

Warszawa, 09.05.2018 r.

Prof. dr hab. Dorota Maciejewska
Zakład Chemii Organicznej
Wydział Farmaceutyczny
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Banacha 1, 02 097 Warszawa

Recenzja
rozprawy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Kujawskiej

**Synteza, charakterystyka i zastosowanie materiałów polimerowych wytworzonych na
bazie matryc krzemionkowych**

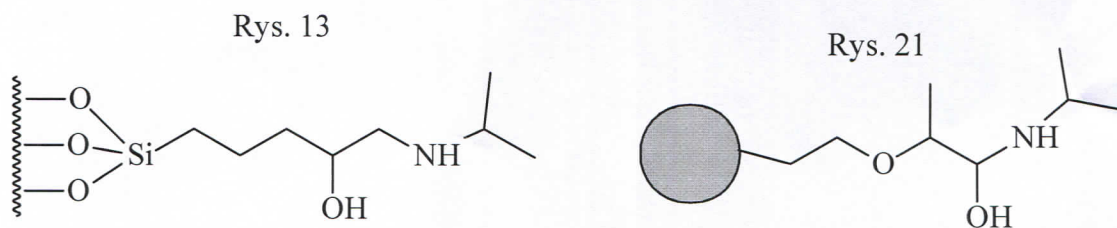
Podstawowa treść rozprawy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Kujawskiej zawarta jest na 177 stronach, a cała rozprawa obejmuje 191 stron. Końcowa Sekcja 7 zapoznaje czytelnika z dorobkiem naukowym Doktorantki i pozwala ocenić pełniej umiejętności i kompetencje mgr inż. M. Kujawskiej. Całość pracy jest podzielona na 7 sekcji opisujących metodologię badań, wyniki i ich dyskusję oraz tło literaturowe. Rozpoczynające dysertację streszczenie zawiera informację co zrobiono, natomiast nie zawiera informacji o problemie, który chciano rozwiązać. Nie umieszczono również angielskojęzycznej wersji streszczenia. Bezpośrednio po wstępie dotyczącym polimerów jako selektywnych materiałów sorpcyjnych, Doktorantka umieściła cel pracy, a następnie omówiła techniki i materiały wykorzystane w syntezach i badaniach właściwości polimerów. Uwaga Doktorantki koncentruje się na tworzeniu rozwiniętej powierzchni polimerowej z wykorzystaniem matryc krzemionkowych i tworzeniu śladu molekularnego przy wykorzystaniu techniki imprintacji. Wstęp jest zwięzły, ale wystarczający. Śledzenie przekazywanych informacji utrudnia używanie słów szablon, wzorzec i matryca w stosunku do różnych obiektów oraz szereg niezręczności językowych (np. rozpoznawcze zamiast rozpoznanie molekularne) i omyłek w zapisie nazw związków chemicznych. Podsekcja 1.4.2 napisana jest bardzo schematycznie i nie wiadomo co oznacza stwierdzenie „baza jest przeszukiwana względem wybranego szablonu i składników biblioteki w sposób analogiczny do badań stosowanych w odkrywaniu nowych leków”? Niewątpliwie dobrze byłoby też rozwinąć temat pseudowzorców, ponieważ taki sposób tworzenia śladu molekularnego jest preferowany przez Doktorantkę (podsekcja 1.4.3). Można byłoby wtedy pełniej przedyskutować zjawisko rozpoznania molekularnego i wnioskować w jakich

przypadkach imprintacja jedynie grup funkcyjnych daje efekt spektakularnej selektywności sorbentu, a w jakich nie. To zagadnienie jest tylko wspomniane bez nawiązania do selektywności.

Zakwalifikowanie amidów do monomerów zasadowych uważam za błędne.

