



Politechnika Łódzka

Katedra Fizyki Molekularnej

Łódź, 14.08.2025

dr hab. inż. Lidia Okrasa

e-mail: lidia.okrasa@p.lodz.pl

tel. +48 42 6313286

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Pauliny Jesionek-Ratki

zatytułowanej:

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

Rozprawa doktorska mgr Pauliny Jesionek-Ratki została zrealizowana w Instytucie Chemii Wydziału Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach pod kierunkiem prof. dr. hab. Kamila Kamińskiego oraz prof. dr hab. n. farm. Ewy Oziminy-Kamińskiej. Celem pracy było zrozumienie mechanizmów przejść fazowych (w tym pod wpływem ciśnienia), dynamiki molekularnej oraz wpływu oddziaływań międzycząsteczkowych (np. wiązań wodorowych, F- π stacking) na właściwości fizykochemiczne i zastosowania farmaceutyczne wybranych substancji aktywnych.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska obejmuje cykl czterech, spójnych tematycznie publikacji naukowych, w których Doktorantka opisuje właściwości termiczne, strukturalne i dielektryczne wybranych związków organicznych, takich jak tikagrelor, flurbiprofen oraz pochodne adamantanu. Publikacje zostały opublikowane w latach 2023-2024 w renomowanych czasopismach naukowych o wysokim współczynniku oddziaływania IF z listy JCR (IF = 2,8 ÷ 5,3). Są one także wysoko punktowane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (trzy publikacje mają po 140 punktów a jedna ma 100 punktów wg. listy MNiSW). We wszystkich tych publikacjach Paulina Jesionek-Ratka jest pierwszym autorem, co wskazuje na jej duże zaangażowanie w prowadzenie badań, analizę i interpretację uzyskanych wyników oraz ich opis. Znaczący udział Doktorantki potwierdzają

adres do korespondencji:

90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A27

tel. 42 631 32 05, fax 42 631 32 18,

www.kfm.p.lodz.pl, www.p.lodz.pl



także zebrane deklaracje współautorów tych publikacji. Z deklaracji wynika, że wkład Doktorantki w te publikacje polegał na zebraniu danych literaturowych, przygotowaniu próbek, wykonaniu pomiarów dielektrycznych, analizie wszystkich wyników oraz pracy nad tekstem manuskryptów. Moim zdaniem wszystkie artykuły są bardzo dobrze przygotowane, opracowane z systematyczną i dogłębną analizą oraz opisem wyników. Zawierają oryginalne, obszerne oraz bardzo użyteczne wyniki.

Publikacje składające się na rozprawę doktorską Pauliny Jesionek-Ratki to:

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

P2. *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*, P. Jesionek, B. Hachuła, K. Jurkiewicz, P. Włodarczyk, M. Hreczka, K. Kamiński, E. Kamińska, *The Journal of Physical Chemistry B* 128 (2024) 4021–4032;

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

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

Pierwszy z artykułów P1 (*Sci. Rep.* 13 (2023) 8890) przedstawia szczegółowe badania właściwości w warunkach wysokiego ciśnienia silnie asocjującego aktywnego składnika leku (API z ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*) stosowanego w chorobach sercowo-naczyniowych - tikagreloru (TICA). Celem pracy było zrozumienie wpływu ciśnienia i temperatury na dynamikę molekularną TICA w stanie przechłodzonym i szklistym, ze szczególnym uwzględnieniem relaksacji strukturalnej α oraz wtórnej β . W pracy zastosowano zaawansowane techniki: spektroskopii dielektrycznej (BDS), spektroskopii w podczerwieni (FTIR) oraz kalorymetrii różnicowej (DSC). Wyniki wykazały, że relaksacja α jest wyjątkowo wrażliwa na kompresję, co potwierdza wysoką czułość struktury molekularnej na zmiany ciśnienia. Jednocześnie, mimo tej wrażliwości, kształt piku relaksacyjnego pozostaje niezmienny przy stałym czasie relaksacji, co wskazuje na spełnienie zasady superpozycji temperatury i ciśnienia. Co istotne, badania FTIR dla

adres do korespondencji:

90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A27

tel. 42 631 32 05, fax 42 631 32 18,

www.kfm.p.lodz.pl, www.p.lodz.pl



zwykłego i zagęszczonego ciśnieniowo szkła TICA wykazały brak reorganizacji wiązań wodorowych pod wpływem ciśnienia, co odróżnia ten związek od innych opisanych wcześniej API, takich jak np. ritonawir. Proces β typu Johari’ego–Goldstein’a okazał się bardzo czuły na ciśnienie, a jego analiza pozwoliła na określenie parametrów aktywacyjnych, takich jak entropia i objętość aktywacji. Entropia aktywacji relaksacji β (ΔS_β) ma dodatnią wartość i nieznacznie wzrasta wraz z ciśnieniem, co może wynikać z drobnych zmian konformacyjnych cząsteczek TICA. Publikacja ta wnosi istotny wkład w zrozumienie stabilności strukturalnej API w warunkach technologicznych, takich jak kompresja podczas tabletkowania.

