

Prof. dr hab. n. farm. Andrzej Zięba
Katedra i Zakład Chemii Organicznej
Wydział Nauk Farmaceutycznych
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Sosnowiec, 06.09.2025

Recenzja

rozprawy doktorskiej Pani mgr Pauliny Jesionek-Ratka

pt.: „*Badanie dynamiki i oddziaływań molekularnych w zasocjowanych substancjach aktywnych i ich pochodnych tworzących struktury supramolekularne w różnych warunkach termodynamicznych*”

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska została wykonana pod kierunkiem promotorów: prof. dr hab. Kamila Kamińskiego oraz prof. dr hab. n. farm. Ewy Oziminy-Kamińskiej w Instytucie Chemii Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach oraz Katedrze Farmakognozji Wydziału Nauk Farmaceutycznych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Badania przeprowadzone na potrzeby niniejszej pracy doktorskiej były finansowane przez Narodowe Centrum Nauki w ramach projektu OPUS 21 pt. „*Korelacje między strukturą supramolekularną, dynamiką molekularną, stabilnością fizyko-chemiczną i rozpuszczalnością w czystych farmaceutycznych substancjach aktywnych (APIs) oraz systemach binarnych API-substancja pomocnicza*” o numerze 2021/41/B/NZ7/01654.

Podstawę przedstawionej do recenzji pracy doktorskiej stanowi spójny tematycznie cykl czterech prac naukowych opublikowanych w wysokiej rangi czasopismach fizykochemicznych oraz farmaceutycznych o łącznej punktacji Impact Factor **IF=16.2** oraz łącznej punktacji MNiSW=520. Publikacje ukazały się w latach 2023-2024.

P1. P. Jesionek, D. Heczko, B. Hachuła, K. Kamiński, E. Kamińska, *High-pressure studies in the supercooled and glassy state of the strongly associated active pharmaceutical ingredient—ticagrelor*, Sci. Rep. 13 (2023) 8890.

P2. P. Jesionek, B. Hachuła, K. Jurkiewicz, P. Włodarczyk, M. Hreczka, K. Kamiński, E. Kamińska, *Variation of Activation Volume as an Indicator of the Difference in Clusterization Phenomenon Induced by H-Bonding and F–H Stacking Interactions in Enantiomers and a Racemate of Flurbiprofen*, J. Phys. Chem. B. 128 (2024) 4021–4032.

P3. P. Jesionek, B. Hachuła, D. Heczko, T. Lamrani, K. Jurkiewicz, M. Tarnacka, M. Książek, K. Kamiński, E. Kamińska, *Studies on the nature and pressure evolution of phase transitions in 1-adamantylamine and 1-adamantanol*, Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 299 (2023) 122794.

P4. P. Jesionek, B. Hachuła, M. Tarnacka, K. Jurkiewicz, K. Kamiński, E. Kamińska, *Comparative studies on the nature and kinetics of phase transitions in plastic crystals: Hydrogen-bonded adamantane derivatives*, J. Mol. Liq. 413 (2024) 125907.

Uzyskane w pracy wyniki Doktorantka prezentowała również na sześciu konferencjach naukowych.

Na podkreślenie zasługuje wysoki całkowity dorobek Doktorantki jako młodego naukowca. Oprócz cyklu publikacji będących podstawą pracy doktorskiej, Pani mgr Paulina Jesionek-Ratka jest współautorem kolejnych czterech publikacji w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej. Łączny współczynnik oddziaływania Impact Factor dla tych prac wynosi $IF = 18.7$ oraz łączna punktacja MNiSW=480. Szeroki udział w innych projektach naukowych w trakcie realizacji pracy doktorskiej, potwierdza uznanie dla jej umiejętności prowadzenia pracy badawczej.