W rozważaniach dotyczących analitów oznaczanych z wykorzystaniem molekularnie imprintowanych polimerów (MIP) w różnych etapach procedur analitycznych Doktorantka dzieli je w zależności od ich właściwości biologicznych (farmaceutycznych), a czasami wymienia ich chemiczne cechy strukturalne. Ze względu na to, że tematyka pracy dotyczy selektywnej adsorpcji i drukowania molekularnego właściwe jest różnicowanie strukturalne analitów. Natomiast ich właściwości farmaceutyczne, toksyczne, genotoksyczne są uzasadnieniem ważności podjętej problematyki badawczej. Dlatego oprócz wymienienia, że chciano otrzymać i zweryfikować właściwości materiałów do adsorpcji β -blokerów i pestycydów z grupy neonikotynoidów, należało dodatkowo uzasadnić wybór konkretnych substancji ich podobieństwem strukturalnym (jeżeli takie można było zdefiniować) takim, że mogły być adsorbowane przez skonstruowany materiał adsorpcyjny. W celu pracy nie podano explicite czy w projekcie powinniśmy otrzymać materiału do adsorpcji szeregu związków czy tylko wybranego?

Podsekcje 4.1.1 i 4.1.2 opisują dwa różne układy. Na Rys. 13 i na Rys. 21 przedstawione są różne modyfikacje powierzchni krzemionki. Poniższe szkice przedstawiają



oba układy: Rys 13 ten syntezowany, a Rys. 21 ten modelowany. Doktorantka wspomniała o diastereoizomerach, co zwróciło moją uwagę na rozbieżność struktur. Chociaż otwieranie pierścienia epoksydowego może zachodzić według mechanizmu S_N2 i/lub S_N1 , nie udało mi się odtworzyć powstawania układu z Rys. 21. Obie modyfikacje powierzchni krzemionki wprowadzają grupę aminoizopropylową jako pseudowzorzec, więc wnioski można uogólnić, niemniej Doktorantka powinna wspomnieć o różnicach analizowanych układów.

Na stronie 69 przy omawianiu badań sorpcyjnych Doktorantka nadmienia, że ... „w przypadku polimeru emulsyjnego, który przygotowano z krzemionką zawierającą strukturę S-naproksenu na powierzchni, jako materiał porównawczy zastosowano polimer z odciskiem kwasu benzoowego.” To krótkie stwierdzenie powoduje mnóstwo zamieszania. Na stronie 64 (podsekcja 3.3.3) podano, że (S)-naproksen był rozpuszczony w mieszaninie polimeryzacyjnej w przypadku polimeryzacji emulsyjnej Pickeringa, a nie związany z powierzchnią krzemionki. Nie podano również informacji o imprintowaniu kwasu benzoowego. Doktorantka nie wyjaśnia, dlaczego taki polimer odniesienia był konieczny. Podsekcja 4.1.3 obejmuje optymalizację zawartości krzemionki podczas syntezy polimeru. Jako kryterium optymalizacji Doktorantka zaproponowała selektywność sorbentu w stosunku do propranololu. Na stronie 98 jako zaletę podaje fakt, że „wszystkie przeprowadzone modyfikacje krzemionki prowadzą do otrzymania materiału selektywnego względem propranololu.” A przecież molekuła tworząca ślad miał być metoprolol i w definicji parametru S na stronie 74 podano, że IF_j dotyczy substancji, dla której adsorbent nie powinien wykazywać selektywności. Jednym słowem pojawiło się trochę niejasności w opisie wyników. Podobne niejasności pojawiają się przy omawianiu sorpcji konkurencyjnej na stronach 117 i 118. Chociaż Doktorantka wspomina, że badanie selektywności sorpcji na zsyntezowanych materiałach wymaga opracowania procedur ekstrakcji do fazy stałej takich, które można byłoby zastosować w rzeczywistych analizach, nie robi tego i w rezultacie materiały polimerowe wiążą kilka substancji w podobny sposób. Chciałabym też ponownie zwrócić uwagę na to, że Doktorantka w streszczeniu i celu pracy informuje o analitach w liczbie mnogiej: „... wytworzeniem materiału czułego odpowiednio względem związków z grupy β -blokerów oraz neonikotynoidów.” Powstaje niejasność czy sorbent powinien adsorbować wiele związków z obu grup czy tylko jeden? Są handlowe adsorbenty dedykowane grupom związków, których usuwanie ze środowiska jest ważnym problemem. Jeżeli taki był cel pracy, to kryterium optymalizacji sorbentów powinno być trochę inaczej sformułowane dla tej grupy materiałów polimerowych. Natomiast badania izoterm i kinetyki adsorpcji Doktorantka przeprowadziła dla metoprololu, a więc wydaje się, że to metoprolol miał być analitem docelowym. Na stronie 115 wkraść się błąd edytorski, W tekście pojawiło się zdanie: „Jest to nietypowe zachowanie dla polimeru z odciskiem molekularnym uzyskanym na drodze oddziaływań kowalencyjnych” Powinno być niekowalencyjnych. Dobrze byłoby też podkreślić, że imprintowaną strukturą była tylko grupa funkcyjna, a nie analit. Dlatego dołączenie wykresów Scatcharda byłoby cennym uzupełnieniem badań rodzaju miejsc wiążących w polimerach.