Druga publikacja, oznaczona jako P2 (*J. Phys. Chem. B.* 128 (2024) 4021–4032) poświęcona jest kompleksowym badaniom nad różnicami w organizacji i dynamice molekularnej cząsteczek enancjomerów (S i R) oraz racematu flurbiprofenu (FLP). W pracy zastosowano szeroki zakres metod: dyfrakcję rentgenowską (XRD), spektroskopię FTIR, kalorymetrię DSC, spektroskopię dielektryczną, symulacje dynamiki molekularnej (MD) oraz obliczenia chemii kwantowej (DFT). Badania wykazały, że w stanie krystalicznym enancjomery FLP formują długie, wodorowo związane łańcuchy, podczas gdy racemat preferuje struktury dimeryczne o bardziej uporządkowanej organizacji. Po stopieniu różnice strukturalne zanikają - wszystkie formy mają podobne widma FTIR i XRD. Różnice strukturalne przekładają się na wyraźne zmiany w objętości aktywacji procesu α (ΔV_α). Jest ona wyższa dla enancjomerów, co wskazuje na większe skupienie molekularne. Wynika to z faktu, że w racemacie istnieją dwie możliwości oddziaływań stosów aromatycznych (π stacking) – równoległe i antyrównoległe, gdy w czystym enancjomerze S występują jedynie struktury równoległe. Zostało to potwierdzone również przez symulacje MD i DFT. Badania BDS wykazały, że wszystkie formy wykazują relaksacje: α (strukturalną) i β (wtórną). Na podstawie analizy relaksacji strukturalnej wyznaczono wartości temperatury zeszklenia T_g i stwierdzono, że są one zbliżone dla wszystkich próbek. Zostało to potwierdzone także przez badania DSC, gdzie dodatkowo wykazano podobieństwo skoku pojemności cieplnej (ΔC_p) oraz wartości temperatury topnienia (T_m). Analiza wysokociśnieniowych badań dielektrycznych wykazała spełnienie reguły izochronicznej superpozycji czasów relaksacji α i β , z wyjątkiem przypadku enancjomerów, zwłaszcza R, gdzie obserwuje się poszerzenie lewego zbocza piku α wraz ze wzrostem ciśnienia. Publikacja ta wnosi nowe spojrzenie na znaczenie chiralności w projektowaniu leków, pokazując, że subtelne różnice w strukturze mogą mieć istotne konsekwencje dla aktywności biologicznej i stabilności farmaceutycznej.

adres do korespondencji:

90-924 Łódź, ul. Żeromskiego 116, budynek A27

tel. 42 631 32 05, fax 42 631 32 18,

www.kfm.p.lodz.pl, www.p.lodz.pl



Celem kolejnej publikacji P3 (*Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* 299 (2023) 122794) było porównanie właściwości dwóch pochodnych adamantanu: 1-adamantyloaminy (1-NH₂-ADM), który jest lekiem znanym jako amantadyna, oraz 1-adamantanolu (1-OH-ADM), który jest substancją o silniejszych wiązaniach wodorowych. Dobór materiałów pozwolił na zbadanie wpływu rodzaju grupy funkcyjnej (NH₂ vs OH) na charakter przejść fazowych oraz ich ewolucję pod wpływem ciśnienia. Zastosowano metody badawcze takie, jak: DSC, XRD, FTIR, Raman oraz BDS, zarówno w warunkach atmosferycznych, jak i pod wysokim ciśnieniem. W badanych związkach wykazano obecność różnych przejść fazowych: 1-OH-ADM wykazuje jedno klasyczne przejście pomiędzy kryształem uporządkowanym (OC) a kryształem plastycznym (PC) natomiast 1-NH₂-ADM wykazuje aż trzy przejścia fazowe pomiędzy różnymi formami PC. Co ważne te przejścia fazowe były także widoczne w widmach dielektrycznych badanych materiałów. Badania dielektryczne pod ciśnieniem były zdominowane przez przewodnictwo stałoprądowe. Uzyskane wyniki pozwoliły jednak na określenie wartości ciśnień, w których występowały przejścia fazowe, a także zbadaniu ich kinetyki. Różnice w przejściach fazowych badanych API mogą mieć bezpośrednie znaczenie dla technologii farmaceutycznej, szczególnie w kontekście stabilności substancji aktywnych podczas procesów takich jak tabletkowanie, gdzie występuje kompresja.

