



Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni  
im. Jerzego Habera  
Polskiej Akademii Nauk



Krajowy Naukowy  
Ośrodek Wiedzący

prof. dr hab. Kazimierz Małyś

Kraków, 19.08.2015 r.

### Recenzja pracy doktorskiej

p. mgr Moniki Oszust

**pt. *"Synteza i modyfikacja mezoporowatych materiałów krzemowych oraz ich zastosowanie w sorpcji biomolekuł"*.**

Pani mgr Monika Oszust wykonała swoją pracę doktorską w Zakładzie Chemii Teoretycznej Wydziału Chemii UMCS. Profesor dr hab. Andrzej Dąbrowski był promotorem, a dr Mariusz Barczak promotorem pomocniczym tej rozprawy doktorskiej. Celem badań wykonanych w recenzowanej pracy doktorskiej była optymalizacja procesów otrzymywania różnorodnych mezoporowatych materiałów krzemowych z grup SBA (*Santa Barbara Amorphous*), MCF (*Mesostructured Cellular Foams*) oraz kserożeli krzemionkowych, określenie wpływu ich funkcjonalizacji grupami aminowymi przy zastosowania różnych monomerów funkcyjnych na parametry struktury porowatej zsyntetyzowanych materiałów i wyznaczenie wpływu obecności grup aminowych na właściwości sorpcyjne tych materiałów względem różnych farmaceutyków oraz ocena możliwości ich zastosowania w roli nanonośników leków.

Mezoporowate materiały krzemowe cieszą się olbrzymim zainteresowaniem i znajdują szerokie zastosowanie w różnych dziedzinach życia, od katalitycznych procesów przemysłowych, poprzez ochronę środowiska (sorbenty), po medyczne jako potencjalne nanonośniki w tzw. „targeted drug delivery”, czyli „w celowanym dostarczaniu leków” w różne miejsca organizmu. Stabilna struktura o dużej powierzchni właściwej, biodegradowalność, duże możliwości modyfikacji właściwości powierzchniowych oraz rozmiarów porów (poprzez zmianę surfaktantów zastosowanych w syntezie) - dzięki czemu mogą być zastosowane do przenoszenia farmaceutyków o bardzo różnych rozmiarach molekularnych - to podstawowe czynniki mające wpływ na zainteresowanie i rozwój badań nad zastosowaniem mezoporowatych materiałów krzemionkowych jako nanonośników

ul. Niezapominajek 8, 30-239 Kraków, Polska  
tel. +48 12 639 51 01, +48 12 425 19 23  
fax +48 12 425 19 23

Nr konta: Bank PEKAO S.A. Kraków  
PL 19 1240 4722 1111 0000 4851 4662  
NIP: 6750001805, REGON: P-000326351

leków. Atrakcyjność punktowego dostarczania leków poprzez zastosowanie różnego rodzaju nanonośników jest związana z lepszą efektywnością ich działania i ze zmniejszeniem równocześnie niepożądanych skutków ubocznych ich zastosowania, a liczba 73 800 odnośników literaturowych pokazywanych przez ISI Web of Science po wpisaniu hasła „drug delivery” ilustruje jak aktualna i jak szerokim zainteresowaniem cieszy się tematyka dotycząca badań przedstawionych w pracy doktorskiej p. mgr Moniki Oszust.

Praca doktorska p. mgr Moniki Oszust liczy 181 stron, a jej układ jest klasyczny, tzn. jest podzielona jest na część teoretyczną i doświadczalną. Bibliografia obejmuje 226 pozycji światowej literatury, w zdecydowanej większości anglojęzycznej. Bardzo użyteczny jest dodany na początku pracy spis skrótów używanych powszechnie w tekście. We wstępie rozprawy Doktorantka cytuje stwierdzenie Marii Curie-Skłodowskiej, że *„Nauka leży u podstaw każdego postępu, który ułatwia życie ludzkie i zmniejsza cierpienie”* i jest to bardzo dobre motto, które świetnie ilustruje cel i tematykę badań tej pracy doktorskiej.

