



**POLITECHNIKA
GDAŃSKA**



dr hab. inż. Justyna Łuczak, prof. uczelni
Katedra Inżynierii Procesowej i Technologii Chemicznej
Wydział Chemiczny

Gdańsk, 2026.07.24

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Adriany Olejniczak
pt. Projektowanie, synteza i właściwości farmakologicznie aktywnych soli organicznych
zawierających jony występujące w przyrodzie
(promotor: dr hab. inż. Michał Niemczak, prof. PP)

Podstawą wydania opinii o rozprawie doktorskiej Pani mgr inż. Adriany Olejniczak jest pismo Pani Dziekan Wydziału Technologii Chemicznej, prof. dr hab. inż. Ewy Kaczorek, z dnia 26 maja 2026 roku.

Pani Adriana Olejniczak w swojej dysertacji podjęła się zaprojektowania, syntezy oraz kompleksowej charakterystyki nowych farmaceutycznie aktywnych czwartorzędowych soli amoniowych (API-QASs). Opracowanie nowych formuł farmaceutycznych, o wyższej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania, stanowi jedno z najważniejszych wyzwań współczesnej farmacji i medycyny. Właściwe zestawienie dwóch biologicznie aktywnych cząsteczek w stabilne pary jonowe może dostarczyć wielofunkcyjnych substancji czynnych o udoskonalonych właściwościach farmaceutycznych i biologicznych. W przedstawionej pracy Doktorantka opracowała substancje czynne zawierających kationy pochodzące z nikotynamidu i lidokainy oraz biologicznie aktywne aniony pochodzące ze związków naturalnych o udowodnionym potencjale farmakologicznym, takich jak kwas salicylowy, kwas p-aminobenzoowy oraz kwas nikotynowy.

Rozprawa ma w zasadzie klasyczny układ, aczkolwiek pewne odstępstwo stanowi brak krótkiego wstępu/wprowadzenia w tematykę badawczą, które zwyczajowo umieszcza się na początku pracy by uzasadnić wybór tematu i podkreślić jego aktualność. Praca rozpoczyna się bezpośrednio od rozdziału zatytułowanego „Wstęp literaturowy” zawierającego przegląd literatury przedmiotu. Następnie sformułowano cel i zakres badań oraz przedstawiono hipotezy badawcze. Część doświadczalna obejmuje opis metodyki badawczej, w tym procedur syntezy oraz metod analitycznych. Kolejny rozdział poświęcono omówieniu uzyskanych wyników. Pracę kończą

podsumowanie. Rozprawę uzupełniają: wykaz literatury, streszczenia w języku polskim i angielskim, aneks oraz dorobek naukowy Doktorantki.

W części literaturowej, Doktorantka krótko przedstawiła koncepcję soli farmaceutycznych, ze szczególnym uwzględnieniem czwartorzędowych soli amoniowych otrzymanych z pochodnych nikotynamidu i lidokainy oraz związków pochodzenia naturalnego jako źródła anionów. W tej części pracy scharakteryzowano również najważniejsze właściwości farmakologiczne leków, w tym właściwości przeciwzapalne i antybakteryjne, w odniesieniu do drogi podania i przeznaczenia terapeutycznego. W kolejnym rozdziale przedstawiła biologiczne bariery ograniczające transport substancji czynnych oraz możliwości ich pokonywania przez QAS. Omówiła także metody *in silico* stosowane w projektowaniu soli farmaceutycznych. Ostatni rozdział przeglądu literatury poświęcony został ekotoksyczności substancji farmaceutycznych. W tej części zabrakło mi podsumowania przeglądu literatury, analizy dotychczasowego stanu wiedzy, np. w postaci zestawienia tabelarycznego badań przeprowadzone dla podobnych związków i ich właściwości. Takie podejście ułatwia wskazanie istniejących „białych plam”/ „luk poznawczych” i stanowi podstawę do sformułowania pytań badawczych.

W kolejnej części pracy przedstawiony został cel pracy, zakres prac oraz hipotezy badawcze. Jako cel główny Doktorantka wskazała opracowanie nowych układów jonowych o zoptymalizowanych właściwościach fizykochemicznych, biologicznych i farmakokinetycznych, umożliwiających zwiększenie skuteczności terapeutycznej i poprawę biodostępności substancji czynnych przeznaczonych do podawania doustnego i miejscowego. Aby osiągnąć założone cele, Doktorantka wskazała na konieczność realizacji następujących zadań badawczych:

- syntezę soli organicznych oraz wybranych układów odniesienia;
- ocenę ich właściwości farmaceutycznych, obejmującą określenie temperatury topnienia, zawartości wody, wartości współczynnika podziału oktanol–woda (K_{OW}), rozpuszczalności, aktywności powierzchniowej oraz przenikalności przez bariery biologiczne;
- ocenę właściwości biologicznych, w tym działania przeciwzapalnego, aktywności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej oraz badań przepuszczalności,
- ocenę bezpieczeństwa projektowanych soli organicznych, w szczególności na podstawie badań cytotoksyczności.