Przedstawiona do recenzji praca ma układ typowy dla prac doktorskich opartych o cykl publikacji. Zawiera: wprowadzenie teoretyczne, cel pracy oraz dorobek naukowy Doktorantki, omówienie i dyskusję wyników, treść artykułów stanowiących podstawę pracy doktorskiej wraz z oświadczeniami współautorów, podsumowanie i wnioski oraz spis cytowanych pozycji literaturowych.

Wstęp teoretyczny jest doskonałym wprowadzeniem do realizowanej tematyki badawczej. W pracy cytowanych jest 95 dobrze dobranych i aktualnych pozycji literaturowych prezentujących aktualny stan wiedzy na temat prowadzonej tematyki badawczej.

Podjęta tematyka badawcza jest bardzo trafna i w pełni uzasadniona. Badanie dynamiki molekularnej, oddziaływań międzycząsteczkowych substancji, a w szczególności substancji aktywnych biologicznie jest niezwykle interesujące i ważne zarówno z punktu widzenia fizykochemicznego jak i farmaceutycznego.

Jak we wprowadzeniu zauważyła Doktorantka, przejście szkliste to jedno z najbardziej intrygujących i wciąż nie do końca poznanych zjawisk w fizyce materii skondensowanej. Jego natura jest przedmiotem licznych dyskusji wśród naukowców. Pomimo wielu prac eksperymentalnych i teoretycznych, wiele kwestii wciąż nie zostało w pełni poznane i wymaga dalszych badań.

Głównym celem niniejszej rozprawy doktorskiej było scharakteryzowanie własności termicznych, struktury cząsteczkowej, oddziaływań międzycząsteczkowych i dynamiki molekularnej wybranych zasocjowanych amorficznych/tworzących fazy plastyczne substancji aktywnych biologicznie oraz ich pochodnych: tikagreloru, enancjomerów flurbiprofenu i ich mieszaniny racemicznej oraz trzech pochodnych adamantanu (1-adamantyloaminy, 1-adamantanolu i 3-amino-1-adamantanolu), w różnych warunkach termodynamicznych (T, p).

W poszczególnych pracach dla zrealizowania założonych celów badawczych stosowano adekwatne nowoczesne metody analityczne takie jak: dyfrakcja rentgenowska (XRD), różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC), spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR), spektroskopia Ramana oraz szerokopasmowa spektroskopia dielektryczna (BDS).

Ważnym aspektem badań były wysokociśnieniowe eksperymenty dielektryczne, które umożliwiły wgląd w dynamikę strukturalną, charakter przejść fazowych występujących w badanych układach (zwłaszcza formujących fazy plastyczne), jak również pośrednio, w oparciu o dodatkową analizę szeregu parametrów (takich jak kształt dyspersji α) w siłę i charakterystykę wiązań wodorowych podczas procesu kompresowania.

Z punktu widzenia farmaceutycznego badania nad uzyskaniem amorficznej postaci leku są bardzo interesujące. Należy jednak pamiętać, że otrzymanie/wprowadzenie nowych postaci znanych i stosowanych leków wiąże się z licznymi problemami. Uzyskanie postaci amorficznej leków zwiększa ich rozpuszczalność co wiąże się z biodostępnością. Odpowiedź jak wpłynie to na przebieg terapii wymaga dodatkowych badań klinicznych co wiąże się często z dużymi kosztami. Drugim problemem jest stabilność (trwałość) fazy amorficznej.

Badania prowadzone na potrzeby niniejszej rozprawy doktorskiej były finansowane przez NCN w ramach projektu OPUS 21. Tak więc, potrzeba i celowość prowadzenia tego typu badań zostały już wcześniej zweryfikowane przez recenzentów NCN podczas procesu pozyskiwania grantu.

W publikacji P1 przebadano właściwości termiczne, zmienności populacji wiązań wodorowych, a także dynamikę molekularną tikagreloru (aktywnej biologicznie substancji stosowanej w leczeniu chorób sercowo-naczyniowych). Do badań zastosowano techniki różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC), spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR) oraz szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej BDS.

