

Prof. dr hab. Zdzisław T. Lalowicz

Instytut Fizyki Jądrowej PAN

31-342 Kraków, Radzikowskiego 152

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Ewy Skorupskiej

pt. „Zastosowania spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego w badaniach enkapsulacji leków w mezoporowatych nanokrzemionkach”

Rozprawa doktorska mgr Ewy Skorupskiej w przejrzysty sposób stopniowo wprowadza czytelnika w problematykę badań. Kolejne punkty spisu treści od streszczeń poprzez przedstawienie motywacji i celu pracy, omówienie zastosowanych technik badawczych do określenia badanych układów, pozwalają na stopniowe zapoznanie się z różnorodnością aspektów tematyki, by w efekcie końcowym docenić celowość poszczególnych decyzji.

Dokonania stanowiące jądro pracy obudowane są szeregiem coraz większych sfer. Podejście podobne, w zakresie różnorodności układów stosowanych jako nośniki, dobrze obrazuje Rysunek 1 na stronie 14. Sfera pierwsza, otaczająca bezpośrednio jądro pracy, przedstawia znaczenie i aktualny rozwój podjętej tematyki poprzez dobitne uwidocznienie aktywności publikacyjnej wielu grup badawczych. Aktualne znaczenie tematyki tworzenia i wykorzystania ko kryształów obrazuje Rysunek 2 na stronie 16, widać tu rosnącą gwałtownie liczbę publikacji w tej tematyce. Istotne publikacje są cytowane, ich wyniki są przedstawione w szczegółowy ale i przejrzysty sposób. Wybrane są istotne informacje stymulujące i ukierunkowujące własne poszukiwania autorki. Następna wskazana sfera dotyczy skali produkcji, a zatem i znaczenia materiałów stosowanych jako DDS. W tym miejscu należy podkreślić fakt zamieszczenia spisu skrótów i oznaczeń jako jednego z wielu przejawów dbałości o jasność przekazu.

Rozmiary tych sfer „rzucają na kolana” i warunkują uznanie podjętego tematu rozprawy doktorskiej za ważny, aktualny i trudny.

Punkt 10. *Spis publikacji i najważniejszych osiągnięć* pozwala na wstępne zapoznanie się z aktywnością naukową doktorantki. Liczne komunikaty ustne oraz postery prezentowane na konferencjach międzynarodowych oraz krajowych, jak też grant NCN Preludium wskazują na uznanie dla wyników jej badań. Publikacje były zamieszczone w czasopiśmie o wysokim IF i są już cytowane (np. pozycja 7 spisu 14 razy). Należy w tym miejscu wyróżnić udział doktorantki w obszernych pracach przeglądowych (pozycje spisu 6 i 7). Wskazuje on ponownie na jej szeroką i dogłębną znajomość bieżącej literatury, oraz na umiejętność przekazania istotnych osiągnięć w interesujący sposób. Tu należy wyróżnić rozdział 3 w

publikacji 7. Publikacje wskazują na istotną rolę mgr Ewy Skorupskiej w zespole, ale również na potencjał całej grupy. Realizacja wszystkich ambitnych tematów tych publikacji była możliwa dzięki wyposażeniu w aparaturę badawczą laboratorium stworzonego i kierowanego przez promotora prof. dr hab. Marka Potrzebowskiego.

Cel pracy otrzymał zgrabnie przedstawione tło literaturowe w streszczeniu i motywacji podjętej tematyki. Wskazano na możliwości doskonalenia układów lek/nośnik. Jako nośnik wybrano mezoporowate nanokrzemionki, a jako etapy ich charakteryzację i przygotowanie do możliwych zastosowań. Jako metodę produkcji DDS wybrano TSF. Temperatura topnienia ma decydujące znaczenie w procesie umieszczania wybranych związków chemicznych o znaczeniu terapeutycznym w porach nośników. Tu następuje kolejna decyzja poszukiwania kokryształów o odpowiednio zmodyfikowanych właściwościach fizykochemicznych w stosunku do wyjściowych materiałów. Kończącym aspektem jest określenie przydatności danego układu gość/gospodarz poprzez porównanie szybkości uwalniania leku w formie kokryształu z nośnika.

Do badania kolejnych materiałów zastosowano przede wszystkim zaawansowane techniki SSNMR. Przedstawione są w podrozdziale 5.1. Skuteczność i celowość metod SSNMR w badaniach struktury i dynamiki cząsteczek przedstawiono na przykładzie wybranych wyników z publikacji dotyczących tematyki rozprawy doktorskiej. Zagadnienie jak i dlaczego technika HR MAS jest przydatna do identyfikacji lokalizacji cząsteczek nie jest przedstawiona dostatecznie jasno i dobitnie. Cytuję: „tzw. lokowanie jest warunkiem niezbędnym do przeprowadzenia eksperymentu.” Pytanie – jak i dlaczego?

