

Prof. dr hab. Szczepan Zapotoczny
Uniwersytet Jagielloński, Wydział Chemii
ul. Gronostajowa 2, 30-387 Kraków
tel. 12 686 2530
Email: s.zapotoczny@uj.edu.pl



UNIwersYTET
JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Wydział Chemii

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr inż. Weroniki Szczęsnej-Górniak pt.: “Nano- i mokrocząstki hydrożelowe z funkcjonalnymi filmami polielektrolitowymi jako nośniki substancji aktywnych pochodzenia naturalnego”

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Weroniki Szczęsnej-Górniak obejmuje tematykę polimerowych nośników substancji aktywnych w postaci nano- i mikrocząstek hydrożelowych opłaszczonych (otulonych) filmami polielektrolitowymi. Praca została wykonana pod opieką promotorską Pani prof. dr hab. inż. Kazimierzy A. Wilk, która od lat z sukcesem rozwija te zagadnienia badawcze oraz z udziałem promotora pomocniczego Pani dr inż. Marty Tsirigotis-Manieckiej.

Doktorantka w swojej pracy opisała nie tylko otrzymywanie nowych formułacji hydrożelowych jako nośników wybranych hydrofilowych i hydrofobowych substancji aktywnych, ale także przedstawiła ich kompleksową charakterystykę zarówno fizykochemiczną, mikroskopową, jak też biologiczną. Uzyskane przez Panią mgr inż. Weronikę Szczęsna-Górniak wyniki badawcze i wyciągnięte wnioski na podstawie systematycznie zaplanowanych badań stanowią istotne osiągnięcia w zakresie fizykochemii układów polimerowych oraz ich zastosowań jako nano- i mikronośników substancji aktywnych biologicznie stanowiąc ważny wkład w konstruowanie nośników o precyzyjnie zadanych rozmiarach, możliwościach załadunku i kinetyce uwalniania tych substancji, ze szczególnym uwzględnieniem leków hydrofobowych.

Recenzowaną rozprawę doktorską rozpoczyna część literaturowa poprzedzona streszczeniem pracy oraz przedstawieniem dorobku naukowego Doktorantki. Poszczególne rozdziały części literaturowej omawiają zagadnienia bezpośrednio związane z przedmiotem pracy. Obejmują one: (1) omówienie tytułowych nano- i mikrocząstek hydrożelowych, w tym ich struktury oraz polimerów stosowanych do ich wytwarzania oraz opłaszczania, (2) metody otrzymywania nośników hydrożelowych zarówno o rozmiarach nanometrycznych, jak i mikrometrycznych, stosowanych do kontrolowanego (spowolnionego) uwalniania substancji aktywnych, (3) omówienie właściwości i zastosowań medycznych stosowanych w pracy polifenoli (kurkumina, resweratrol, galusan epigallokatechiny). Ostatnie rozdziały tej części pracy obejmują także technologiczne i farmaceutyczne aspekty nano- i mikroenkapsulacji oraz zagadnienie planowania eksperymentu procesów technologicznych.

Część ta, napisana jest poprawnie merytorycznie z wykorzystaniem licznych, przydatnych zestawień tabelarycznych i klarownych schematów. Doktorantka w tej części odniosła się do ok. 140 pozycji literaturowych, a całość daje czytelnikowi dobry przegląd w odniesieniu do tematyki prezentowanej w części eksperymentalnej.

Po wprowadzeniu literaturowych Pani Weronika przedstawia cel i założenia pracy. Zasadniczy cel obejmował syntezę i charakterystykę nowych nośników substancji aktywnych, w tym, pochodzenia naturalnego i o hydrofobowym charakterze. Doktorantka dobrze zdefiniowała problemy dotyczące ograniczonej biodostępności, czy też brak kontroli nad ich dostarczaniem do miejsc działania w przypadku podania tych substancji aktywnych w stanie wolnym, co istotnie może ograniczać ich wartość terapeutyczną. Dość precyzyjnie, w kontekście wymogów terapeutycznych, zdefiniowała preferowane rozmiary nośników, wydajność enkapsulacji, czy też czas połowicznego uwalniania substancji aktywnej z nośnika. W ramach przedstawionej dysertacji opracowała metodologię otrzymywania odpowiednich nośników hydrożelowych o pożądanym cechach użytkowych i funkcjonalności poprzez odpowiedni dobór parametrów procesowych. Poszczególne typy nośników oraz ich szczegółową charakterystykę przedstawiła w kolejnych rozdziałach części eksperymentalnej pracy.

Część eksperymentalną dysertacji rozpoczyna zestawienie użytych materiałów, odczynników, opis procedur badawczych oraz stosowanej aparatury. Doktorantka stosowała zarówno liczne metody spektroskopowe (NMR, FTIR, UV-Vis), mikroskopowe (SEM, TEM, AFM, mikroskopia konfokalna), jak też inne techniki fizykochemiczne (DLS, elipsometria

spektralna, mikrowaga kwarcowa) i biologiczne do kompleksowej charakterystyki zarówno modyfikowanych chemicznie polimerów, jak też finalnych nośników i ich parametrów załadunku i uwalniania. Kolejnych pięć rozdziałów opisuje systematycznie wyniki badań i dyskusję wyników dla szeregu otrzymanych układów hydrożelowych, przy czym pierwszy z tych rozdziałów opisuje opracowane wytyczne dla sposobów prowadzenia eksperymentów, zmiany parametrów procesowych wykorzystywanych w otrzymywaniu nano- i mikronośników hydrożelowych na drodze emulgowania pod normalnym i wysokim ciśnieniem oraz ich dalszego opłaszczania polimerami. Dalsze rozdziały dotyczą otrzymywania i charakterystyki (1) mikronośników hydrożelowych z rdzeniem opartym na alginianie z enkapsulowaną substancją aktywną i pokrytym filmami polimerowymi (chitozan, poli(chlorowodorek alliloaminy), alginian sodu) w procesie adsorpcji warstwa-po-warstwie; (2) analogicznych nanonośników hydrożelowych z rdzeniem opartym na alginianie lub chitozanie pokrytym filmami polimerowymi; (3) mikronośników hydrożelowych z funkcją antydropnoustrojową na bazie alginianu z enkapsulowaną substancją aktywną i opłaszczanych m.in. amfifilową pochodną poli(kwasu akrylowego) zawierającego czwartorzędową grupę aminową oraz chitozaniem, a ostatni rozdział tej części (4) opisuje wyniki testów biologicznych in vitro otrzymanych nośników.

