



UNIwersytet  
Warszawski

Wydział Chemii



Warszawa, 26.11.2020 r.

Dr hab. Anna Maria Nowicka  
Wydział Chemii Uniwersytet Warszawski  
ul. Pasteura 1, 02-093 Warszawa  
e-mail: anowicka@chem.uw.edu.pl

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ PANI MGR AGNIESZKI SASAL  
ZATYTULOWANEJ „ANALIZA ŚLADOWA SKŁADNIKÓW LEKÓW  
PRZECIWBÓLOWYCH Z WYKORZYSTANIEM ELEKTROD SITODRUKOWANYCH  
W PRÓBKACH WÓD”**

Według raportu OECD (Współpracy Gospodarczej i Rozwoju Globalnego) zatytułowanego „*Perspektywy dotyczące środowiska naturalnego do roku 2050. Konsekwencje braku akcji*” w ciągu ostatnich czterech dekad ludzkość odnotowała bezprecedensowy wzrost gospodarczy i poprawę dobrobytu. W tym czasie wielkość światowej gospodarki zwiększyła się ponad trzykrotnie, a liczba ludności wzrosła o ponad 3 miliardy. Niestety wraz ze wzrostem zaludnienia globu i niezwykle szybkim tempem rozwoju gospodarczego nastąpił również bardzo gwałtowny wzrost zanieczyszczenia środowiska oraz zaskakujące szybkie wyczerpywanie się jego zasobów naturalnych. Na podstawie symulacji przeprowadzonych wspólnie przez OECD i holenderską Agencję Oceny Środowiska widać wyraźnie, że czeka nas bardzo poważne i trudne wyzwanie szybkiego ograniczania degradacji środowiska naturalnego. Zapewnienie środków do życia kolejnym 2 miliardom ludzi przed upływem 2050 roku podda próbę naszą zdolność do zarządzania zasobami naturalnymi, od których uzależnione jest życie na Ziemi. Raport kończy się apelem, że „*konieczne są pilne i całościowe działania dla uniknięcia znacznych kosztów i konsekwencji bezczynności, zarówno w ekonomicznym, jak i w czysto ludzkim wymiarze.*” Biorąc pod uwagę powyższe informacje, przedstawiona mi do recenzji dysertacja doktorska Pani mgr Agnieszki Sasal wykonana pod kierunkiem dr hab. Katarzyny Tyszczyk-Rotko, prof. ucz. Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie znakomicie wpisuje się w najbardziej aktualne wyzwania stawiane chemikom analitykom. Praca ma charakter doświadczalny i obejmuje swoim zakresem tematykę z obszaru inżynierii

powierzchni i elektroanalizy trudnego i wymagającego obiektu badań, jakimi są ślady składników leków przeciwbólowych i ich metabolitów. Część doświadczalna pracy została wykonana głównie w Katedrze Chemii Analitycznej Wydziału Chemii Uniwersytetu Marii Cuire-Skłodowskiej w Lublinie. Dorobek naukowy i bogata wiedza Promotora czynią go cenionym i uznanym analitykiem środowiskowym. Nie dziwi zatem fakt, dobrze przemyślanych, zaplanowanych i wykonanych badań, czego namacalnym dowodem jest duży jak na doktoranta dorobek naukowy Pani mgr Sasal. W okresie studiów doktoranckich zaangażowanie naukowe doktorantki zaowocowało 9 publikacjami naukowymi w czasopiśmie z bazy *Journal of Citation Reports* o sumarycznym IF= 20,457 oraz 4 rozdziałami w wydawnictwach pokonferencyjnych w formie książek. Spośród prac wymienionych w tym obszernym spisie, bezpośrednią podstawę dysertacji doktorskiej stanowią 4 spójne tematycznie publikacje naukowe, będące dowodem bardzo dobrze zaplanowanego i rzetelnie zrealizowanego projektu badawczego.

