RN-BF 4000.8.2020
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
BIURO RPU/750/2026
RADY DYSCYPLINY NAUKI FARMACEUTYCZNE
Podpis 20.01.2026

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
COLLEGIUM MEDICUM
W KRAKOWIE

Wydział Farmaceutyczny

Kraków, 30 Grudnia 2025 r.

Prof. dr hab.
Przemysław Dorożyński
Katedra Chemii Nieorganicznej i Analityki Farmaceutycznej
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Recenzja Rozprawy doktorskiej mgr Remigiusza Zapolskiego pt. „Zastosowanie badań napięcia powierzchniowego oraz ciśnienia powierzchniowego w rozwoju nowych produktów leczniczych przeznaczonych do stosowania na powierzchni skóry"

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Remigiusza Zapolskiego, została przygotowana pod kierunkiem prof. dr hab. Witolda Musiała w oparciu o cykl publikacji naukowych dotyczących zagadnień z dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

Autor podejmuje aktualny i istotny z punktu widzenia technologii farmaceutycznej problem roli surfaktantów – w szczególności surfaktantów polimerowych oraz wybranych niejonowych estrów sorbitanu typu Span – w projektowaniu postaci leku i formulacji przeznaczonych do stosowania miejscowego na skórę i błony śluzowe. Zasadniczą zaletą dorobku jest jego spójność tematyczna oraz logiczny rozwój narracji od ugruntowania podstaw fizykochemicznych i technologicznych, przez identyfikację luki metodycznej, aż po propozycję oryginalnych narzędzi eksperymentalnych i analitycznych służących ocenie parametrów istotnych dla praktyki formulacyjnej. W cyklu wyraźnie wyodrębniają się dwa nurty: (i) szeroko zakreślona synteza wiedzy o surfaktantach jako komponentach nowoczesnych układów nośnikowych oraz (ii) badania własne, w których Autor wykorzystuje monowarstwy Langmuira i analizę izoterm π–A do poszukiwania eksperymentalnych wskaźników związanych z hydrofilowo-lipofilową równowagą (HLB) mieszanin surfaktantów.

Artykuł przeglądowy opublikowany w czasopiśmie *Polimery w Medycynie* pełni rolę solidnego zaplecza merytorycznego rozprawy. Autor w sposób kompetentny porządkuje zagadnienia związane z barierą skórną i jej złożoną naturą dyfuzyjno-strukturalną, wskazując, że efektywność terapii miejscowej zależy nie tylko od doboru substancji czynnej, lecz w równie dużym stopniu od właściwości fizykochemicznych nośnika, w tym od zjawisk zachodzących na granicach faz. Szczególnie wartościowe jest konsekwentne

[redacted]

