



prof. dr hab. Iwona Łakomska
Zespół naukowy *Chemia Bionieorganiczna i Koordynacyjna*
Wydział Chemii UMK
ul. Gagarina 7
87-100 Toruń
email: iwona.lakomska@umk.pl

Toruń, 10.09.2025 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej
mgr inż. Agnieszki Śliwińskiej**

Znane od ponad stulecia ciecze jonowe (ang. *ionic liquids*, ILs) stanowią klasę związków chemicznych zbudowanych z dużych, asymetrycznych jonów organicznych i/lub nieorganicznych, których rozmiar oraz nieregularny kształt uniemożliwiają uporządkowane upakowanie w sieć krystaliczną. W konsekwencji charakteryzują się one relatywnie niską temperaturą topnienia – często pozostając cieciami już w temperaturze pokojowej – a także wyjątkowymi właściwościami fizykochemicznymi, takimi jak: niska prężność pary, wysoka lepkość, szerokie okno elektrochemiczne, zdolność przewodzenia prądu elektrycznego, a także znaczna stabilność termiczna i chemiczna. Unikalny profil właściwości cieczy jonowych determinuje ich rosnące znaczenie w nowoczesnych technologiach chemicznych, materiałowych i elektrochemicznych. Znajdują one zastosowanie m.in. jako przyjazne środowisku alternatywy lotnych rozpuszczalników organicznych, elektrolity w bateriach litowo-jonowych, superkondensatorach, a także jako komponenty materiałów funkcjonalnych, takich jak wyświetlacze elektrochromowe, sensory chemiczne, powłoki przewodzące czy membrany jonoselektywne. W ostatnich latach obserwuje się dynamiczny wzrost zainteresowania cieciami jonowymi również w kontekście technologii zrównoważonego rozwoju – w tym w procesach recyklingu metali z odpadów elektronicznych, przetwórstwie materiałów, a także w chemii katalitycznej (jako środowiska reakcyjne, katalizatory lub ich nośniki). Ponadto, ze względu na możliwość precyzyjnego projektowania struktury molekularnej (tzw. podejście *task-specific*), ciecze jonowe stają się przedmiotem intensywnych badań w obszarze dostarczania substancji aktywnych, w tym kontrolowanego uwalniania leków.

Pomimo licznych zalet, zastosowanie cieczy jonowych w naukach farmaceutycznych nadal pozostaje ograniczone, głównie z uwagi na kwestie związane z ich biokompatybilnością oraz



toksycznością. Coraz więcej doniesień naukowych wskazuje jednak na istotny potencjał tych układów, zwłaszcza w kontekście zwiększania rozpuszczalności trudno rozpuszczalnych substancji czynnych oraz poprawy biodostępności leków – m.in. poprzez tworzenie tzw. API-ILs (ang. *Active Pharmaceutical Ingredient – Ionic Liquids*), w których substancja czynna stanowi integralny składnik cieczy jonowej. W nurt tych badań bardzo dobrze wpisuje się recenzowana rozprawa doktorska mgr inż. Agnieszki Śliwińskiej, zatytułowana „*Właściwości fizykochemiczne i aktywność biologiczna chinolanów z cieczami jonowymi w postaci API-IL*”. Praca została wykonana w Katedrze Chemii Fizycznej Politechniki Warszawskiej, pod kierunkiem dr hab. Anety Pobudkowskiej-Mireckiej, prof. uczelni, i stanowi podstawę do ubiegania się o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk ścisłych i przyrodniczych, w dyscyplinie nauki chemiczne. Tematyka rozprawy koncentrująca się na zastosowaniu cieczy jonowych do poprawy rozpuszczalności i biodostępności wybranych substancji farmaceutycznych, jest niezwykle aktualna i wpisuje się w globalny trend poszukiwania innowacyjnych systemów nośnikowych w technologii leków oraz projektowania materiałów o ściśle określonych właściwościach biologicznych i fizykochemicznych. Podjęta w rozprawie problematyka ma istotne znaczenie zarówno poznawcze, jak i aplikacyjne – z wyraźnym potencjałem oddziaływania na zdrowie publiczne i rozwój nowoczesnych terapii.