Podrozdział 5.2 ma charakter fragmentu publikacji przeglądowej. W rozprawie doktorskiej powinny być omówione techniki rzeczywiście zastosowane, z oceną ich możliwości wynikającą z doświadczeń autorki. Wspomniana jest teoria Brunanera, Emmetta i Tellera (BET), ale brak nawet odnośnika literaturowego i określenia czego dotyczy.

Podstawowym nośnikiem leków są mezoporowate nanokrzemionki. Porównanie ich właściwości umożliwia Tabela 1 na stronie 27. Brak tu jednostek średnicy porów, można je znaleźć w publikacji 1.

Rysunek 6 na stronie 28, przytoczony z pracy 49, pokazuje różnorodność oddziaływań i wiązań ibuprofenu w matrycy krzemowej. Ma pokazać kluczową w temacie rozprawy zależność ilości związanego ibuprofenu od modyfikacji. Nie niesie jednak żadnej informacji. Po pierwsze Rysunek 6 w pokazanej skali jest nieczytelny, więc nie można przeprowadzić własnej analizy. Po drugie, ponieważ tekst należy do rozprawy doktorskiej, a nie artykułu przeglądowego, należałoby tutaj oczekiwać szczegółowego omówienia występujących wiązań chemicznych w ważnym kontekście „funkcjonalizacji mezoporowatych nanokrzemionek”.

Rysunek 7 na stronie 31. Tu brakuje opisu. Można oczywiście wydedukować składniki kolejnych kokryształów według poprzedzającego tekstu.

Na wyróżnienie zasługuje podrozdział 6.3 *Projektowanie i metody tworzenia ko kryształów*. Tu autorka w syntetyczny i precyzyjny sposób przedstawia możliwe metody produkcji kokryształów wskazując na znaczenie różnych oddziaływań w uporządkowaniu molekularnym. Bardzo ciekawie, a przecież chodzi tu właściwie tylko o zastosowanie i ocenę ucierania lub ugniatania, będących jednak ważnymi metodami produkcji materiałów do badań.

Rozdział 7 *Badania własne* stanowi około 50% tekstu rozprawy doktorskiej. Przedstawione są kolejne próby umieszczania wybranych leków w pory nanokrzemionek. Ocena efektów metod produkcji oparta jest z zastosowaniem metod MAS NMR. Śledzenie kolejnych etapów badań ułatwia numeracja układów zdefiniowanych w podrozdziale 6.2.

Wybrane wyniki pochodzą z 4 z 5 publikacji stanowiących integralną część rozprawy doktorskiej, ponieważ pierwsza przedstawia przegląd literatury na temat DDS w okresie poprzedzającym podjęcie przez doktorantkę własnych badań. Postępowanie godne polecenia – dogłębna znajomość literatury umożliwia sprecyzowanie strategii w wyznaczaniu celów i metod ich realizacji warunkujące końcową skalę sukcesu.

Sposób przedstawiania wyników w publikacji podlega określonym rygorom. Wyniki badań przedstawiane są szczegółowo, splecione są z wieloma danymi literaturowymi, otrzymane parametry zestawiane są w tabelach, itd. W załączonych publikacjach występuje wiele wątków śledzonych równolegle, rola wody, jej usuwanie oraz ogólnie metody przygotowania nanokrzemionek, umieszczanie w nich wybranych leków i poszukiwanie ich lokalizacji i w jakiej ilości, możliwości degradacji leków, a w efekcie końcowym proces uwalniania leków, obserwowany ciekawą, innowacyjną metodą. Wszystkie te splecione ze sobą aspekty prowadzonych badań zostały przedstawione w Rozdziale 7 w sposób przejrzysty. Wypunktowane są istotne wyniki sterujące strategią badań. Na podkreślenie zasługuje precyzyjne przedstawienie zastosowanych metod rezonansu magnetycznego i analiza wyników wskazująca na ich celowość.

Rozprawa doktorska mgr Ewy Skorupskiej została przygotowana bardzo starannie pod względem merytorycznym i redakcyjnym. Wyrażenie „*prędkość rotacji*” na stronie 37 jest tu tylko jedynym przypadkowym mankamentem. Inne drobne błędy, np. w streszczeniu w języku angielskim, nie są warte wymienienia.

W konkluzji stwierdzam że recenzowana rozprawa doktorska mgr Ewy Skorupskiej spełnia wszystkie warunki formalne określone w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 30 października 2015 (Dz. U. 2015 poz. 1842) i wnioskuję o dopuszczenie jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków 27 maj 2017

