

Prof. dr hab. inż. Henryk Galina  
em. prof. zw. Politechniki Rzeszowskiej

## RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Magdaleny Olejniczak-Łasica pt. *Analiza oddziaływań  
międzycząsteczkowych w termoczulych żelach polimerowych  
z poli(metakrylanu 2-(2-metoksyetoksy)etylu)*

Przedstawiona do recenzji rozprawa jest obszernym dziełem, liczącym 194 strony (plus 8 stron wstępnych) zorganizowana w standardowy sposób, typowy dla tego typu opracowań. W jej skład wchodzi zasadniczo 5 rozdziałów merytorycznych oraz *Podsumowanie*, *Wnioski* i wykaz cytowanej literatury, liczący blisko 200 pozycji. Nietypowe jest dołączenie do rozprawy dwóch aneksów o charakterze podręcznikowym. Zakładam, że Autorka przygotowała je dla potrzeb początkujących badaczy – czytelników rozprawy. Ponadto pracę uzupełnia wykaz stosowanych skrótów oraz spis dorobku naukowego Doktorantki.

Promotorami rozprawy są prof. dr hab. Jacek Ulański, który, o dziwo, nie jest współautorem prac opublikowanych przez doktorantkę oraz dr hab. inż. Marcin Kozanecki.

Merytoryczna część rozprawy składa się z rozdziałów zatytułowanych, zgodnie z ich treścią: *Wstęp* (2 str.), *Analiza Stanu Wiedzy* (51 str.), będąca kompetentnym przeglądem piśmiennictwa, z którego korzystała Autorka, *Cel i Zakres Pracy* (1 str.), *Część Eksperymentalna* (16 str.) oraz najobszerniejsza część, liczący 74 str. rozdział pt. *Omówienie Wyników Badań*.

Moją ocenę rozprawy podzieliłem na trzy zagadnienia:

1. Aktualność tematyki badawczej.
2. Dobór metod badawczych i fachowość w ich wykorzystaniu i interpretacji wyników badań.
3. Sposób zredagowania pracy.

Ad 1. Początki badań hydrożeli, a w szczególności hydrożeli tzw. termoczulych, datują się na lata 1980-te, kiedy zauważono, że usieciowana karboksymetyloceluloza, a także polimery i żele złożone z polimeru N-izopropylakryloamidu (PNIPAM) przechodzą przez przemianę fazową po ogrzaniu. Dość szybko uświadomiono sobie, że żele tego typu, zwłaszcza te, w których przejście fazowe występuje w pobliżu temperatury ciała ludzkiego mają olbrzymi potencjał aplikacyjny, głównie w medycynie i farmakologii. W kolejnych latach rozszerzała się gama coraz to nowych polimerów wykazujących przemianę umownie określaną skrótem LCST od angielskiego określenia *lower critical solution*

*temperature*. W istocie, stosowanie tego określenia, co Doktorantka czyni konsekwentnie, jest powielaniem skrótów myślowego, gdyż, precyzyjnie rzecz ujmując, LCST jest pojedynczym punktem na wykresie fazowym przemiany kłębek-globuła, zachodzącej pod wpływem ogrzewania, a Doktorantka, pisząc o LCST, a także UCST (upper critical solution temperature) z pewnością ma na myśli wykres fazowy, na którym krzywa zmętnienia ma dodatnią wartość drugiej pochodnej temperatury względem stężenia (czyli jest wklęsła – wypukła w dół, a odwrotnie dla UCST). Takie określenia są zresztą powszechnie przyjęte w literaturze – nie jest to zatem uwaga krytyczna wobec Autorki pracy.

Przedstawiona do recenzji praca wpisuje się nurt badań nad hydrożelami ulegającymi przemianie fazowej po ogrzaniu oraz ich oddziaływaniu z trzema związkami farmakologicznie czynnymi: ibuprofenem, naproksenem w formie soli sodowych oraz salicylanem sodu. Część odnosząca się do badań własnych Doktorantki poprzedzona jest wnikliwą analizą piśmiennictwa na tematy związane z treścią rozprawy. W części literaturowej, słusznie zatytułowanej *Analiza Stanu Wiedzy*, Autorka nie ogranicza się li tylko do wymieniania zagadnień poruszanych w piśmiennictwie naukowym, ale wyczerpująco i krytycznie przedstawia hipotezy stawiane przez cytowanych autorów.

