



Szczecin, 20.07.2026 r.

dr hab. inż. Ewa Janus, prof. ZUT

Katedra Technologii Chemicznej Organicznej
i Materiałów Polimerowych
ul. Pułaskiego 10,
70-322 Szczecin
e-mail: ejanus@zut.edu.pl
tel. +48 91 449 4584

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Adrian Olejniczak

**pt. „Projektowanie, synteza i właściwości farmakologicznie aktywnych soli organicznych
zawierających jony występujące w przyrodzie”**

wykonanej w Zakładzie Technologii Chemicznej, Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki
Poznańskiej pod kierunkiem dr. hab. inż. Michała Niemczaka, prof. PP.

Podstawą formalną sporządzenia niniejszej recenzji jest pismo Pani Dziekan Wydziału
Technologii Chemicznej PP, prof. dr hab. inż. Ewy Kaczorek z dnia 26 maja 2026 r. z informacją o
uchwale Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Poznańskiej RD-10/1/2026, dotyczącej
przyjęcia i wyznaczenia recenzentów rozprawy mgr inż. Adrian Olejniczak.

Przedmiot i cel rozprawy

Przedstawiona do recenzji praca podejmuje aktualną i istotną problematykę z zakresu chemii
i technologii farmaceutycznej, dotyczącą projektowania oraz charakterystyki właściwości soli
substancji czynnych jako nowoczesnych form leków. Do najważniejszych zalet tej grupy
modyfikowanych postaci substancji czynnych, obok kokryształów i układów eutektycznych, należy
możliwość optymalizacji ich właściwości fizykochemicznych i farmakokinetycznych, z uwzględnieniem
określonych dróg podania oraz systemów ich dostarczania. Istotnym aspektem jest także możliwość
wykorzystania aktywności biologicznej obu komponentów, co może prowadzić do uzyskania efektów
synergistycznych. Z tego względu tematyka pracy wpisuje się w jeden z ważnych kierunków
współczesnych badań nad rozwojem innowacyjnych postaci leków, ukierunkowanych na zwiększenie
skuteczności oraz poprawę bezpieczeństwa terapii. Należy podkreślić, że współczesne projektowanie
leków jest obecnie nierozdzielnie związane z wykorzystaniem metod *in silico*. Narzędzia
obliczeniowe pozwalają znacząco zwiększyć efektywność procesu badawczego, ograniczyć liczbę
kosztownych badań eksperymentalnych oraz przyspieszyć opracowywanie nowych kandydatów na
leki.



Celem rozprawy doktorskiej Pani Adrian Olejniczak, było zaprojektowanie, synteza oraz charakterystyka nowych czwartorzędowych amoniowych soli substancji farmaceutycznie czynnych (API-QASs) opartych na kationach będących pochodnymi nikotynamidu i lidokainy oraz anionach kwasu nikotynowego, salicylowego i *p*-aminobenzoowego.

Przedstawiona przez Doktorantkę koncepcja badawcza ma szeroki i wieloaspektowy charakter obejmując ocenę przenikania badanych związków przez bariery biologiczne, analizę ich aktywności biologicznej i profilu bezpieczeństwa. Na szczególne podkreślenie zasługuje włączenie do badań metod *in silico*, które pozwalają na ocenę potencjalnych właściwości farmakokinetycznych oraz analizę mechanizmów oddziaływania badanych związków z wybranymi celami biologicznymi. Tak kompleksowo zaplanowany zakres badań odpowiada współczesnym trendom w projektowaniu i ocenie nowych kandydatów na substancje lecznicze i nowe ich postaci.

Uważam, że tematyka rozprawy jest aktualna i w pełni uzasadniona zarówno z poznawczego, jak i aplikacyjnego punktu widzenia. Cel rozprawy oraz hipotezy badawcze są sformułowane jednoznacznie i są jasne oraz spójne. Podjęty problem badawczy wpisuje się w rozwój jonowych postaci substancji leczniczych, których projektowanie zmierza do racjonalnej modulacji właściwości substancji czynnych.