Badania prowadzono w różnych warunkach termodynamicznych, przy ciśnieniu otoczenia i podwyższonym. Celem badań było określenie związku między siłą/układem międzycząsteczkowych wiązań wodorowych a kształtem procesu strukturalnego. Dla zrealizowania założonego celu pracy wykonano eksperymenty na szkle zagęszczonym, jak również witrifikowanym. Uzyskane wyniki przedyskutowano z uzyskanymi wcześniej dla rytonawiru. Przeprowadzone kompleksowe badania dielektryczne wykazały m.in. silną wrażliwość strukturalnej relaksacji (α) na kompresję.

Uzyskane wyniki stanowią przesłankę do dalszych badań na temat związku między układem/charakterem wiązań wodorowych a kształtem procesu relaksacji strukturalnej w różnych warunkach termodynamicznych. Jak przedstawiono w pracy, procesy takie można analizować pośrednio, badając właściwości szkła zagęszczonego ciśnieniowo.

W publikacji P2 zostały opisane badania dotyczące właściwości strukturalnych, termicznych oraz dynamiki molekularnej flurbiprofenu (aktywnej biologicznie substancji należącej do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych). Celem badań było określenie m.in. różnic w organizacji molekularnej cząsteczek (powodowanych obecnością/różnym układem wiązań wodorowych) w czystych enancjomerach (*R* i *S*) a mieszaninie racemicznej, zarówno w stanie krystalicznym jak i w fazie cieczy przechłodzonej.

Istotnym aspektem badań było także zweryfikowanie, czy struktura cząsteczkowa, właściwości termiczne oraz dynamika molekularna czystych izomerów są podobne do tych obserwowanych dla racematu w różnych warunkach termodynamicznych.

Wyniki badań przeprowadzonych z wykorzystaniem techniki dyfrakcji rentgenowskiej wykazały różnice między strukturą krystaliczną obu enancjomerów a mieszaniny racemicznej (układ trójskośny w przypadku racematu *RS* i ortorombowy dla enancjomerów *R* i *S*). Autorzy sugerują, że różnice te mogą wynikać z przestrzennej organizacji molekuł oraz ich oddziaływań

poprzez wiązania wodorowe. Co istotne, wykazano że po stopieniu, różnice pomiędzy obydwooma enancjomerami a racematem nie były zauważalne. Podobny efekt obserwowano również wykorzystując metodę spektroskopii w podczerwieni FTIR. Na podstawie analizy widm FTIR form krystalicznych badanych substancji stwierdzono, że cząsteczki racematu tworzą typowe struktury dimeryczne, natomiast cząsteczki czystych enancjomerów formują długie, związane za pomocą wiązań wodorowych łańcuchy. Prowadzone badania wspomagane były symulacjami dynamiki molekularnej i obliczeniami chemii kwantowej. Wskazały one na znaczącą rolę F-II oddziaływań na lokalny układ cząsteczek w sieci krystalicznej oraz cieczy przechłodzonej.

Celem kolejnych dwóch prac wchodzących w skład cyklu było poznanie natury przejść fazowych w trzech pochodnych adamantanu zawierających fragmenty strukturalne/grupy funkcyjne t.j. NH_2 oraz OH - mające istotny wpływ na charakter oraz siłę wiązań wodorowych.

W publikacji P3 do zbadania przemian fazowych w 1-adamantyloaminie (amantadynie - aktywnej substancji stosowanej w leczeniu choroby Parkinsona) oraz 1-adamantanolu zastosowano metodę dyfrakcji rentgenowskiej (XRD), różnicowej kalorymetrii skaningowej (DSC), spektroskopii w podczerwieni z transformacją Fouriera (FTIR) oraz szerokopasmowej spektroskopii dielektrycznej BDS. Ważnym elementem badań było określenie wpływu wysokiej kompresji na przejścia fazowe w rozpatrywanych pochodnych adamantanu. Wysokociśnieniowe eksperymenty dielektryczne wykonano zarówno dla 1-adamantyloaminy jak i 1-adamantanolu.