Tu zabrakło mi zastosowania modeli matematycznych, które pozwoliłyby na wyznaczenie wartości optymalnych.

W rozdziale zatytułowanym „Cześć doświadczalna”, zamieszczono metody prowadzenia syntez prekursorów oraz soli farmaceutycznych, metody stosowane do ich analizy chemicznej oraz oceny właściwości farmaceutycznych, biologicznych oraz cytotoksyczności (21 stron). Część badań (ocenę aktywności przeciwdrobnoustrojowej, właściwości antybiofilmowe, wizualizacja biofilmu oraz badanie mechanizmu aktywności przeciwdrobnoustrojowej wykonana została w ramach współpracy naukowej z dr hab. inż. Danielą Gwiazdowską, prof. UEP, dr inż. Krzysztofa Jusia z Uniwersytetu Ekonomicznego w Poznaniu oraz dr Daniela Zientala oraz dr hab. Jolantę Długaszewską z Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Kolejna część pracy to Omówienie wyników badań. Badania wstępne obejmowały syntezę prekursorów soli farmakologicznych w postaci bromków N-alkilnikotynamidu oraz potwierdzenie ich struktury chemicznej metodami spektroskopowymi (UV, FT-IR, ^1H i ^{13}C NMR). Celem oceny możliwości wykorzystania otrzymanych bromków jako substancji leczniczej pod kątem biodostępności wyznaczono współczynnik podziału oktanol-woda. Uzyskane wyniki (od -2,16 do 1,28) wskazały na szerokie spektrum właściwości hydrofilowo–lipofilowych, tym samym możliwość

wykorzystania do otrzymywania nowych substancji leczniczych. Analiza toksyczności wobec modelowych organizmów (skorupiaków słonowodnych z gatunku *A. franciscana*) także potwierdziła ten wniosek.

Dalsza część badań została podzielona na dwie części: (i) syntezę i analizę nikotynianów N-alkilonikotynamidu (N1–N4) oraz p-aminobenzoesanów N-alkilonikotynamidu (P1–P4) jako leków stosowanych doustnie; (ii) syntezę i analizę salicylanów N-alkilonikotynamidu (S1–S7) jako leków do stosowania miejscowego na skórę.

W pierwszej części obok nikotynianów oraz p-aminobenzoesanów N-alkilonikotynamidu (zawierających łańcuchy alkilowe od heksylowego do dodecyłowego), dla porównania, przygotowano niejonowe związki referencyjne w postaci mieszaniny nikotynamidu z kwasem nikotynowym ([NA][NIK]) oraz kokryształy nikotynamidu z kwasem p-aminobenzoesowym ([NA][PABA]). Otrzymane związki scharakteryzowano metodami spektroskopowymi. Poszczególne widma (UV i FT-IR) przedstawione zostały na osobnych wykresach, co w mojej ocenie utrudnia porównywanie wyników. Wartościowe byłoby zestawienie porównawcze w celu pokazania różnic między związkami wyjściowymi i produktami (przesunięć, nowych pasm) – tak jak to zrobiono w przypadku widma ^1H NMR dla produktów P4 i [NA][PABA]. Dodatkowo wyznaczono temperaturę topnienia, zawartość wody oraz współczynnik podziału oktanol–woda. Badania K_{ow} wykazały, że nikotyniany charakteryzują się wyższą lipofilowością w porównaniu z solami zawierającymi p-aminobenzoesan, a jako związki odpowiednie do stosowania jako leki doustne wskazano N3 i N4 oraz P4. W dalszej części wykonano rozległe badania eksperymentalne oraz obliczeniowe wybranych właściwości farmaceutycznych oraz biologicznych, które w większości skorelowano z długością łańcucha alkilowego w kationie oraz rodzajem anionu wskazując na wyraźne zależności między strukturą a aktywnością otrzymanych związków. Celem zrozumienia potencjału przeciwzapalnego soli przeprowadzono badania eksperymentalne (test denaturacji albuminy) oraz teoretyczne (symulacja dokowania molekularnego – symulacja oddziaływania soli z enzymem cyklooksygenazą-2 (COX-2)). Wykazano, że wydłużanie łańcucha alkilowego prowadzi do wzrostu energii wiązania, a tym samym stabilności kompleksu ligand–enzym. Najwyższą wartość energii wiązania ($-8,0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) uzyskano dla pochodnej P4 zawierającej podstawnik dodecyłowy. Aktywność przeciwdrobnoustrojowa soli została oceniona wobec bakterii Gram-ujemnych, Gram-dodatnich oraz grzybów. Najwyższą aktywność uzyskano ponownie dla najbardziej lipofilowych pochodnych, N4 i P4, które były szczególnie skuteczne wobec bakterii Gram-dodatnich. W ten sposób wytypowane sole N4 i P4 zbadano następnie pod kątem wpływu na tworzenie biofilmu przez bakterie *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*. Celem lepszego zrozumienia wpływu związków N4 i P4 na komórki drobnoustrojów wykonano badania spektrofotometryczne oraz mikroskopowe, które wykazały zaburzenie integralności błony komórkowej, charakterystyczny dla amfifilowych kationowych związków przeciwdrobnoustrojowych. Przeprowadzono także analizę kinetyki przenikania soli przez modelową błonę biologiczną, wyniki przenikalności skorelowano z aktywnością powierzchniową. Cytotoksyczność oceniona została wobec ludzkich komórek nabłonkowych jelita cienkiego, a ekotoksyczność wobec słonowodnych skorupiaków z gatunku *Artemia franciscana*. Uzupełnieniem badań eksperymentalnych jest predykcja profilu ADME charakteryzującego losy zsyntezowanych związków w organizmie. Badania potwierdziły, że kluczowym parametrem determinującym właściwości badanych układów jest długość podstawnika alkilowego w kationie. Podsumowując, zaobserwowano, że wzrost długości łańcucha węglowodorowego skutkuje m.in. wzmocnieniem potencjału przeciwzapalnego, wzrostem aktywności przeciwdrobnoustrojowej, cytotoksyczności,