Część literaturowa to 3 rozdziały, w których na 40 stronach p. mgr Monika Oszust kolejno przedstawia i analizuje literaturowe dane dotyczące: i) właściwości i zastosowania oraz metod syntezy różnych mikro- i mezoporowatych materiałów krzemionkowych, ii) obecności i wpływu zanieczyszczeń farmaceutykami na środowisko naturalne, oraz iii) sposobów i nanonośników do kontrolowanego dostarczania leków. Rozdział pierwszy Doktorantka rozpoczyna zwięzłym i przejrzystym omówieniem możliwych kształtów i rodzajów porów oraz kryteria IUPAC podziału materiałów na mikroporowate, mezoporowate oraz makroporowate. W następnych podrozdziałach przedstawione są właściwości i metody syntezy dla wybranych materiałów krzemionkowych - zeolitów, żelów (ksero- i aerożeli) krzemionkowych, oraz najszerzej dla mezoporowatych materiałów z grupy SBA (*Santa Barbara Amorphous*), a także mezoporowatych pian molekularnych MCF (*Mesostructured Cellular Foams*) otrzymywanych przy zastosowaniu różnych surfaktantów i/lub kopolimerów blokowych. Metody syntezy i analiza różnych parametrów syntezy mających wpływ na właściwości mezoporowatych materiałów krzemionkowych z grupy SBA i MCF oraz możliwości modyfikacji ich właściwości powierzchniowych na drogach współkondensacji oraz graftingu są przejrzysto przedstawione. Pewnym zaskoczeniem jest brak tutaj chociażby krótkiego przedstawienia założeń i ograniczeń metody BJH (Barreta, Joynera, Halendy), którą Doktorantka stosuje do charakterystyki i porównywania porowatych właściwości wszystkich zsyntetyzowanych próbek materiałów krzemowych. W rozdziale 2 Doktorantka omawia zagrożenia dla środowisko naturalnego związane z

zanieczyszczeniami farmaceutycznymi, a także metody usuwania tych zanieczyszczeń podkreślając możliwości i korzyści z zastosowania mezoporowatych materiałów krzemowych do ich usuwania z wód środowiskowych. W 3-cim rozdziale przedstawione są dane dotyczące biokompatybilności materiałów krzemionkowych, sorpcji i enkapsulacji różnych farmaceutyków na materiałach krzemionkowych, zwłaszcza z grupy SBA-15 i MCF, oraz ich zastosowania w roli systemów kontrolowanego dostarczania leków. Część literaturowa rozprawy, która jest przejrzysta i zawiera najistotniejsze informacje związane z tematyką i badaniami wykonanymi w pracy, pokazuje, że Doktorantka potrafi krytycznie analizować literaturę przedmiotu i wykorzystać dostępne dane literaturowe do zaplanowania własnych badań i analizy otrzymanych wyników.

Imponująca jest ilość zsyntetyzowanych krzemionkowych materiałów mezoporowatych podzielonych na trzy grupy - SBA-15 (23 próbki), MCF (9 próbek) i ASX (3 próbki) - oraz analiz wykonanych dla scharakteryzowania i porównywania właściwości tych mezoporowatych materiałów. Największą liczbę syntez i najwszechstronniejszy program badań nad wpływem różnych parametrów na właściwości zsyntetyzowanych próbek wykonano dla materiałów mezoporowatych z grupy SBA-15, czyli zsyntetyzowanych przy użyciu kopolimeru blokowego Pluronic P123 posiadającego w cząsteczce centralny segment polipropylenowy oraz dwa skrajne segmenty polietylenowe ( $\text{EO}_{20}\text{PO}_{70}\text{EO}_{20}$ ). Doktorantka wykonała tutaj systematyczne badania jak na właściwości zsyntetyzowanych próbek wpływają: i) rodzaj i stężenie monomerów funkcyjnych zawierających grupy aminowe, wprowadzanych przez współkondensację (próbki S0-S8), ii) zmiana metody funkcjonalizacji z współkondensacji na grafting posyntezy przy użyciu etanolu lub toluenu jako rozpuszczalników monomerów funkcyjnych (próbki G1-G4), iii) czas prehydrolizy tetraetoksysilanu – TEOS (próbki P0-P5), iv) zmiana w procesie syntezy źródła krzemionki z tetraetoksysilanu (TEOS) na bis(trietoksysyl)etan (BTSE) (próbki B0-B3). 3-amino-propylo-trietoksysilan (APTES), etylenodiaminopropylo-trietoksysilan (TMPED) oraz dietylenotriaminopropylo-trietoksysilan (TMPET), czyli monomery o liczbie grup aminowych 1-3, były użyte do funkcjonalizacji (modyfikacji) właściwości powierzchniowych badanych materiałów mezoporowatych z grupy SBA-15. Te same monomery funkcyjne były użyte przy syntezie krzemionkowych materiałów mezoporowatych z grupy MCF (próbki M0-M8) oraz kserozeli z grupy ASX (próbki K1-K3).