W uzyskanych układach badany był szczegółowo m.in. proces enkapsulacji wybranych substancji aktywnych (kurkumina, resweratrol, galusan epigallokatechiny, ekstrakt z owoców żurawiny), osadzanie na nośnikach filmów polimerowych oraz uwalniania substancji aktywnych. Doktorantce udało się uzyskać zakładane parametry dotyczące m.in. rozmiarów nośników, rozrzutu rozmiarów, stabilności dyspersji wodnej, wydajności enkapsulacji substancji aktywnych w nośnikach, jak też kinetyki ich uwalniania zależnej od grubości i rodzaju osadzanych pokryć polimerowych oraz aktywności cytotoksycznej lub antydropnoustrojowej. Stało się to możliwe dzięki kombinacji odpowiednich metod emulgacji lub ekstruzji i adsorpcji polimerowych filmów wielowarstwowych zarówno na nośnikach o rozmiarach nanometrycznych, jak i mikrometrycznych oraz zastosowania odpowiednich substancji aktywnych. Doktorantka wykorzystwała liczne, zarówno komplementarne, jak i porównawcze metody badawcze, dla oceny sporej biblioteki nośników hydrożelowych, co wskazuje na dużą wiarygodność i wartość merytoryczną uzyskanych wyników. Co istotne, uzyskane nośniki hydrożelowe mają duży potencjał do zastosowania ich w skojarzonej terapii antynowotworowej lub też antydropnoustrojowej.

Cała część eksperymentalna została obszernie, ale klarownie napisana z uwzględnieniem także dobrze uzasadnionych wniosków z badań. Z racji roli recenzenta chciałbym się odnieść do pracy także w postaci kilku komentarzy i pytań. (1) Rozdział 4.6: czy w przypadku zastosowanej metody emulgacji w heksanie roztworu wodnego alginianu lub chitozanu ze zdyspergowanym resweratrolem, brany jest pod uwagę proces transferu części resweratrolu do fazy heksanowej? Czy zawartość tej substancji była sprawdzana w heksanie po procesie? (2) str. 70. W jakich warunkach była wyznaczana masa cząstek (m_m) – na sucho, czy „na mokro”? Czy to może mieć wpływ na uzyskane wartości pojemności załadunkowej? (3) Czy z uzyskanych wyników można uzyskać jakąś korelację pomiędzy polarnością, czy też innym parametrem enkapsulowanej substancji aktywnej, a wydajnością jej enkapsulacji w zastosowanych procesach wytwarzania nano- i mikronośników hydrożelowych? To może mieć znaczenie przy wyborze innych substancji, które mogą być w ten sposób enkapsulowane w prezentowanych nośnikach.

W podsumowaniu mogę stwierdzić, że uzyskane przez Doktorantkę wyniki prac badawczych przedstawionych w recenzowanej dysertacji niosą istotne wartości poznawcze oraz mają znaczenie dla wytwarzania polimerowych nośników substancji aktywnych o pożądanych właściwościach użytkowych. Doktorantka opracowała technologie wytwarzania nowych nośników oraz zbadała ich funkcjonalność w zakresie enkapsulacji wybranych naturalnych substancji leczniczych i ich kontrolowanego uwalniania zmiernając do ich aplikacji np. w antynowotworowych terapiach skojarzonych. Doktorantka, bez wątplenia, wykazała się umiejętnością prowadzenia pracy badawczej na wysokim poziomie, krytycznego spojrzenia na uzyskiwane wyniki oraz wyciągania rzetelnych wniosków na ich podstawie. Wyniki przedstawione w niniejszej dysertacji zostały opublikowane w kilku publikacjach wydanych w bardzo dobrych czasopismach specjalistycznych (*European Polymer Journal*, *Molecules*, *Advances in Colloid and Interface Science*), a kolejne prace są w publikacji w *ChemPhysChem*. Pani Weronika jest współautorką łącznie siedmiu publikacji oraz jednego zgłoszenia patentowego, a w większości publikacji jest pierwszą i korespondencyjną autorką. Wyniki swoich prac prezentował także na kilkunastu konferencjach krajowych i zagranicznych, również w postaci ustnych wystąpień.

Oceniając pozytywnie recenzowaną pracę stwierdzam, że spełnia ona wymogi stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce” - tekst jednolity: DzU z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). Wnoszę, zatem do

Rady Dyscypliny Naukowej Inżynieria Chemiczna Politechniki Wrocławskiej o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Doktorantki do publicznej obrony. Ponadto, doceniając wagę Jej osiągnięć badawczych opublikowanych w kilku publikacjach w bardzo dobrych czasopismach specjalistycznych, szeroki warsztat badawczy i jakość ocenianej dysertacji wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani mgr inż. Weroniki Szczęsnej-Górniak.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Szczepan Zapotoczny', with a stylized, cursive script.

Szczepan Zapotoczny