ekotoksyczności wobec organizmów wodnych oraz wchłaniania w jelicie ludzkim. Wpływ anionu jest mniej znaczący.

Kolejna część pracy ma podobny układ, tzn. przedstawiono syntezę i charakterystykę kolejnej grupy związków tj. salicylanów N-alkilonikotynamidu (S1-S7) oraz ich niejonowego odpowiednika [NA][SAL], tym razem w kontekście zastosowania jako leków do stosowania miejscowego na skórę. Przeanalizowano szereg homologiczny salicylanów N-alkilonikotynamidu zawierający od 2 do 14 atomów węgla w podstawniku alkilowym. W dużej mierze zastosowano analogiczne metody badawcze. Uzupełniono je o pomiary kąta zwilżania z wykorzystaniem parafilmu jako modelowego podłoża, ze względu na jego hydrofobowy charakter, dobrze imitujący warunki powierzchni skóry łojotokowej. Związek S7 o najdłuższym łańcuchu alkilowym wykazał bardzo wysoką skuteczność w zwalczaniu patogenów skórnych i oportunistycznych, m.in. uzyskano MIC/MBC równe 0,5 mg/l dla bakterii *Staphylococcus aureus*. Następnie przedstawiono analizę salicylanów N-alkilolidokainy (SL1–SL3) oraz p- aminobenzoesanów N-alkilolidokainy (PL1–PL3) zawierających 2, 8 oraz 14 atomów węgla w podstawniku alkilowym. Związek SL2 hamował denaturację albuminy w 59,1% przy stężeniu 10 µg/ml, podczas gdy PL3 wykazywał porównywalną aktywność przeciwzapalną (58,9%) przy niższym stężeniu (0,1 µg/ml) przewyższając działanie leku referencyjnego (diklofenaku sodowego). Ponownie podkreślono kluczową rolę długości podstawnika alkilowego w determinowaniu właściwości badanych układów, m.in. równowagi pomiędzy przenikaniem a retencją w skórze.

Po części zawierającej omówienie wyników zamieszczono podsumowanie, wykaz literatury obejmujący 297 pozycji bibliograficznych, streszczenia w języku polskim i angielskim, aneks zawierający wykaz odczynników wykorzystanych w badaniach oraz wybrane wyniki badań przedstawione w formie 73 rysunków i 46 tabel. Całość kończy wykaz osiągnięć naukowych Doktorantki, który obejmuje 10 opublikowanych prac w czasopiśmie z listy JCR (+ jedna w recenzji), 11 monografii, 16 patentów i 23 zgłoszeń patentowych. Cztery publikacje i cztery zgłoszenia patentowe są ściśle związane z tematyką pracy doktorskiej. Ponadto, Doktorantka brała udział jako wykonawca w projekcie badawczym LIEDER XIII sfinansowanym ze środków zewnętrznych.