Przedmiotem badań doktorantki były trzy typy hydrożeli otrzymywanych w polimeryzacji metakrylanu 2-(2-metoksyetoksy)etylu (MEO<sub>2</sub>MA). Jedną z grup hydrożeli były usieciowane polimery, otrzymywane w polimeryzacji z sieciowaniem, inicjowanej radiacyjnie (RI-FRPC). Najwszechstronniej przebadana była próbka otrzymana po naświetleniu monomeru promieniowaniem gamma o dawce 50 kGy. Jej stopień usieciowania odpowiadał w przybliżeniu stopniowi usieciowania próbki uzyskanej metodą ATRP z udziałem komonomerów: mono i dimetakrylanu glikolu etylenowego (MATRP). Był to drugi typ badanych hydrożeli. *Nota Bene* zabrakło mi w pracy informacji o szczegółach wyliczenia średniej wielkości oczka sieci w żelach RI-FRPC, która to wielkość stanowi miarę stopnia usieciowania żelu. Trzecim typem żeli były tzw. dekorowane hydrożele. Otrzymywane one były w zasadzie z żeli MATRP przez doszczepienie łańcuchów poli(metakrylanu 2-(2-metoksyetoksy)etylu) (żele DATRP). Moim zdaniem Autorka uprościła nieco budowę żeli przyjmując, że monomer sieciujący miał tę samą reaktywność, jak MEO<sub>2</sub>MA, co jest wszakże dopuszczalne.

Ponadto Doktorantka zainteresowała się grupą hydrożeli „gradientowych” otrzymywanych radiacyjnie z takiej samej mieszaniny monomerów, jaka była stosowana w syntezie żeli MATRP. Jako materiał odniesienia wykorzystywany był liniowy poli(metakrylan 2-(2-metoksyetoksy)etylu), także otrzymany metodą ATRP.

Nowoczesną i wartościową część pracy stanowią wyniki badań różnic w strukturze wody wypełniającej spęcznione żele. Autorka stwierdziła, że mimo różnic w stopniu pęcznienia poszczególnych

typów żeli, sposób hydratacji polimeru nie zależy od topologii jego budowy. Żele różnią się głównie ilością pochłoniętej wody typu 'bulk'. Grupy karbonylowe były hydratowane tylko w 40%, głównie wskutek zawady przestrzennej, którą stanowiła grupa metylowa w łańcuchu głównym polimeru.

Wszystkie żele ulegały przemianie fazowej po ogrzaniu. Kolaps przebiegał poprzez, kolejno, usunięcie wody typu 'bulk', dehydratację grupy metoksylowej, a na końcu – karbonylowej. Doktorantka stwierdziła także, że temperatura przejścia fazowego,  $T_{VPT}$  jest tym wyższa im większe jest powinowactwo leku do sieci. Przy czym za to powinowactwo i stopień pęcznienia sieci w roztworze leku odpowiada sposób jego hydratacji, a nie bezpośrednio oddziaływanie lek-polimer. Wyniki te rzucają nowe światło na zachowanie układów hydrożel-woda-lek i mogą pozwolić na precyzyjniejszy dobór właściwości produktów przeznaczonych do kontrolowanego dozowania substancji farmakologicznie czynnych.

Podsumowując tę część mojej recenzji stwierdzam że praca doktorska mgr inż. Magdaleny Olejniczak-Łasica dotyczy nowoczesnych zagadnień o dużym ładunku zarówno poznawczym, jak i utylitarnym oraz zawiera wyniki w istotny sposób poszerzające stan wiedzy na temat właściwości fizycznych i użytkowych polimerów i żeli tzw. termoczułych.

*Ad 2. (Dobór metod badawczych i fachowość w ich wykorzystaniu i interpretacji wyników badań)*