Forma rozprawy

Rozprawa ma typową konstrukcję prac eksperymentalnych. Jej zasadnicza część obejmuje 170 stron i zawiera: Spis treści, Wstęp literaturowy (40 stron), Cel i zakres pracy, Hipotezy badawcze, Część doświadczalną (20 stron), Omówienie wyników badań (76 stron), Podsumowanie i wnioski, Bibliografię oraz Streszczenie w języku polskim i angielskim. Proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami pracy są właściwie wyważone. Integralną część rozprawy stanowi 72-stronicowy Aneks, zawierający obszerne zestawienie danych eksperymentalnych dotyczących syntezy otrzymanych związków oraz ich właściwości fizykochemicznych. Zamieszczono w nim również komplet danych spektroskopowych w postaci widm wraz z ich interpretacją a także wyniki analiz *in silico* obejmujących badania dokowania molekularnego. Rozprawę zamyka wykaz dorobku naukowego Doktorantki.

Podsumowując, praca charakteryzuje się logiczną, spójną i przejrzystą strukturą. Została przygotowana z dużą starannością również pod względem edytorskim i graficznym. Na szczególną uwagę zasługują przejrzyste autorskie schematy koncepcyjne, czytelnie przedstawione struktury chemiczne oraz starannie opracowane wykresy, które znacząco podnoszą czytelność rozprawy,



ułatwiają śledzenie toku rozważań oraz wspomagają interpretację prezentowanych wyników i zależności. Zestawienie danych eksperymentalnych w formie tabelarycznej oraz zamieszczenie widm i wyników analiz w Aneksie zwiększa przejrzystość rozprawy i umożliwia szczegółową weryfikację przedstawionych rezultatów.

Pewne drobne uwagi można odnieść do sposobu numeracji rozdziałów. Główne części rozprawy (Wstęp literaturowy, Cel i zakres pracy, Hipotezy badawcze, Część doświadczalna, Omówienie wyników itd.) nie zostały objęte numeracją, podczas gdy numeracja podrozdziałów prowadzona jest w sposób ciągły przez kolejne części pracy. Ponadto rozdział poświęcony ekotoksyczności, umieszczony po rozdziale 6 Wstępu literaturowego, oznaczono numerem 5. Najprawdopodobniej jest to przeoczenie redakcyjne, które skutkuje zaburzeniem numeracji w dalszej części rozprawy.

Całość rozprawy została napisana poprawnym językiem naukowym, z zachowaniem właściwej terminologii specjalistycznej oraz zasad nazewnictwa chemicznego. Zapisy wzorów chemicznych, równań reakcji i odsyłaczy do literatury przygotowano prawidłowo. Nieliczne błędy literowe, sformułowania o charakterze potocznym, skróty myślowe oraz pojedyncze nieścisłości terminologiczne wskazane poniżej, mają charakter marginalny. Należy podkreślić, że w kontekście szerokiego zakresu przeprowadzonych badań oraz znacznej objętości rozprawy nie wpływają one na ogólną, pozytywną ocenę pracy.

Do uwag redakcyjnych, stylistycznych i terminologicznych należą:

- Str. 20 – zdanie „Najważniejsze odkrycia dotyczące modyfikacji strukturalnych **NA** poprzez przyłączanie do łańcucha alkilowego do atomu azotu” jest nieprecyzyjne i wymaga przeredagowania.
- Str. 26 – użycie określenia „anion salicylowy” – bardziej właściwe byłoby „anion salicylanowy”.
- Str. 28 – w zdaniu „Warto podkreślić, że właściwości antybakteryjne to pojęcie szersze niż antybiotyki, obejmujące wszystkie substancje zdolne do hamowania wzrostu lub eliminacji bakterii, w tym środki dezynfekujące, antyseptyczne i związki syntetyczne.” – zestawiono środki dezynfekujące, antyseptyczne oraz związki syntetyczne jako równorzędne grupy. Jest to klasyfikacja oparta na różnych kryteriach, ponieważ dwa pierwsze odnoszą się do zastosowania, natomiast ostatnie do pochodzenia związków.
- Str. 51. Podpis rys. 14 – występuje literówka w nazwie „bromków *N*-alkiloniotynamidu”
- Str. 52, Rys. 15 – w strukturze produktu reakcji brakuje anionu bromkowego
- Str. 56, Rys. 20 – sformułowanie „reakcja zachodzi w śladowych ilościach” jest nieprecyzyjne. Bardziej właściwe byłoby stwierdzenie, że reakcja zachodzi w niewielkim stopniu lub prowadzi do powstania śladowych ilości produktu.
- Str. 60 – sformułowanie „procentowe zahamowanie białka” należały zastąpić terminem „procentowe zahamowanie denaturacji białka”
- Str. 71 – określenie „przesunięcia batrachomicznego” należy zastąpić terminem „przesunięcia batochromowego”
- Str. 71 – określenie „zmiany elektroniczne” powinno zostać zastąpione terminem „zmiany elektronowe”