Ostatnia praca, P4 (*J. Mol. Liq.* 413 (2024) 125907) poświęcona jest analizie przejść fazowych w nowym związku: 3-amino-1-adamantanolu (3-NH₂-1-OH-ADM) oraz porównaniu jego właściwości z wcześniej badanymi i opisanymi w pracy P3: 1-NH₂-ADM i 1-OH-ADM. Praca koncentruje się na analizie przejść fazowych oraz ich kinetyce. Wykazano obecność dwóch głównych przejść fazowych: OC–PC(I) oraz PC(I)–PC(II), a także subtelnego zdarzenia przy 293 K, które nie jest klasycznym przejściem fazowym, lecz zmianą w orientacyjnym nieporządku. Badania izotermiczne wykazały, że przejścia mają charakter kinetyczny – zachodzą stopniowo w czasie, co potwierdzono zmianami w przewodności oraz drganiach grup CH, NH₂ i OH. Spektroskopia FTIR i Ramana pozwoliła na określenie sekwencji zmian w drganiach molekularnych, pokazując, że grupy CH reorganizują się szybciej niż polarne grupy OH i NH₂, wskazując na różnice w mobilności tych grup funkcyjnych. Zmiany w przewodności i drganiach molekularnych są ze sobą powiązane, ale zachodzą z różną szybkością. Publikacja wnosi nowatorskie podejście do analizy przejść fazowych w materiałach farmaceutycznych, pokazując, że ich charakter może być bardziej złożony niż dotychczas sądzono.

Podsumowując wszystkie cztery publikacje koncentrują się na badaniach wpływu ciśnienia i temperatury na przejścia fazowe substancji czynnych różnych leków. Najważniejsze, moim zdaniem, wnioski płynące z tej pracy doktorskiej to fakt, że związki o silnych wiązaniach wodorowych (np. ticagrelor, flurbiprofen, pochodne adamantanowe) wykazują dużą wrażliwość relaksacji molekularnej na kompresję. Dodatkowo lokalne różnice w strukturze molekularnej mogą wpływać na właściwości fizyczne i farmaceutyczne API pomimo ich podobieństw makroskopowych. Praca doktorska Pani Jesionek-Ratki pokazuje też, że zrozumienie przejść fazowych i dynamiki molekularnej pozwala na lepsze projektowanie formulacji leków, szczególnie dla substancji aktywnych takich jak amantadyna czy tikagrelor.

Przedruk przedstawionych powyżej artykułów wraz z oświadczeniami współautorów stanowi III rozdział rozprawy doktorskiej Pauliny Jesionek-Ratki. Poprzedzają go dwa rozdziały- w pierwszym rozdziale Doktorantka umieściła wprowadzenie literaturowe oraz cel pracy a w kolejnym rozdziale omówiła otrzymane wyniki stanowiące podstawę jej rozprawy doktorskiej. Rozprawę doktorską kończą podsumowanie i wnioski oraz spis literatury składający się z 95 pozycji. Całość pracy liczy 138 stron.

Rozprawa prezentuje wysoki poziom merytoryczny i eksperymentalny. Autorka wykazuje dużą samodzielność badawczą, umiejętność stosowania zaawansowanych technik analitycznych oraz zdolność do interpretacji wyników w kontekście aktualnej literatury. Praca wnosi istotny wkład w rozwój wiedzy o przejściach fazowych w związkach organicznych, szczególnie w kontekście ich zastosowań farmaceutycznych.

Pragnę również nadmienić, że oprócz czterech artykułów zawartych w tej rozprawie Paulina Jesionek-Ratka jest współautorem czterech innych publikacji, oraz ośmiu prezentacji na konferencjach naukowych. Świadczy to jednoznacznie o dużym zaangażowaniu Doktorantki w pracę naukową.

Znalazłam w pracy nieliczne błędy i nieścisłości:

1. Doktorantka używa terminów, które nie są oficjalnie przejęte a jeśli już to używa się ich raczej w żargonowej mowie. Zamiast pojawiających się na stronie 12 pojęć „amorfik” i „przeciśnieniowanie” powinno się raczej użyć terminów „substancja amorficzna” i „kompresja”. Nawiasem mówiąc całe sformułowanie „dobór tempa przeciśnieniowania i temperatury” jest niepoprawne. Tempo może bowiem być co najwyżej zmiany temperatury a nie samej temperatury, która nie ma tempa. Innym pojęciem

niepoprawnym według mnie jest termin „pomiaru podczerwone” użyty na stronie 17. Powinno się raczej napisać „pomiaru w podczerwieni”.

