo ważnego efektu. Proszę o komentarz.

10. Zastanawiające są czasowe różnice w działaniu przeciwnowotworowym leku w zależności od testowanej formułacji z 5-FU (odpowiednio 48 h dla wodnych roztworów polimerów i 24h dla hydrożeli). Czy sposób podania formułacji na komórki może mieć tu znaczenie? Czy podejmowano próby wyjaśnienia tego zjawiska np. w oparciu o różnicę w profilach uwalniania leku/biodostępności? Proszę o komentarz.

Praca została skonstruowana w czytelny i klarowny sposób. W tekście pojawiają się drobne niedociągnięcia edytorskie (np. str 19 brak spacji „termowrażliwiegromny”, str 40 brak znaków interpunkcyjnych (kropek), str 58 literówki „klotimazolu”, str 82 „hioperrozgałęzionych”). Niemniej w zdecydowanej większości praca została starannie zredagowana i napisana poprawnym, jasnym i naukowym językiem.

Na podkreślenie zasługuje również bardzo dobry dorobek naukowy Doktorantki. Pani Jaworska-Krych jest autorką czterech prac opublikowanych w renomowanych czasopismach z Listy Filadelfijskiej o sumarycznym współczynniku wpływu $IF=37,6$ (w tym jednej pracy przeglądowej w prestiżowym czasopiśmie *Advanced Functional Materials*, $IF=18,5$). Indeks Hirscha Doktorantki wg bazy Web of Science wynosi 3, lista cytowań 38 (dane z 21.02.2025), co jest bardzo dobrym wynikiem biorąc pod uwagę fakt iż zostały opublikowane w latach 2022-2024. Co istotne Pani Jaworska- Krych jest również współtwórczynią polskiego zgłoszenia patentowego (P.447498). Dorobek naukowy Doktorantki obejmuje również liczne prezentacje konferencyjne krajowe (18) i międzynarodowe (5), w ramach których Doktorantka prezentowała wyniki badań zarówno w formie plakatów (9) jak i referatów (14). W latach 2020-2024 Doktorantka była wykonawczynią w projekcie NCN SONATA BIS kierowanym przez Panią Promotor. Pani Dagmara jest kilkukrotną stypendystką stypendium Rektora Politechniki Łódzkiej dla najzdolniejszych studentów; otrzymała również wyróżnienie publiczności za prezentację posterową (na konferencji SSPTChem, Lublin 2016). Uwagę zwraca również imponująca działalność organizacyjna Doktorantki.

Wniosek końcowy

Podsumowując, recenzowana rozprawa doktorska obejmuje bardzo istotne zagadnienia biorąc pod uwagę zarówno badania podstawowe jak i ich potencjał aplikacyjny. Przedstawione przez Doktorantkę wyniki doświadczalne nie pozostawiają wątpliwości, iż założone cele badawcze pracy zostały w pełni zrealizowane. Autorka dokonała kompleksowej charakterystyki otrzymanych materiałów, obejmującej zarówno szeroko

Wydział Chemii

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl



UNIwersytet
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Chemii

zakrojone badania fizykochemiczne jak i biologiczne *in vitro*. Praca ma charakter interdyscyplinarny, co wymagało od Pani Jaworskiej-Krych opanowania wielu technik badawczych a także zrozumienia procesów na pograniczu chemii, biologii i medycyny. Zdaniem Recenzentki za szczególne osiągnięcia niniejszej rozprawy należy uznać (i) zaprojektowanie, otrzymanie i staranne scharakteryzowanie imponującej liczny hydrofobizowanych pochodnych hiperrozgałęzionych poliglicydoli zawierających ugrupowania fenylouretanowe, benzoilowe i bifenylouretanowe (ii) wykazanie możliwości uzyskiwania dwóch typów formulacji w postaci wodnych roztworów polimerów i systemów hydrożelowych jako nośników dla substancji aktywnych o zróżnicowanym charakterze chemicznym i biologicznym. Na uwagę zasługują założenie uniwersalności opracowywanych formulacji, tak by mogły stanowić nośnik dla różnego rodzaju substancji aktywnych i tym samym znaleźć zastosowanie w terapiach ginekologicznych o różnorodnym podłożu w tym np. hormonalnych, przeciwgrzybiczych czy przeciwnowotworowych. Warto podkreślić, iż wyniki badań uzyskanych w ramach niniejszej rozprawy zostały nie tylko opublikowane w renomowanych czasopismach naukowych ale również objęte zgłoszeniem patentowym, co jest ogromnym krokiem w stronę potencjalnych zastosowań klinicznych. Jednocześnie pragnę wyrazić moje głębokie uznanie dla nowatorskich i imponujących działań naukowych podjętych przez grupę badawczą kierowaną przez Panią Profesor Monikę Gosecką.

Po uważnej analizie przedłożonej do recenzji pracy stwierdzam, iż spełnia one formalne wymagania stawiane przewodom doktorskim i warunki określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018. poz. 1668 z późn. zm.) w odniesieniu do rozpraw doktorskich. W związku z tym wnoszę do Rady Naukowej Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych Polskiej Akademii Nauk w Łodzi o dopuszczenie Pani mgr inż. Darii Jaworskiej-Krych do dalszych etapów przewodu doktorskiego. **Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny recenzowanej rozprawy, aktualność podjętej tematyki jak również udokumentowany i wyróżniający dorobek publikacyjny Doktorantki wnioskuję o jej wyróżnienie.**

Mewandowski-Sańduka

ul. Gronostajowa 2

30-387 Kraków

tel. +48 12 686 26 00

fax +48 12 686 27 50

sekretar@chemia.uj.edu.pl

www.chemia.uj.edu.pl