- Str. 71 – sformułowanie „Stopniowy wzrost intensywności pasm rozciągania alifatycznego C–H” byłoby bardziej precyzyjne w postaci „pasma drgań rozciągających wiązań C–H” lub „pasma odpowiadające drganiom rozciągającym wiązań C–H”.
- Str. 71 - w opisie widm FTIR pojawia się określenie „drgania deformujące wiązań”. Bardziej właściwym terminem, zgodnym z nomenklaturą stosowaną w spektroskopii IR, jest określenie „drgania deformacyjne wiązań”
- Str. 73, rys. 24 – użyto terminu „lipofilność” - poprawnym określeniem jest „lipofilowość”.
- Str. 77 – w zdaniu „W konsekwencji sole **N1–N4** zostały wyizolowane poprzez odparowanie acetonu z przesączu po filtracji, natomiast związki **P5–P8** zostały dokładnie wyizolowane z acetonu, przebyte i wysuszone.” warto zweryfikować oznaczenie związków P5-P8, gdyż w kontekście opisu może chodzić o inną grupę związków.
- Str. 120, Rys. 49 – oś rzędnych powinna być oznaczona jako % związku zamiast „przeniknięcie (%)”
- W klasyfikacji rozpuszczalności użyto określenia „bardzo rozpuszczalny”. Zgodnie z terminologią farmakopealną właściwe określenie brzmi „bardzo łatwo rozpuszczalny”. Ponadto kryteria i nazewnictwo części pozostałych klas rozpuszczalności przedstawione w tabeli (str. 214, Tabela A25) nie jest w pełni zgodne z terminologią stosowaną w Farmakopei.

Ocena merytoryczna rozprawy i osiągnięcia badawcze

Część literaturowa obejmuje zagadnienia istotne z punktu widzenia tematyki rozprawy i stanowi właściwe wprowadzenie do prowadzonych badań. Autorka rozpoczyna od przedstawienia podstawowych zagadnień związanych z rozwojem substancji leczniczych oraz koncepcją organicznych soli farmaceutycznych, ze szczególnym uwzględnieniem czwartorzędowych soli amoniowych typu API-QASs w projektowaniu leków. Następnie omawia wpływ budowy chemicznej tych układów na ich właściwości fizykochemiczne i biologiczne, ze szczególnym uwzględnieniem związków stanowiących przedmiot własnych badań.

W dalszej części przeglądu literatury Doktorantka przedstawia zagadnienia dotyczące aktywności przeciwzapalnej i antybakteryjnej, różnych dróg podania leków, mechanizmów transportu przez bariery biologiczne oraz możliwości ich modulowania z wykorzystaniem soli organicznych. Doktorantka przedstawia także zastosowanie metod *in silico* w projektowaniu nowych substancji leczniczych, obejmujące predykcję ADME, ocenę potencjalnej aktywności przeciwzapalnej i anestetycznej z wykorzystaniem dokowania molekularnego oraz analizę problematyki związanej z ekotoksycznością.

Zakres omówionych zagadnień jest właściwie dobrany do tematyki rozprawy. Układ poszczególnych rozdziałów tworzy spójną strukturę, prowadząc od zagadnień ogólnych do problematyki bezpośrednio związanej z celem pracy i sformułowanymi hipotezami badawczymi.