powiązanie klasycznych pojęć fizykochemii powierzchni (adsorpcja, napięcie powierzchniowe i międzyfazowe, izotermy Gibbsa/Langmuira/Frumkina, równania Szyszkowskiego) z praktycznymi konsekwencjami technologicznymi dla stabilności układów dyspersyjnych i jakości postaci leku. Autor trafnie podkreśla, że surfaktanty polimerowe, dzięki budowie makrocząsteczkowej, wnoszą do układów rozproszonych mechanizmy stabilizacji sterycznej i elektrostatycznej wykraczające poza typową aktywność powierzchniową niskocząsteczkowych surfaktantów, co ma istotne znaczenie dla ograniczania koalescencji, flokulacji i wzrostu kropli (w tym w kontekście efektu Ostwalda oraz efektu Marangoniego) oraz dla kształtowania właściwości reologicznych preparatów. Włączenie dyskusji o oddziaływaniach międzycząsteczkowych i odniesienia do teorii DLVO (Derjaguin–Landau–Verwey–Overbeek) stanowi dodatkowy atut, ponieważ wskazuje na rozumienie wieloczynnikowej natury stabilności emulsji i systemów dyspersyjnych. Przegląd nie jest jedynie kompilacją literatury, lecz tworzy ramę interpretacyjną dla dalszych badań własnych Autora, w szczególności uzasadnia potrzebę bardziej „empirycznego" opisu cech surfaktantów, które w praktyce decydują o zachowaniu formulacji. Dwie publikacje oryginalne w czasopiśmie *Molecules*: *The Response Surface Methodology for Assessment of HLB Values of Mixtures of Non-Ionic Surfactants Using Parameters from Their π-A Isotherms* (*Molecules 2024, 29, 2351*) oraz *The Properties of the Monolayers of Sorbitan Lipids as Informative Factors on the Hydrophilic–Lipophilic Balance Value of Their Mixtures, Proposed for Dermatological Applications* (*Molecules 2025, 30, 1841*), stanowią zasadniczy wkład badawczy cyklu i są ze sobą powiązane tematycznie. Autor konsekwentnie rozwija tezę, że wskaźnik HLB – mimo swojej powszechności w projektowaniu układów emulsyjnych - bywa parametrem zbyt uproszczonym, gdy jest wyznaczany wyłącznie metodami obliczeniowymi lub addytywnymi, nieuwzględniającymi rzeczywistych oddziaływań w mieszaninach surfaktantów. W pracy z 2024 r. Autor proponuje nowatorskie podejście, w którym wartość HLB mieszanin niejonowych surfaktantów jest oceniana na podstawie parametrów uzyskanych z izoterm π–A monowarstw Langmuira, a relacje pomiędzy zmiennymi opisującymi stan monowarstwy (m.in. moduł sprężystości ELM oraz powierzchnia przypadająca na cząsteczkę SAM) a HLB są modelowane metodologią powierzchni odpowiedzi (Responce Surface Methodology - RSM). Silną stroną tej części pracy jest wykorzystanie narzędzi statystycznych adekwatnych do analizy zjawisk nieliniowych i multiparametrycznych, co wskazuje na dojrzałość metodologiczną oraz umiejętność wyjścia poza proste jednowymiarowe korelacje. Autor nie ogranicza się do samego dopasowania modeli, lecz podejmuje próbę interpretacji uzyskanych zależności w kategoriach organizacji przestrzennej monowarstwy i oddziaływań pomiędzy segmentami hydrofilowymi i hydrofobowymi, co wzmacnia poznawczą wartość pracy.

Publikacja z 2025 r. stanowi rozwinięcie i zarazem uproszczenie podejścia, ukierunkowane na poszukiwanie „szybkich" parametrów izoterm π–A, które mogłyby służyć jako praktyczne wskaźniki powiązane z HLB. Autor analizuje monowarstwy czterech estrów sorbitanu (Span 40, 65, 80 i 83) oraz ich mieszanin, identyfikując etapy kompresji i wyznaczając nachylenia oraz wyrazy wolne odcinków liniowych, a następnie bada zależności pomiędzy stosunkami tych parametrów a HLB mieszanin. Mocną stroną pracy jest umiejętność odniesienia wyników do aspektów praktycznych, które polegają na potrzebie doboru surfaktantów dla formulacji dermatologicznych i transdermalnych oraz potencjalnym wpływie surfaktantów na integralność bariery skórnej. Jednocześnie Autor wskazuje, że siła uzyskanych korelacji jest zróżnicowana w zależności od podobieństwa strukturalnego komponentów mieszaniny, co jest ważną obserwacją naukową, HLB ujawnia wówczas swój charakter

[redacted]

parametru emergentnego, wynikającego z oddziaływań w układzie, a nie tylko z sumy właściwości składników.

W recenzowanym cyklu można jednak wskazać również ograniczenia, które mają znaczenie dla oceny zakresu możliwości uogólnienia i aplikacyjności uzyskanych wyników. W obu pracach badawczych zasadniczym ograniczeniem jest modelowy charakter układu Langmuira (granica powietrze–woda), który nie odzwierciedla w pełni realnych warunków formulacji dermatologicznych: emulsje, kremy czy układy wielofazowe są środowiskami trójwymiarowymi, dynamicznymi, o złożonej kompozycji i reologii, a także o obecności komponentów oddziałujących specyficznie (np. polimery żelujące, humektanty, lipidy, konserwanty). W konsekwencji parametry uzyskiwane z monowarstw – choć bogate poznawczo - wymagają szerszej walidacji w układach praktycznych, zanim będzie można uznać je za narzędzie predykcyjne doboru surfaktantów w technologii postaci leku. W szczególności w cyklu brakuje mi etapu bezpośredniego potwierdzenia, że „odtworzone" lub estymowane wartości HLB przekładają się na obserwowalne cechy użytkowe formulacji, takie jak typ i stabilność emulsji, rozkład wielkości kropli, trwałość w czasie czy właściwości reologiczne. Wątek ten pojawia się częściowo w rozdziale 9 rozprawy doktorskiej, który prezentuje badania uzupełniające względem wyników pomiarów zasadniczych i został przygotowany do publikacji. Jego lektura pozostawia jednak pewien niedosyt oraz przekonanie, że kolejnym, naturalnym etapem prac badawczych powinna być pogłębiona i systematyczna analiza wpływu właściwości substancji powierzchniowo czynnych na strukturę oraz właściwości otrzymywanych emulsji.