Do scharakteryzowania struktury i właściwości powierzchniowych, wyznaczenia wielkości powierzchni właściwej, rozmiarów i rozkładu wielkości porów zsyntetyzowanych materiałów mezoporowatych zastosowane były techniki: niskotemperaturowej adsorpcji/desorpcji azotu, dyfraktografia rentgenowska, spektrometria FT-IR, transmisyjna mikroskopia elektronowa (TEM), spektroskopia fotoelektronów XPS oraz analizy elementarnej. Ponadto spektrofotometria UV-ViS była stosowana w badaniach wielkości i kinetyki sorpcji/desorpcji farmaceutyków na otrzymanych krzemionkowych materiałach mezoporowatych.

Ibuprofen, diklofenak oraz penicylina G były farmaceutykami użytymi w badaniach wpływu funkcjonalizacji grupami aminowymi powierzchni zsyntetyzowanych krzemionkowych materiałów mezoporowatych na sorpcję farmaceutyków. Jak logicznie wyjaśnia Doktorantka na takich funkcjonalizowanych grupami aminowymi powierzchniach mezoporowatych powinny występować oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy powierzchnią sorbentu i cząsteczkami adsorbowanych leków, które są znacznie silniejsze niż słabe oddziaływania wodorowe z grupami silanolowymi wyłącznie obecnymi na powierzchniach czystokrzemionkowych (niefunkcjonalizowanych). Wykonane pomiary pojemności adsorpcyjnej wszystkich zsyntetyzowanych próbek materiałów mezoporowatych pokazały bardzo dużą zmienność wielkości adsorpcji ibuprofenu oraz penicyliny G przy różnych pH, co b. ładnie potwierdza istotną rolę oddziaływań elektrostatycznych w adsorpcji tych farmaceutyków. W przypadku sorpcji diklofenaku efekt zmian pH był mniejszy. Doktorantka wyznaczyła także maksymalne pojemności sorpcyjne otrzymanych krzemionkowych materiałów mezoporowatych dla ibuprofenu, diklofenaku oraz penicyliny G oraz wykazała w badaniach kinetyki sorpcji ibuprofenu, diklofenaku i penicyliny G z ich roztworów wodnych, wykonanych dla próbek o najwyższej pojemności sorpcyjnej, że sorpcja jest szybka i zachodzi według modelu reakcji pseudo-drugiego rzędu. Wykonane także badania desorpcji tych farmaceutyków do symulowanego płynu ustrojowego (*SBF – Simulated Body Fluid*) pokazały, że desorpcja jest także szybka (ponad 60% desorpcja po 10 minutach), zbyt szybka, aby otrzymane krzemionkowe materiały mezoporowate mogły być wykorzystane w systemach kontrolowanego dostarczania leków.

Praca doktorska p. mgr Moniki Oszust zawiera wiele interesujących i nowych wyników dotyczących wpływu rodzaju i stężenia monomerów funkcyjnych oraz modyfikacji warunków syntezy na strukturę i właściwości powierzchniowe syntetyzowanych krzemionkowych materiałów mezoporowatych, a zwłaszcza na rozmiary i

rozkład objętości porów względem ich efektywnych promieni oraz wpływu funkcjonalizacji grupami aminowymi powierzchni na pojemności sorpcyjne oraz występowanie oddziaływań elektrostatycznych pomiędzy powierzchniami otrzymanych sorbentów i molekułami adsorbowanych farmaceutyków (ibuprofen, diklofenak, penicylina G).