Wyniki badań Doktorantka przedstawiła, dzieląc otrzymane układy na dwie grupy uwzględniające rodzaj zastosowanych jonów oraz przewidywaną drogę podania. Pierwszą grupę



stanowiły sole zawierające kationy oparte na nikotynamidzie (NA), połączone z anionami nikotynianowym (NK) oraz *p*-aminobenzoesanowym (PABA), projektowane z myślą o potencjalnym zastosowaniu doustnym. Natomiast drugą grupę, stanowiły układy jonowe przeznaczone do stosowania miejscowego, zawierające anion salicylanowy lub *p*-aminobenzoesanowy oraz kation N-alkilolidokainy a także salicylany N-alkilnikotynamidu.

Na uwagę zasługuje opracowanie przez Doktorantkę efektywnych metod syntezy zarówno prekursorów, jak i końcowych układów jonowych, obejmujące optymalizację warunków reakcji oraz sposobów izolacji i oczyszczania produktów. Na szczególne podkreślenie zasługuje opracowanie bezrozpuszczalnikowej metody czwartorzędowania, prowadzącej do syntezy bromków *N*-oktylo- i *N*-tetradecylolidokainy. Otrzymane przez Doktorantkę układy jonowe charakteryzowały się wysoką czystością, co potwierdza skuteczność zastosowanych metod oczyszczania i świadczy o bardzo dobrym warsztacie eksperymentalnym Doktorantki, dużej wprawie syntetycznej oraz precyzji w prowadzeniu procesów.

Struktury otrzymanych związków oraz ich właściwości fizykochemiczne zostały kompleksowo scharakteryzowane. Przeprowadzone badania obejmowały oznaczenie rozpuszczalności i stabilności w wodzie oraz w roztworach o różnym pH, współczynnika podziału oktanol/woda, a także ocenę zdolności do hamowania denaturacji albuminy i dostarczyły wartościowych informacji na temat wpływu budowy na właściwości otrzymanych układów.

Autorka wykazała, że w każdej grupie soli wydłużanie łańcucha alkilowego w kationie N-alkilnikotynamidu lub N-alkilolidokainy prowadziło do zwiększenia lipofilowości przy jednoczesnym zachowaniu korzystnej rozpuszczalności w wodzie większości z nich.

Doktorantka wykazała, że pochodne zawierające dłuższe łańcuchy alkilowe zazwyczaj skuteczniej hamują denaturację albuminy niż ich krótkołańcuchowe analogi, osiągając aktywność porównywalną a w niektórych przypadkach nawet wyższą od diklofenaku sodowego, stosowanego jako substancja referencyjna. Jednocześnie warto zauważyć, że zaprezentowane dane nie wskazują na jednoznaczną zależność pomiędzy stężeniem badanych soli a stopniem hamowania denaturacji albuminy. W szczególności obserwowany dla najwyższych zastosowanych stężeń spadek stopnia inhibicji, wymagałby szerszej interpretacji.

Pewne wątpliwości budzą wyniki oznaczeń profilu aktywności przeciwzapalnej uzyskane dla diklofenaku sodowego. W szerokim zakresie badanych stężeń (0,001 do 1000 µg/mL), obejmującym sześć rzędów wielkości, nie obserwuje się wyraźnej zależności dawka-efekt, co odbiega od danych literaturowych, w tym od wyników przedstawionych w publikacji P. Chaiya i wsp., na której



podstawie Doktorantka opracowała metodykę oznaczenia. Wskazuje to na potrzebę dokładniejszej analizy warunków prowadzenia testu i szerszego komentarza.