Głównym narzędziem badawczym, jakim posługiwała się Doktorantka była spektroskopia ramanowska, będąca jedną z odmian spektroskopii rozproszeniowej. Mój autentyczny podziw budzi fachowość interpretacji złożonych widm ramanowskich, wspomaganą niekiedy dekonwolucją złożonych sygnałów oraz przesunięciami fragmentów widm, by wykazać podobieństwa i różnice położenia i intensywności zidentyfikowanych drgań molekularnych. Autorka koncentrowała się na tych fragmentach widm, z których wyczytać potrafiła charakter, siłę i długość wiązań wodorowych z udziałem cząsteczek wody obecnej w żelach. Interesujące wnioski wysnuć potrafiła dzięki skonfrontowaniu właściwości trzech typów żeli poli(metakrylanu 2-(2-metoksyetoksy)etylu) oraz trzech rodzajów soli sodowych leków przeciwwzapalnych. Pozwoliło Jej to, mimo różnic w topologii sieci polimerowych oraz w budowie chemicznej związków farmakologicznie czynnych, na przekonywujące wnioskowanie o roli wody w procesach dehydratacji żeli i 'wiązaniu' leków przez żele. Badania ramanowskie uzupełniła Autorka badaniami morfologii żeli liofilizowanych i zawierających ok. 25% wody w skaningowych mikroskopach elektronowych. Nie wspominam o standardowych pomiarach stopnia pęcznienia żeli, temperatury przejść fazowych i ich charakteru (zakresu temperatury) metodami mikroskopii termooptycznej i DSC, kinetyki uwalniania leków itp. Nie wszystkie eksperymenty, a także obliczenia struktur prowadziła

Doktorantka własnoręcznie, do czego nie odnoszę się krytycznie, wręcz przeciwnie, uznaję, że świadczy to o Jej umiejętności współpracy naukowej. Wskazała Ona wyraźnie w tekście rozprawy kto syntezował próbki żeli do zaplanowanych badań oraz kto wykonywał badania na Jej potrzeby przy użyciu specjalistycznej aparatury lub dokonał obliczeń struktur, jeżeli nie były one dostępne w literaturze. Rzecz jasna większość kluczowych badań eksperymentalnych wykonała Doktorantka własnoręcznie. Uważam więc, że mgr inż. Magdalena Olejniczak-Łasica wykazała bezspornie, że posiada kwalifikacje niezbędne do podejmowania samodzielnych zadań badawczych. W szczególności uzyskała Ona znakomite przygotowanie jako specjalistka w dziedzinie badania struktury i oddziaływań w roztworach wodnych.

Paul J. Flory, laureat nagrody Nobla, stwierdził kiedyś, że żele są substancjami dwuskładnikowymi, które łatwo jest opisać, ale trudno zdefiniować. Wyniki uzyskane i opisane przez Doktorantkę pozwalają nam znacznie lepiej zrozumieć właściwości i zachowanie hydrożeli w wodzie oraz w roztworach związków małowcząsteczkowych.

Pytanie, jakie nasuwa się recenzentowi, zwłaszcza przyglądając się rys. 2.12 na str. 47 brzmi: czy w spęcznionym żelu można mówić o porach, np. o tych częściach, w których występuje tylko woda typu 'bulk', a jeżeli tak, to czy istnieje granica faz pomiędzy wodą 'bulk' a zhydratowanym polimerem? Innymi słowy: czy można przyjąć, że objętość wody typu 'bulk' odpowiada objętości porów w żelu, a mery plus 11,6 cząsteczek wody na mer jest to jego 'faza stała'?

Moim zdaniem, choć jest tylko spekulacja, pojawienie się żeli gradientowych wyłącznie w układach zawierających dimetakrylan glikolu etylenowego (EGDMA) świadczyć może o mikrożelowym charakterze kopolimeryzacji. Przy niewielkiej liczbie powstających rodników początkowo powstają cięższe, wewnątrznie usieciowane (silnie zcyklizowane) mikrożele, prawdopodobnie wskutek większej reaktywności wiązań podwójnych w EGDMA, w porównaniu z MEO<sub>2</sub>MA. Opadają one na dno ampułek. W czasie sezonowania powstaje polimer o coraz mniejszym stopniu usieciowania w uboższej w EGDMA, górnej części ampułek. Polimeryzacja przebiega dzięki dyfuzji rodników początkowo zaokludowanych w mikrożelach. Z uwagi na niewielkie stężenie EGDMA (<1%), metodami instrumentalnymi można nie wykryć różnicy w jego zawartości w poszczególnych frakcjach żeli gradientowych.

Ad. 3 (*Sposób zredagowania pracy*) Przedstawiona do recenzji rozprawa napisana jest bardzo dobrym językiem. Zdania są klarowne i jednoznaczne. Znalazłem zaledwie kilka tzw. literówek i fragmentów, które, moim zdaniem, można było precyzyjniej sformułować. Doktorantka była uprzejma przysłać mi także elektroniczną wersję rozprawy i wszystkie moje uwagi dotyczące tych drobnych uchybień naniósłem na przysłany tekst i odesłałem Autorce.