Przedstawiona do recenzji polskojęzyczna rozprawa doktorska, licząca 217 stron, ma charakter klasycznego opracowania. Zawiera polsko- i anglojęzyczne streszczenie, spis treści, wstęp, w którym zdefiniowano główne założenia pracy, wprowadzenie, podstawy teoretyczne, zastosowane metody badawcze i procedury eksperymentalne, prezentację wyników badań, dyskusję oraz wnioski, materiały uzupełniające, bibliografię składającą się z 136 pozycji. Po cytowanej literaturze znajduje się wykaz skrótów oraz spis schematów, tabel i wykresów. Profesjonalna i bardzo estetyczna forma rozprawy doktorskiej zachęca do lektury.

Ocena merytoryczna pracy

Opracowanie rozpoczyna się od *Wstępu*, w którym zdefiniowano główny cel badawczy rozprawy doktorskiej i określono 7 zadań badawczych, stanowiących etapy jego osiągnięcia. Przedstawione cele badawcze sformułowano w sposób jasny i logiczny. Obejmują one szerokie spektrum zagadnień – od syntezy zmodyfikowanych cieczy jonowych i soli aktywnych składników farmaceutycznych, przez ich charakterystykę z wykorzystaniem różnych metod



badawczych, aż po badania przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe *in vitro*. Po tym trochę zaskakującym *Wstępie* następuje dopiero *Wprowadzenie* czytelnika w tematykę realizowanych badań i uzasadnienie ich znaczenia dla współczesnego społeczeństwa. W tym rozdziale Doktorantka w zwięzły sposób przedstawiła zagadnienia związane z niską rozpuszczalnością farmaceutyków i konsekwencjami, które nie tylko utrudniają prowadzenie badań naukowych zmierzających do określenia potencjału farmakologicznego związków, ale często powodują uzyskiwania nierzetelnych i przypadkowych wyników, co oczywiście budzi frustrację u naukowca, ale jednocześnie uruchamia jego kreatywność i poszukiwanie nowych rozwiązań poprawy biodostępności farmaceutyków. W literaturze przedmiotu znane są techniki zwiększania rozpuszczalności, o których skrótowo wspomniano w kolejnym podrozdziale dysertacji. Następnie Autorka scharakteryzowała chemioterapeutyki. W przedstawionym skrótowym opracowaniu zabrakło odniesienia do faktu, że chemioterapeutyki znajdują szerokie zastosowanie również w leczeniu chorób nowotworowych. Moim zdaniem, w tym miejscu warto byłoby pogłębić analizę dostępnych źródeł literaturowych. Szkoda, że omawiany podrozdział oparto jedynie na kilku pozycjach literaturowych, bez szerszego ukazania zastosowań chinolanów, które stanowiły przedmiot badań własnych. W dalszej części pracy przedstawiono budowę oraz charakterystykę cieczy jonowych, ze szczególnym uwzględnieniem ich zastosowania w tworzeniu układów typu aktywny składnik farmaceutyczny – ciecz jonowa (API-IL). Opracowanie teoretyczne zwieńczono omówieniem podstawowych zagadnień związanych z równowagami fazowymi oraz stałymi kwasowości, jak również prezentacją modeli matematycznych i równań korelacyjnych opisujących zachowanie roztworów rzeczywistych.

W kolejnym rozdziale *Zastosowane metody badawcze i procedury eksperymentalne* Doktorantka precyzyjnie i z wielką starannością opisuje metody syntezy i charakterystykę fizykochemiczną obejmującą analizę kalorymetryczną, równowagi fazowe, stałe kwasowości, profile uwalniania substancji a także pilotażowe badania przeciwbakteryjne i przeciwnowotworowe uzyskanych 14 nowych cieczy jonowych jak również połączonych z nimi aktywnych składników farmaceutycznych. Praca zawiera obszerny materiał eksperymentalny, starannie udokumentowany w formie tabel, wykresów, schematów oraz widm ^1H i ^{13}C NMR, zamieszczonych bezpośrednio w rozdziałach *Zastosowane metody badawcze i procedury*



eksperymentalne Prezentacja wyników badań lub w kolejnym rozdziale *Materiały uzupełniające* dysertacji.