W opisie metody oznaczania inhibicji denaturacji albuminy występują pewne niejasności wymagające doprecyzowania. Dotyczy to w szczególności warunków temperaturowych prowadzenia inkubacji, opisanych następująco: „Mieszaniny inkubowano w temperaturze 90 ± 2 °C przez 25 minut w piecu MEMMERT UF55, pozwalając roztworom w fiolkach osiągnąć temperaturę 37 °C (wzrost temperatury w fiolkach testowych był monitorowany za pomocą termopary)”. Ponieważ temperatura inkubacji jest istotnym parametrem tego oznaczenia, należałoby doprecyzować ten opis, jednoznacznie określając rzeczywistą temperaturę, w której prowadzono reakcję. Ponadto zastosowany sposób obliczania procentowej inhibicji (wzór 2, str. 60) nie uwzględnia korekty o absorbancję własną badanych związków poddanych identycznej procedurze bez dodatku albuminy. W opisie metody nie przedstawiono również informacji dotyczących zastosowania odpowiedniej próby ślepej ani sposobu zerowania spektrofotometru. Są to istotne elementy procedury analitycznej, mające wpływ na interpretację uzyskanych wyników.

Szczególnie wartościowym elementem rozprawy są badania *in silico*, obejmujące dokowanie molekularne do COX-2 oraz kanału sodowego NaV1.7. Uzyskane wyniki wykazały, że wydłużenie łańcucha alkilowego sprzyja zwiększeniu przewidywanego powinowactwa ligandów do obu celów molekularnych, podczas gdy wpływ rodzaju anionu był znacznie mniej istotny. Dla części otrzymanych związków przewidywane powinowactwo do COX-2 było porównywalne lub korzystniejsze niż dla diklofenaku. Wyniki te wskazują najbardziej obiecujące związki do dalszych badań biologicznych.

Istotnym elementem rozprawy są również badania aktywności przeciwdrobnoustrojowej soli N-alkilnikotynamidu. Doktorantka wykazała, że najwyższą aktywność wykazują pochodne zawierające dłuższe łańcuchy alkilowe, o co najmniej dziesięciu atomach węgla, szczególnie z anionami nikotynianowym i *p*-aminobenzoesanowym. Cennym uzupełnieniem badań była ocena aktywności przeciw tworzeniu biofilmu bakteryjnego oraz analiza mechanizmu działania z wykorzystaniem metod mikroskopii fluorescencyjnej i elektronowej, wskazująca na zaburzanie integralności błony komórkowej mikroorganizmów, jako jeden z możliwych mechanizmów działania. Uzyskane wyniki stanowią wartościowy wkład do analizy zależności struktura–aktywność biologiczna (SAR) w badanej grupie związków. Obserwowana zależność pomiędzy długością łańcucha alkilowego w kationie N-alkilnikotynamidu a aktywnością przeciwdrobnoustroją, jak również wpływ rodzaju anionu na skuteczność działania, dostarczają istotnych informacji dotyczących możliwości dalszej optymalizacji struktury projektowanych układów jonowych. Szczególnie interesujące jest wskazanie



pochodnych N4 i P4 jako związków o wysokiej aktywności przeciwbiofilmowej, co sugeruje, że odpowiedni dobór zarówno komponentu kationowego, jak i anionowego może mieć kluczowe znaczenie dla uzyskania korzystnego profilu biologicznego.

Dodatkowych wniosków dostarczają badania przenikalności otrzymanych związków z wykorzystaniem modeli PAMPA, które są obecnie uznawane za niezbędne narzędzie w ocenie właściwości biofarmaceutycznych oraz parametrów farmakokinetycznych potencjalnych kandydatów na leki. Zastosowanie modeli odzwierciedlających barierę przewodu pokarmowego i skóry pozwoliło Doktorantce na kompleksową ocenę zdolności transportowych projektowanych układów jonowych.

W modelu GIT-PAMPA wysoką przepuszczalność wykazano zarówno dla nikotynianów, jak i *p*-aminobenzoesanów *N*-alkilnikotynamidu zawierających najkrótszy (heksylowy) oraz najdłuższy spośród badanych (dodecylowy) łańcuch alkilowy. Wysokie współczynniki przenikalności uzyskano również dla pochodnych zawierających niezmodyfikowany nikotynamid.