Spośród niewielu zagadnień, na które, jako recenzent, chciałbym zwrócić uwagę są następujące.

Rozważania terminologiczne dotyczące nazywania żeli żelami termoczułymi (thermosensitive), w odróżnieniu od nazwy angielskojęzycznej 'thermoresponsive' (termoaktywne?), wydają mi się nieco bezprzedmiotowe. Wszystkie materiały są wszak termoczułe – ich właściwości zmieniają wskutek ogrzania/schłodzenia. Nie istnieje zatem potrzeba podkreślania tego faktu, poza tym szczególnym przypadkiem, kiedy zmiana temperatury wywołuje skokową zmianę właściwości, zwykle przemianę fazową. Przemiana kłębek-globuła żeli jest dość spektakularna, a zatem określenie 'żel termoczuły' wydaje się stosowne i wystarczające. Nie przepadam za określeniem polimer 'inteligentny'. Określenie to ma charakter marketingowy i, co najwyżej, stawia pod znakiem zapytania inteligencję użytkownika, który nie rozumie podstaw fizycznych procesów sterujących zachowaniem się polimerów (lub innych materiałów). Odnoszę wrażenie, że podobny sceptycyzm wobec tego określenia zachowuje Doktorantka – używa go, dla porządku, tylko jeden raz.

W tekście rozprawy odesłanym Doktorantce wielokrotnie zaznaczyłem słowa *wysoki, wyższy/wysoka, wyższa, niski, niższy/niska, niższa*, stosowane przez Autorkę w odniesieniu do wielkości, które można określić przymiotnikami *duży, większy/duża, większa* lub, odpowiednio, *mały, mniejszy/mała, mniejsza*. Uważam, że przymiotniki *wysoki/wyższy* powinno się odnosić, np. do wzrostu lub wielkości skojarzonej z czymś pionowym. Stosowne jest użycie określenia *wyższa temperatura*, bo termometr wyobrażamy sobie jako coś tradycyjnie pionowego. Podobnie możemy powiedzieć, że recenzent jest niski (lub raczej niewysoki). Ale, w mojej ocenie, nie powinno się pisać *wyższa liczba, wysoki stopień pęcznienia, niska gęstość ładunku* itp. Podobna uwaga dotyczy antonimów: *spadek - wzrost* często stosowane zamiast *zmniejszenie – zwiększenie*.

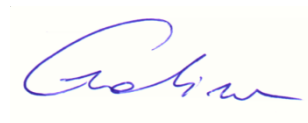
W moich osobistych zmaganiach z redaktorami naukowymi dowiedziałem się, że nie powinno się używać terminu 'temperatura' w liczbie mnogiej, może z wyłączeniem meteorologów, którzy liczbę mnogą powszechnie stosują. Argument był taki, że temperatura stanowi skalę, coś w rodzaju osi liczbowej. Odtąd, na wszelki wypadek nie używam określeń typu 'w wyższych temperaturach', ale 'dla wyższych wartości temperatury' – choć nie jestem do końca przekonany, co do słuszności tej reguły. Podporządkowuję się więc zasadzie: temperatura, jak matka, jest tylko jedna.

I jeszcze techniczny szczegół: na wygenerowanych widmach na rys. 5.7 widnieje  $C^{10}=O...H_2O$ , a na strukturach związku modelowego grupa karbonylowa oznaczona jest jako  $C^9=O$ .

Wszystkie dostrzeżone przeze mnie drobne niedoskonałości tekstu rozprawy, wymienione i niewymienione w recenzji, a także uwagi dyskusyjne nie mają wpływu na moją bardzo pozytywną ocenę całości pracy. Uważam, że z nawiązką spełnia ona kryteria, jakim powinna odpowiadać praca doktorska w

świetle ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki z dnia 14 marca 2003 r. (z późniejszymi zmianami). Dlatego, w mojej konkluzji końcowej, formułuję wniosek do Rady Naukowej Wydziału Chemicznego Politechniki Łódzkiej o przyjęcie rozprawy doktorskiej mgr inż. Magdaleny Olejniczak-Łasica i dopuszczenie Jej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Oddzielnie wnioskuję do Komisji o wyróżnienie pracy.

Rzeszów i Wrocław, 19 sierpnia 2019 r.

A handwritten signature in blue ink on a yellow rectangular background. The signature is cursive and appears to read 'G. Olejniczak-Łasica'.