2. Nie bardzo rozumiem co Doktorantka miała na myśli pisząc na stronie 15 o przejściu „ze stanu nieuporządkowanego do uporządkowanego/nieuporządkowanego”, zwłaszcza w świetle stosowania przez nią znaku ukośnika w wielu innych przypadkach jako pokazanie alternatywnych sformułowań, np. kontrolowanie/przewidywanie, czy produktu/preparatu użytych na tej samej stronie, co moim zdaniem czasem wygląda trochę dziwnie, jakby nie mogła się zdecydować, którego synonimu użyć. Jednak w opisie kryształów plastycznych użycie ukośnika ma zdecydowanie inne znaczenie. Jakże?
3. Na stronie 22 Doktorantka opisując termogramy DSC napisała, że w czasie ogrzewania zeszkłonej substancji widać endotermiczny skok związany z przejściem do fazy szklistej, co oczywiście jest błędem. Z przejściem do fazy szklistej możemy mieć do czynienia wyłącznie w trakcie chłodzenia, natomiast w trakcie ogrzewania widzimy przejście z fazy szklistej do elastycznej. W publikacji P1 diagram ten jest opisany prawidłowo.
4. Na stronie 11 Doktorantka napisała, że przejście szkliste nie jest przemianą drugiego rodzaju, ale tylko ją przypomina, co oczywiście jest prawdą. Jednak argument, że świadczy o tym brak „pionowej nieciągłości” w zależności $C_p(T)$ jest według mnie niewystarczający. Takie rozmycie może wynikać m.in. z heterogeniczności strukturalnej: różne obszary materiału mogą zeszklić się w różnym tempie. Przemiany Ehrenfesta zakładają jednak, że układ jest w równowadze termodynamicznej i że można opisać go funkcjami stanu. W przypadku przejścia szklistego układ zatrzymuje się w stanie nierównowagi – nie ma jednej, dobrze zdefiniowanej funkcji stanu i to dlatego nawet jeśli obserwujemy skok w pojemności cieplnej, nie możemy przypisać mu znaczenia termodynamicznej nieciągłości w sensie Ehrenfesta. I to z tego wynika zależność temperatury zeszklenia od szybkości zmiany temperatury i/lub ciśnienia. Czy Doktorantka mogłaby się odnieść do tych potencjalnych różnic T_g ? Jakiego mogą one być duże?
5. Rysunek 1 i Tabela 1 powinny według mnie być pokazane bezpośrednio po wprowadzeniu ich opisu w tekście, a nie kilka stron dalej na końcach rozdziałów.
6. W spisie konferencji brak podania rodzaju prezentacji oraz listy współautorów.

Pragnę podkreślić, że zawarte w recenzji drobne uwagi krytyczne w żaden sposób nie podważają głównych dokonań przedstawionych w rozprawie i nie mogą mieć istotnego

wpływu na jej ocenę. Jestem w pełni przekonana, że rozprawa doktorska zatytułowana "Badanie dynamiki i oddziaływań molekularnych w zasocjowanych substancjach aktywnych i ich pochodnych tworzących struktury supramolekularne w różnych warunkach termodynamicznych" autorstwa Pauliny Jesionek-Ratki spełnia wszelkie wymogi formalne i naukowe (art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie podstawy i nauki (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z uzup.)) i rekomenduję kontynuowanie dalszych etapów postępowania niezbędnego do uzyskania stopnia doktora.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Uzasadnienie: Rozprawa Pauliny Jesionek-Ratki prezentuje wyjątkowo wysoki poziom merytoryczny i eksperymentalny. Autorka wykazała się samodzielnością badawczą, umiejętnością stosowania zaawansowanych technik oraz zdolnością do interpretacji wyników w kontekście aktualnej literatury. Praca wnosi istotny wkład w zrozumienie przejść fazowych i dynamiki molekularnej w związkach organicznych o znaczeniu farmaceutycznym. Wyniki mają wartość aplikacyjną – mogą być wykorzystane w projektowaniu stabilnych leków. Publikacje zostały opublikowane w renomowanych czasopismach, a ich spójność tematyczna i jakość naukowa zasługują na szczególne uznanie. Biorąc pod uwagę oryginalność, znaczenie praktyczne oraz kompetencje Doktorantki, rozprawa według mojej opinii zasługuje na wyróżnienie.

Elżbieta Oliva