Rozprawa została przygotowana z dużą dbałością o stronę edytorską. Drobne błędy edytorskie oraz językowe nie umniejszają wartości pracy. Podczas czytania dysertacji nasunęło mi się kilka pytań/zagadnień, które chciałbym, żeby Doktorantka przedyskutowała podczas obrony:

1. W podrozdziale 2.5 Doktorantka napisała: „Wprowadzenie biologicznie aktywnego anionu do struktury czwartorzędowej soli amoniowej może prowadzić do powstania związków o zmodyfikowanych właściwościach fizykochemicznych, a także do uzyskania nowych właściwości biologicznych wynikających z synergii między kationem a anionem.”
Jakie nowe właściwości biologiczne można w ten sposób uzyskać?
2. Doktorantka zsyntezowała 7 N-alkilonikotynamidów o różnej długości podstawnika alkilowego w kationie, a do otrzymywania odpowiednich nikotynianów (N1-N4) wykorzystała tylko 4 z nich. Jakie były kryteria wyboru?
3. W jaki sposób rozróżniano czy w wyniku zmieszania składników powstaje mieszanina czy kokryształ?
4. Badane właściwości otrzymanych związków jonowych i niejonowych dyskutowane były w oparciu o wybrane oddziaływania mogące w nich występować. Proszę o przedstawienie na schemacie i porównanie możliwych oddziaływań występujących między indywiduami tworzącymi poszczególne grupy związków będących przedmiotem pracy (wybrane sole, mieszaniny i kokryształy).
5. Doktorantka zaobserwowała, że „na charakter lipofilowy związków wpływa nie tylko długość łańcucha alkilowego, ale także charakter oddziaływań w obrębie cząsteczki”. Proszę o rozwinięcie tej myśli na wybranych przykładach.

6. Proszę o porównanie oddziaływania wybranego kationu z różnymi anionami (np. salicylan, p-aminobenzoesan i nikotynian) oraz podsumowanie wpływu anionu na wybrane właściwości badanych soli.

Badania przedstawione w rozprawie doktorskiej stanowią oryginalne rozwiązanie problemu naukowego w zakresie opracowania nowych formuł farmaceutycznych, o wyższej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania. Najważniejszym wnioskiem wynikającym z przeprowadzonych prac jest potwierdzenie, że przyjęte podejście tzn. synteza API-QAS jest skuteczną strategią projektowania wielofunkcyjnych układów o potencjale aplikacyjnym w farmacji i biomedycynie. Doktorantka dobrze opanowała metodykę badawczą, wykazała umiejętność prowadzenia badań naukowych oraz interpretacji danych pomiarowych. Należy docenić ogrom pracy włożony w często czasochłonne badania.

Za szczególne osiągnięcia Doktorantki uważam:

- opracowanie procedur syntezy oraz systematyczne przebadanie nowych grup bioaktywnych układów jonowych pod kątem właściwości fizykochemicznych, biologicznych i farmakokinetycznych;
- wykorzystanie wielu metod badawczych do oceny potencjału otrzymanych związków jako nowoczesnych formułacji leków przeznaczonych do podawania doustnego i przezskórnego;
- łączenie badań eksperymentalnych z symulacjami komputerowymi w celu lepszego zrozumienia kluczowych właściwości.

Podsumowując, po przeanalizowaniu zawartości merytorycznej przeprowadzonych i opublikowanych badań nie mam wątpliwości, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Adrian Olejniczak spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.). W związku z powyższym wnioskuję o dopuszczenie mgr inż. Adrian Olejniczak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, biorąc pod uwagę zamieszczoną powyżej pozytywną ocenę wyników badań, zwracam się z wnioskiem o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr inż. Adrian Olejniczak. Przemawia za tym wysoka wartość oraz potencjał użytkowy badań w zakresie opracowania nowych formuł farmaceutycznych o właściwościach fizykochemicznych, biologicznych i farmakokinetycznych przeznaczonych do podawania doustnego i miejscowego. Na wysoką ocenę zasługuje także dobór szerokiego wachlarza metod do eksperymentalnej oraz obliczeniowej charakterystyki otrzymanych związków. Osiągnięcia naukowe prezentowane przez mgr inż. Adrian Olejniczak, w tym publikacje, patenty, zgłoszenia patentowe, prezentacje konferencyjne, rozdziały w książkach i nagrody zasługują na wyróżnienie.

dr hab. inż. Justyna Łuczak, prof. uczelni