Istotnym elementem opracowania jest *Dyskusja oraz wnioski*, która przedstawia bardzo szeroki materiał badawczy stanowiący bazę do dyskusji i wyciągania wniosków końcowych. Koncepcja pracy jest dojrzała naukowa. Na uznanie zasługuje staranność widoczna zarówno w pracy eksperymentalnej jak i w edycyjnym opracowaniu rozprawy. Doktorantka wykazała się umiejętnością planowania i realizacji eksperymentów, a także właściwego doboru metod badawczych adekwatnych do rozwiązywanych problemów naukowych. Wykazała również zdolność do pracy z dużą ilością danych, ich poprawnej analizy, logicznego wnioskowania oraz krytycznej oceny uzyskiwanych rezultatów.

Do niewątpliwych osiągnięć wśród bogatego materiału doświadczalnego prezentowanego w rozprawie doktorskiej należy uznać: **i)** opracowanie i zaimplementowanie niskokosztowych metod otrzymywania cieczy jonowych oraz soli API; **ii)** uzyskanie układów AIP-IL zwiększających rozpuszczalność substancji aktywnej; **iii)** wykazanie wpływu budowy chemicznej cieczy jonowej na profil uwalniania aktywnych składników farmaceutycznych.

Pewnym niedosytem tego opracowania jest brak dogłębnej analizy wpływu modyfikacji cieczy jonowych na właściwości fizykochemiczne oraz biologiczne API-IL. Mam nadzieję, że w trakcie publicznej dyskusji Doktorantka pochwali się wynikami badań własnych i w oparciu o korelację struktura-aktywność, podejmie próbę wskazania najbardziej obiecującego modelu, który

w przyszłości mógłby znaleźć praktyczne zastosowanie. Zasadne wydaje się także szersze doprecyzowanie kryteriów doboru farmaceutyków wybranych do części badawczej pracy. W szczególności uzasadnienia wymaga zastosowanie kwasu nalidyksowego, którego – jak wskazuje Autorka w części teoretycznej – stosowanie zostało znacząco ograniczone w krajach Unii Europejskiej oraz Stanach Zjednoczonych z uwagi na dostępność mniej toksycznych i bardziej skutecznych alternatyw terapeutycznych.

Z powinności recenzentki chciałabym również zwrócić uwagę na nieścisłości jakie pojawiają się w numeracji podrozdziałów.

Podsumowując swoją recenzję stwierdzam, że mgr inż. Agnieszka Śliwińska wykazała się umiejętnością posługiwania się współczesnymi technikami analitycznymi i eksperymentami



biologicznymi. Właściwy dobór tych metod pozwolił na wykazanie potencjału modyfikowanych cieczy jonowych w przewyżczeniu problemu niskiej rozpuszczalności substancji farmakologicznej oraz ukazanie możliwości projektowania API-IL jako innowacyjnych form leków dedykowanych dla trudno rozpuszczalnych substancji czynnych.

Zgodnie z treścią zawartą w Ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (tekst jednolity Dz.U. z 2022 r. poz. 574) w Art. 186 ust. 1 pkt. 2 i 3 jest określone, iż kandydatka do stopnia doktora powinna:

- 1) posiadać tytuł zawodowy magistra, magistra inżyniera albo równorzędny lub posiada dyplom, o którym mowa w art. 326 ust. 2 pkt 2 lub art. 327 ust. 2;
- 2) uzyskać efekty uczenia się dla kwalifikacji na poziomie 8 PRK;
- 3) posiadać w dorobku co najmniej 1 artykuł naukowy opublikowany w czasopiśmie naukowym lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowej.

Z dołączonej do rozprawy doktorskiej dokumentacji wynika, że mgr inż. Agnieszka Śliwińska jest współautorką 3 oryginalnych publikacji w: *Journal of Solution Chemistry* (2021) i (2022) oraz *Journal of Chemical & Engineering Data* (2024). To potwierdza, że wszystkie wymagane kryteria

W konkluzji stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr inż. Agnieszki Śliwińskiej pt: „*Właściwości fizykochemiczne i aktywność biologiczna chinolanów z cieczami jonowymi w postaci API-IL*” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, potwierdzające wiedzę ogólną i umiejętności prowadzenia badań naukowych z wykorzystaniem dostępnych metod badawczych. W mojej opinii dysertacja spełnia wszystkie wymagania stawiane pracom doktorskim określone we wspomnianej wcześniej Ustawie i z przekonaniem stawiam wniosek Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Warszawskiej o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.