Wyniki te Doktorantka uzyskała dzięki realizacji bardzo logicznie zaplanowanego szerokiego programu badań i zastosowania różnorodnych i nawzajem uzupełniających się technik badawczych dla weryfikacji hipotez badawczych. Za najciekawsze uważam:

- wykazanie, że oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy funkcjonalizowanymi grupami aminowymi powierzchniami krzemionkowych materiałów mezoporowatych i adsorbowanymi molekułami niektórych leków mogą wpływać w sposób istotny ich na pojemność sorpcyjną, oraz
- wyniki pokazujące że efektywność funkcjonalizacji grupami aminowymi jest wyższa przy usuwaniu templatów organicznych na drodze ekstrakcji i w przypadku posyntezy graftingu może być optymalizowana poprzez odpowiedni dobór rozpuszczalnika monomerów funkcyjnych.

W rozprawie doktorskiej p. mgr Moniki Oszust są jednak także pewne nieścisłości i błędy, z których najistotniejsze chciałbym tutaj wymienić:

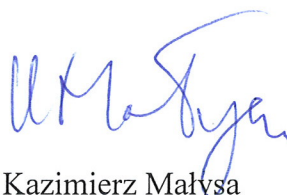
- Na wszystkich wykresach przedstawiających krzywe rozkładu objętości porów, czyli na rys. 9, 23, 30, 38, są na osiach y błędnie podane jednostki – powinno być  $[\text{cm}^3/(\text{g nm})]$ , a jest  $[\text{cm}^3/\text{g}]$ . Ponadto na tych wszystkich wykresach ewidentnie brakuje jakiegoś mnożnika dla wartości podanych na skali y, ponieważ wartości całkowitej objętości porów podane w odpowiednich tabelach są wyraźnie mniejsze od wartości dla różnych promieni podanych na tych wykresach.
- w opisach metodyk badań nad wpływem pH na sorpcję farmaceutyków (ibuprofenu – str. 126, diklofenaku – str. 137, penicyliny – str. 146) gdzie jest napisane: „roztwór ibuprofenu z sorbentem wytrząsano w temperaturze ok.  $20^{\circ}\text{C}$  przez 24 godziny (identyczne opisy dla diklofenaku oraz penicyliny)”, powinny być także podane stężenia tych farmaceutyków, bo jest to istotna informacja potrzebna do analizy otrzymanych wyników. Przydatna byłaby także informacja czy pH wpływa na wielkość współczynnika absorbancji tych farmaceutyków przy stosowanych długościach fali.

- na wielu wykresach, przykładowo rys. 10-14, 23-26 itd, podane są wartości liczbowe, ale nie są zaznaczone ich dokładne położenia na osiach – każdy wykres powinien mieć przecież wyraźną skalę.
- Na str. 116 błędnie napisano w tekście: „... widmo FT-IR próbek S0 i S2 ....” – powinno być „... widmo FT-IR próbek M0 i M2 ....”.

Te krytyczne uwagi w niczym nie wpływają na moją wysoką ocenę wartości merytorycznej wykonanych badań i otrzymanych wyników. Badania przedstawione w tej pracy doktorskiej były b. dobrze zaplanowane i starannie wykonane, a analiza i opis otrzymanych wyników pokazuje, że Doktorantka dobrze orientuje się w literaturze przedmiotu i potrafi poprawnie analizować otrzymane wyniki.

Jak wynika z otrzymanych materiałów p. mgr Monika Oszust jest już współautorką 7 publikacji – z czego 4 prace są opublikowane w czasopismach z tzw. listy filadelfijskiej, a 3 w materiałach konferencyjnych. Ponadto jest współautorką 19 prezentacji konferencyjnych. Jest to niewątpliwie znaczący dorobek, raczej rzadko spotykany w przypadku osób przed doktoratem, co z uznaniem chciałbym podkreślić.

Podsumowując stwierdzam, że poza wiedzą z zakresu tematyki rozprawy i znajomością różnych technik badawczych, Doktorantka wykazała się dużą pracowitością, umiejętnością wykonywania trudnych syntez i pomiarów oraz poprawnej analizy otrzymanych wyników, co pokazuje, że jest zdolna do samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Praca doktorska p. mgr Moniki Oszust zawiera wiele cennych wyników i uważam, że spełnia wszelkie wymogi formalne i merytoryczne stawiane pracom doktorskim przez Ustawę z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym - wraz z późniejszymi zmianami i uzupełnieniami. W związku z tym wnioskuję o jej przyjęcie i dopuszczenie p. mgr Moniki Oszust do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Kazimierz Małyśa

Kraków, dnia 18-08-2015