Cennym elementem tej części pracy była również analiza kinetyki przenikania badanych związków, która wykazała wpływ rodzaju anionu nie tylko na stopień, ale również mechanizm transportu przez modelową barierę. Powiązanie zwiększonej aktywności powierzchniowej pochodnych o dłuższych łańcuchach alkilowych z ich większą przenikalnością oraz aktywnością przeciwdrobnoustrojową stanowi wartościowy wkład w interpretację zależności struktura–właściwości. Dodatkowo, zastosowanie metod *in silico* do predykcji parametrów ADME potwierdziło korzystny profil farmakokinetyczny wybranych soli, wzmacniając znaczenie uzyskanych wyników w kontekście projektowania nowych układów farmaceutycznych.

Równie interesujących wyników dostarczyły badania przenikalności z wykorzystaniem modelu SKIN-PAMPA. Doktorantka ustaliła, że w przypadku salicylanów *N*-alkilnikotynamidu zdolność przenikania przez modelową barierę skórną wykazywały jedynie pochodne zawierające dłuższe podstawniki alkilowe (od decylowego do tetradecylowego), przy czym wydłużenie łańcucha sprzyjało również zwiększeniu akumulacji w fazie membranowej. Autorka stwierdziła ponadto zbliżoną przenikalność wyjściowych, niemodyfikowanych chemicznie składników – nikotynamidu i kwasu salicylowego – natomiast wyraźnie niższą przepuszczalność utworzonej z nich pary jonowej.

Odmienne zależności w teście SKIN-PAMPA zaobserwowano dla soli *N*-alkilolidokainy, w przypadku których wyraźnie zaznaczył się wpływ rodzaju anionu na parametry transportu przez modelową barierę. W grupie salicylanów największą przenikalność obserwowano dla pochodnej z podstawnikiem etylowym, natomiast wydłużenie łańcucha alkilowego do czternastu atomów węgla prowadziło do wyraźnego zwiększenia retencji związku w fazie membranowej, przy jednoczesnym



obniżeniu jego przepuszczalności. Z kolei w grupie *p*-aminobenzoesanów istotną zdolność przenikania wykazywała wyłącznie pochodna zawierająca podstawnik tetradecylowy, podczas gdy pozostałe związki nie ulegały ani przenikaniu, ani akumulacji w membranie.

Układy otrzymane z niezmodyfikowanej lidokainy oraz kwasu salicylowego i *p*-aminobenzoesowego praktycznie nie wykazywały zdolności przenikania, podczas gdy chlorek lidokainy osiągał wartości przenikania porównywalne z najbardziej przepuszczalnymi pochodnymi *N*-alkilolidokainy. Uzyskane wyniki potwierdziły, że zarówno charakter anionu, jak i stopień modyfikacji kationu istotnie wpływają na właściwości transportowe projektowanych soli.

Ostatnim, niezwykle istotnym elementem przeprowadzonych badań była ocena ekotoksyczności otrzymanych pochodnych. Uwzględnienie aspektów bezpieczeństwa środowiskowego już na etapie projektowania nowych związków należy uznać za cenny element rozprawy, pozostający w zgodzie z aktualnymi trendami w zakresie zrównoważonego projektowania substancji biologicznie czynnych. Uzyskane wyniki wykazały, że większość badanych soli została zaklasyfikowana w zastosowanym modelu ekotoksyczności do najniższych klas toksyczności jako związki stosunkowo nieszkodliwe lub praktycznie nietoksyczne. Jedynie nieliczne pochodne, w szczególności sole *N*-dodecylnikotynamidu zawierające aniony salicylanowy i nikotynianowy, wykazywały wyższy poziom toksyczności, pozwalający zaklasyfikować je jako związki słabo toksyczne. Interesującą obserwacją było natomiast stwierdzenie, że analogiczna pochodna zawierająca anion *p*-aminobenzoesanowy została zaklasyfikowana jako praktycznie nietoksyczna, co ponownie wskazuje na istotny wpływ rodzaju anionu na właściwości biologiczne projektowanych układów jonowych.