Wybór kofeiny do analiz selektywności β -blokerów wydaje się nieodpowiedni, ze względu na małe podobieństwo strukturalne.

Pozytywną cechą pracy jest optymalizacja wybranych parametrów matryc polimerowych tak, aby zsyntezowany materiał mógł znaleźć zastosowanie jako wydajny sorbent wybranych substancji. Szczególną uwagę poświęcono wpływowi właściwości krzemionki na pożądane cechy sorbentów. Dlatego badania podsumowane w Sekcji 4.1.5 należy przede wszystkim potraktować jako poszukiwanie nowych rozwiązań technologicznych w syntezie imprintowanych polimerów o rozwiniętej powierzchni.

Opracowaną procedurę syntetyczną wykorzystano do otrzymania sorbentu selektywnego w stosunku do neonikotynoidów. Również w tym przypadku zastosowano tak zwany pseudowzorzec. Badania równowagi i kinetyki sorpcji wykonano dla imidakloprydu (jako analitu docelowego?). Nie uzyskano wysokich współczynników imprintacji, a otrzymane wartości są zbliżone dla wszystkich analizowanych substancji. Dlatego ponownie można postawić pytanie o liczbę mnogą używaną w całej pracy przy dyskusowaniu wyników badań sorpcyjnych.

Ostatnia część pracy obejmuje imprintownie polimeru cząsteczką docelowego analitu (*S*)-naproksenu i wykorzystanie zmodyfikowanej polimeryzacji emulsyjnej Pickeringa do syntezy polimeru o regularnych kształcie ziaren. W tym przypadku Doktorantka przeprowadziła optymalizacje zarówno składników mieszaniny prepolimeryzacyjnej jak i niektórych etapów procesu sorpcji. Początkowo nie udało się otrzymać sorbentu selektywnego w stosunku do (*S*)-naproksenu. I w tej części są problemy przy śledzeniu dyskusji wyników, ponieważ nie zawsze jest wiadome jak liczono dany parametr, chociaż jego definicję podano w początkowej części pracy (na przykład współczynnik selektywności na Rys. 63). Doktorantka podjęła dalsze próby optymalizacji procesu imprintacji uzyskując wynik pozytywny. Sądzę, że być może bardziej satysfakcjonujące wyniki analityczne można byłoby otrzymać optymalizując kolejno etapy nakładania-przemywania-elucji dla konkretnych analitów jak również wykorzystując różne metody detekcji substancji.

Praca zawiera trochę uchybień edytorskich: dwa skróty na tą samą substancję, włączenie do skrótów popularnych związków chemicznych takich jak kwas solny, wodorotlenek sodu, kwas fluorowodorowy, błędy w zapisach nazw związków chemicznych, odwołanie do nieistniejącej podsekcji 1.2.3 oraz literówki, które czasami zmieniają sens zdania.

Przedstawione rozwiązania pojawiających się problemów technologicznych stanowią cenny wkład w chemię polimerów imprintowanych.

Wnioski końcowe

Ze względu na istotność przeprowadzonych badań nad otrzymywanie porowatych materiałów polimerowych z wykorzystaniem matryc krzemionkowych oraz badanie ich struktury i potencjału aplikacyjnego uważam, że przedstawiona dysertacja jest opracowaniem oryginalnym i spełnia wymagania Art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65/2003 poz. 595 z późniejszymi zmianami) i przedkładam Radzie Wydziału Chemicznego Politechniki Wrocławskiej wniosek o dopuszczenie Pani mgr Małgorzaty Kujawskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Mausjilla