W publikacji P4 przedstawiono badania termiczne, strukturalne oraz spektroskopowe kolejnej pochodnej adamantanu (3-amino-1-adamantanolu), związku zawierającego obie grupy funkcyjne występujące w poprzednio analizowanych izomerach. Uzyskane wyniki przedyskutowano z wynikami uzyskanymi dla 1-adamantyloaminy oraz 1-adamantanolu.

W przypadku rozprawy doktorskiej opartej o współautorski cykl publikacji istotnym elementem recenzji jest ocena indywidualnego udziału Doktoranta w poszczególnych publikacjach stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej.

We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, a w dwóch również autorem korespondencyjnym. Oświadczenia współautorów potwierdzają wiodącą rolę Doktorantki w trakcie realizacji badań oraz redakcji publikacji polegającą m.in. na: współtworzeniu hipotezy badawczej, przygotowaniu próbek, wykonaniu pomiarów dielektrycznych przy ciśnieniu

otoczenia oraz w warunkach wysokiej kompresji, analizie otrzymanych danych, dyskusji uzyskanych wyników oraz redakcji manuskryptów.

Z obowiązku recenzenta polegającego na wskazaniu uchybień, pomyłek lub kwestii wymagających skomentowania, mogę stwierdzić że rozprawa doktorska została przygotowana bardzo starannie. Pewne nieliczne uchybienia mają znaczenie drugorzędne (lub marginalne) i nie mają żadnego znaczenia dla wartości merytorycznej pracy.

Drobne uwagi to m.in.:

Doktorantka używa określenia „spektroskopia podczerwona”. Właściwym określeniem jest „spektroskopia w podczerwieni”.

Dla określenia struktury związku (np. konformacji) zamiast „struktura atomowa” powinno się stosować określenie „struktura cząsteczkowa”.

Na stronie 15 zamieszczone jest stwierdzenie, że skutkiem wysokiej kompresji może być zmiana konfiguracji (E-Z) związków. Takie przemiany wymagają zerwania wiązania chemicznego. Proszę o krótki komentarz.

Czy prowadzone były próby otrzymania monokryształów analizowanych związków ? Pozwoliłoby to na jednoznaczne określenie charakteru oddziaływań międzycząsteczkowych w fazie krystalicznej.

Czy prowadzono próby rozpuszczalności fazy krystalicznej oraz amorficznej substancji ? (interesujące z punktu widzenia farmaceutycznego).

Podsumowanie.

Recenzowana rozprawa doktorska składa się z cyklu czterech publikacji o wysokiej wartości merytorycznej, opublikowanych w wysokiej rangi czasopismach naukowych, więc publikacje te już wcześniej zostały wnikliwie zrecenzowane przez ekspertów wydawnictw naukowych. Przedstawione w publikacjach badania zostały perfekcyjnie zaplanowane i wykonane. Doktorantka wykazała się umiejętnością korzystania z nowoczesnych technik badawczych. Indywidualny wkład Doktorantki w publikacje (polegający m.in. na współtworzeniu koncepcji badawczej, analizie i opracowaniu wyników, wyciąganiu właściwych wniosków) potwierdza jej wiedzę oraz umiejętność prowadzenia badań naukowych.

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że w mojej opinii przedstawiona do oceny praca w pełni odpowiada wymaganiom stawianym pracom doktorskim i wnioskuję do Rady Naukowej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego, o dopuszczenie Pani mgr Pauliny Jesionek-Ratka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rozprawę oceniam bardzo wysoko, biorąc pod uwagę zakres i sposób wykonania badań, innowacyjność zastosowanych metod oraz jej możliwości aplikacyjne wnioskuję o jej wyróżnienie.

Andrzej Dęba