Przedstawiona rozprawa obejmuje bardzo szeroki zakres badań, poczynwszy od racjonalnego zaprojektowania nowych soli, poprzez opracowanie metod ich syntezy i kompleksową charakterystykę fizykochemiczną, aż do wielokierunkowej oceny właściwości biologicznych, badań przenikalności przez bariery biologiczne, analiz *in silico* oraz oceny toksyczności. Tak rozbudowany program badawczy wymagał zastosowania licznych technik eksperymentalnych i analitycznych oraz umiejętności krytycznej interpretacji uzyskanych wyników.

Na szczególne uznanie zasługuje konsekwentnie prowadzona dyskusja wyników, w której Doktorantka podejmowała próbę wyjaśnienia obserwowanych zależności poprzez powiązanie właściwości fizykochemicznych otrzymanych soli z ich aktywnością biologiczną i właściwościami transportowymi. Praca nie ogranicza się do przedstawienia wyników poszczególnych eksperymentów, lecz stanowi próbę zbudowania spójnego obrazu zależności pomiędzy budową chemiczną projektowanych układów jonowych, ich właściwościami powierzchniowymi,



lipofilowością, zdolnością przenikania przez bariery biologiczne oraz aktywnością biologiczną. Świadczy to o dojrzałym podejściu badawczym i umiejętności syntezy dużej liczby danych eksperymentalnych.

Po lekturze rozprawy nasunęły mi się również następujące pytania i uwagi, które mam nadzieję Doktorantka zechce wyjaśnić podczas publicznej obrony:

1. W metodyce syntezy soli potasowych kwasów organicznych (str. 51) doprecyzowania wymaga opis etapu usuwania rozpuszczalnika. Ponieważ reakcję prowadzono w odwodnionym metanolu, sformułowanie dotyczące „odparowania wody” może być mylące. Ponadto nie sprecyzowano jakiego typu elektrodę zastosowano do pomiarów pH w tym etapie syntezy oraz czy była ona przeznaczona do pracy w środowisku niewodnym? W jaki sposób ustalono, że wartość $\text{pH} = 7$ odpowiada całkowitej neutralizacji kwasu?
2. W rozprawie przedstawiono wyniki analiz NMR i FTIR identyfikując kokryształy, m.in. [NA][PABA] i [NA][SAL]. Metody te owszem potwierdzają obecność obu składników oraz wskazują na możliwość występowania oddziaływań międzycząsteczkowych. Nie pozwalają jednak na jednoznaczne potwierdzenie powstania nowej fazy krystalicznej. Czy Autorka podejmowała próby potwierdzenia struktury kokryształów metodami dyfrakcyjnymi, w szczególności proszkową dyfrakcją rentgenowską (PXRD)?
3. Czy przeprowadzając test hamowania denaturacji albuminy wykonywano pomiar absorbancji roztworów badanych związków bez dodatku albuminy (blank próbki), umożliwiając korektę o ich własną absorbancję? Jeśli tak, czy wartości te zostały uwzględnione w obliczeniach, czy też uznano ich wpływ za pomijalny? Jaką próbę ślepą zastosowano podczas pomiarów absorbancji oraz względem jakiego roztworu zerowano spektrofotometr? Jakie było pH roztworu PBS stosowanego w teście hamowania denaturacji albuminy oraz w jakim rozpuszczalniku przygotowywano roztwory badanych związków? Czy stężenia podane na wykresach zależności % inhibicji denaturacji, odnoszą się do stężeń roztworów wyjściowych dodawanych do mieszaniny reakcyjnej, czy do końcowych stężeń związków w gotowej mieszaninie reakcyjnej o objętości 3 ml? Warto byłoby tę informację jednoznacznie doprecyzować.
4. Proszę o wyjaśnienie, z czego może wynikać nietypowy, spłaszczony przebieg zależności dawka–efekt uzyskany dla diklofenaku sodowego w teście hamowania denaturacji albuminy oraz rozbieżności pomiędzy uzyskanymi wynikami a danymi literaturowymi. Dane dotyczące diklofenaku sodowego przedstawione na rys. 27 oraz w tabelach zamieszczonych w aneksie



wykazują nieco odmienny trend przy najwyższych stężeniach niż wyniki przedstawione na rys. 46 i 57. Proszę o wyjaśnienie przyczyn tej rozbieżności oraz wskazanie, czy wynika ona z odmiennego sposobu opracowania danych, czy też z innych uwarunkowań eksperymentalnych.