Dalszym ograniczeniem jest zawężenie analiz do estrów sorbitanu (Spany) i mieszanin binarnych, co z jednej strony ułatwia kontrolę zmiennych i interpretację mechanistyczną, ale z drugiej ogranicza możliwość przeniesienia wniosków na inne klasy surfaktantów niejonowych, zwłaszcza zawierających segmenty polioksyetylenowe (np. Tweeny), kopolimery blokowe czy układy wieloskładnikowe typowe dla formulacji przemysłowych. W pracy z 2024 r. dodatkową kwestią jest fakt, że wartość HLB – będąca zmienną „docelową" w modelowaniu – jest w praktyce przyjmowana z metod obliczeniowych lub literaturowych, co osłabia argument, że metoda stanowi niezależny eksperymentalny sposób wyznaczania HLB; raczej pokazuje ona spójność między określonymi właściwościami monowarstw a przyjętym modelem HLB. Wreszcie, w obu artykułach widoczna jest nierównomierność uzyskiwanych korelacji: najlepsze zależności pojawiają się dla układów o wysokim podobieństwie strukturalnym (np. S80:S83), natomiast dla innych systemów relacje są słabe lub nieistotne, co ogranicza uniwersalność proponowanego podejścia i sugeruje, że metoda wymaga doprecyzowania zakresu stosowalności oraz rozbudowania o czynniki opisujące nieidealność mieszanin i specyficzne oddziaływania między składnikami. Z perspektywy recenzji doktoratu należy też odnotować, że wybór odcinków liniowych izoterm i wyznaczanie parametrów a oraz b, choć oparte na wysokich wartościach współczynników dopasowania, może mieć element arbitralności; brak obiektywnych kryteriów fizycznych wyznaczających granice „etapów kompresji" oraz brak wsparcia technikami komplementarnymi (np. Brewster Angle Microscopy - BAM) utrudnia pełną interpretację zmian struktury monowarstwy – na co zresztą zwraca uwagę sam Autor pracy.

[redacted]

Mimo wskazanych ograniczeń, cykl publikacji składających się na rozprawę doktorską oceniam pozytywnie. Dorobek świadczy o bardzo dobrym przygotowaniu teoretycznym Autora, umiejętności krytycznej analizy literatury oraz sprawnym posługiwaniu się narzędziami fizykochemii powierzchni i metodami statystycznymi w rozwiązywaniu problemów istotnych dla technologii leków stosowanych miejscowo. Autor zaproponował i przetestował interesujące podejścia do eksperymentalnej analizy parametru HLB poprzez dane z izoterm π–A, co stanowi wartościowy wkład w rozwój metod oceny surfaktantów i ich mieszanin, szczególnie na etapie badań wstępnych oraz porównawczych. W konkluzji należy stwierdzić, że przedstawione prace tworzą spójny tematycznie i logicznie zorganizowany cykl, który wnosi element oryginalności oraz ma potencjał rozwojowy, zwłaszcza jeśli w kolejnych badaniach zostanie uzupełniony o walidację w rzeczywistych formulacjach dermatologicznych i rozszerzony na inne klasy surfaktantów.

Przedstawiona do recenzji Rozprawa doktorska mgr Remigiusza Zapolskiego spełnia warunki określone w art. 187 ust 1 i 2 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2024 r. poz. 1571 t.j.). Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauki Farmaceutyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie **p. mgr Remigiusza Zapolskiego** do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

[redacted]

Podpisane przez: prof. dr hab. Przemysław Dorożyński

przyjmuję recenzję, 20 I 2025

[redacted]

Katedra Chemii Nieorganicznej i Analityki Farmaceutycznej

[redacted]