5. W odniesieniu do badań przenikalności metodami SKIN-PAMPA i GIT-PAMPA proszę o uzasadnienie wyboru pH fazy donorowej a także wyjaśnienie, czy po zakończeniu eksperymentów oceniano integralność zastosowanej błony lipidowej.

Należy podkreślić, że przedstawione kwestie mają charakter dyskusyjny lub wymagają jedynie doprecyzowania i w żaden sposób nie umniejszają wartości merytorycznej oraz znaczenia naukowego przedłożonej rozprawy.

Wniosek końcowy

Koncepcja badawcza rozprawy mgr inż. Adrian Olejniczak jest oryginalna i ambitna a przedstawione wyniki badań jednoznacznie potwierdzają, że Doktorantka w pełni zrealizowała założone cele badawcze. Doktorantka opracowała metody syntezy nowych czwartorzędowych soli substancji farmaceutycznie czynnych i przeprowadziła ich wielokierunkową ocenę obejmującą właściwości fizykochemiczne, zdolności przenikania, aktywność biologiczną, predykcję parametrów ADME i analizę mechanizmów oddziaływania metodami *in silico* oraz ocenę profilu bezpieczeństwa. Umiejętne połączyła badania eksperymentalne i obliczeniowe, określiła zależności pomiędzy strukturą projektowanych soli a ich właściwościami oraz aktywnością biologiczną. Uzyskane wyniki dostarczyły istotnych informacji dotyczących wpływu zarówno komponentu kationowego, jak i anionowego na właściwości otrzymanych układów jonowych, wskazując kierunki dalszej racjonalnej optymalizacji tego typu związków. Uzyskane rezultaty mają istotną wartość poznawczą i aplikacyjną.

Stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska mgr inż. Adrian Olejniczak nt. **„Projektowanie, synteza i właściwości farmakologicznie aktywnych soli organicznych zawierających jony występujące w przyrodzie”** spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r., poz. 1668).

W związku z powyższym wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Poznańskiej o dopuszczenie mgr inż. Adrian Olejniczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej

mgr inż. Adrian Olejniczak

nt. „Projektowanie, synteza i właściwości farmakologicznie aktywnych soli organicznych zawierających jony występujące w przyrodzie”

wykonanej pod kierunkiem dr hab. inż. Michała Niemczaka, prof. PP.

W mojej opinii rozprawa doktorska mgr inż. Adrian Olejniczak zasługuje na wyróżnienie.

Za szczególnie wyróżniający element rozprawy należy uznać szeroki zakres przeprowadzonych badań oraz kompleksowe podejście do projektowania nowych postaci substancji czynnych, obejmujące ich syntezę, wszechstronną charakterystykę fizykochemiczną, ocenę aktywności biologicznej, właściwości farmakokinetycznych oraz bezpieczeństwa. Uzyskane wyniki mają istotną wartość poznawczą i stanowią cenny wkład w rozwój badań nad projektowaniem nowych układów jonowych substancji farmaceutycznie czynnych.

Na uwagę zasługuje również bogaty dorobek naukowy Doktorantki, obejmujący współautorstwo 9 publikacji w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, 16 udzielonych patentów krajowych oraz 23 zgłoszeń patentowych.

Warto podkreślić również pozostałe osiągnięcia naukowe Doktorantki, obejmujące współautorstwo rozdziałów w monografiach, udział w realizacji projektów badawczych, w tym projektu finansowanego ze źródeł zewnętrznych, a także aktywny udział w krajowych i międzynarodowych konferencjach naukowych. Wysoka jakość prowadzonych badań znajduje potwierdzenie w licznych wyróżnieniach za prezentacje wyników badań, uzyskaniu prestiżowego Stypendium Santander dla doktorantów Politechniki Poznańskiej oraz zakwalifikowaniu opracowanego rozwiązania patentowego do finału konkursu „EUREKA! DGP – Odkrywamy polskie wynalazki”.