#### **DOBÓR TEMATU, ZAKRES I CEL PRACY ORAZ KONSTRUKCJA DYSERTACJI**

Badania, jakich podjęła się Pani mgr Agnieszka Sasal, dotyczyły wykorzystania elektrod sitodrukowanych w analizie śladowej składników leków przeciwbólowych takich jak: kofeina, paracetamol i diklofenak w próbkach wody. Aby osiągnąć zamierzone cele Doktorantka doskonale zapoznała się z dostępną literaturą zagadnienia, a następnie na podstawie jej wnikliwej i krytycznej analizy, zaproponowała własne nanomodyfikatory powierzchni elektrod sitodrukowanych, które znacząco poprawiły ich parametry elektrochemiczne, umożliwiając tym samym ich zastosowanie w analizie środowiskowej. Następnie, Doktorantka opracowała procedury analityczne oznaczania składników leków przeciwbólowych na ultraśladowym poziomie charakteryzujące się bardzo wysoką selektywnością. Tego typu badania są intensywnie prowadzone na świecie, a recenzowana dysertacja doktorska stanowi istotne ich uzupełnienie. Uważam, że zakres zaplanowanych i przeprowadzonych badań w pracy pozwolił na realizację postanowionego celu, a tezy pracy zostały właściwie sformułowane.

Dysertacja doktorska mgr Agnieszki Sasal ma formę cyklu czterech spójnych tematycznie publikacji naukowych poprzedzonych autoreferatem, zakończonym streszczeniem w języku polskim i języku angielskim. Ważnym dokumentem niniejszej rozprawy są również oświadczenia współautorów określające ich udział w niniejszych publikacjach naukowych. Na podstawie oświadczeń stwierdzam, że udział Pani mgr Agnieszki Sasal w przeprowadzanych

badaniach był wiodący, co dodatkowo potwierdza fakt, że Doktorantka w trzech z czterech publikacji jest pierwszym autorem. Podsumowując przedstawiona dokumentacja od strony formalnej jest pełna i nie budzi żadnych zastrzeżeń.

### **ZNACZENIE NAUKOWE I TECHNOLOGICZNE ROZPRAWY**

Leczenie wielu chorób u ludzi i zwierząt jest zależne od dostępu do skutecznych farmaceutyków. Niestety wraz ze wzrostem dostępności związków farmaceutycznych pojawił się poważny problem zanieczyszczenia powodowanego przez niektóre z nich oraz ich metabolity. Obecnie w Europie stosowanych jest około 4000 związków chemicznych aktywnych w farmaceutykach aplikowanych ludziom i zwierzętom. Wśród nich zdecydowanie dominują niesteroidowe leki przeciwzapalne, przeciwbólowe, antybiotyki, czy też środki hormonalne. Polacy szczególnie sobie upodobili leki stosowane podczas przeziębienia i leki przeciwbólowe, które kupujemy w ilościach niemalże hurtowych. Szacuje się, że przeciętny Polak spożywa ok. 20 gram paracetamolu rocznie, diklofenaku ok. 4 g, zaś kofeiny głównie w formie kawy ok. 2,3 kg. To właśnie detekcji elektrochemicznej tych trzech leków poświęcona jest niniejsza dysertacja doktorska. Pani mgr Agnieszka Sasal udowodniła, że elektrody sitodrukowane po odpowiedniej modyfikacji mogą z powodzeniem konkurować z elektrodami komercyjnie stosowanymi w tego typu oznaczeniach, jak elektrody złote, czy też elektrody wykonane z węgla szklanego. Przeprowadzone przez nią badania należy uznać za nowatorskie, doskonale wpisujące się w najbardziej aktualne kierunki strategii monitorowania jakości środowiska oraz rozwoju współczesnej elektroanalizy środowiska.

### **OCENA MERYTORYCZNA PRACY**

Dysertacja doktorska mgr Agnieszki Sasal liczy 60 stron. Pierwszy rozdział zatytułowany „Aktualny stan wiedzy” bardzo dobrze wprowadza czytelnika w zagadnie, którego dotyczy niniejsza rozprawa. Autorka w zwięzły sposób przedstawia obiekty badań, trzy farmaceutyki: paracetamol, diklofenak oraz kofeina, a także opisuje konstrukcję elektrod sitodrukowanych oraz sposoby ich modyfikacji. Szkoda, że rozdział ten nie kończy się porównaniem właściwości elektrochemicznych elektrod sitodrukowanych względem elektrod metalicznych (platynowych, złotych), czy też elektrod węglowych jak np. elektroda wykonana z węgla szklanego. W rozdziale drugim „Badania własne” Doktorantka omówiła uzyskane wyniki dotyczące opracowania nowych procedur oznaczania i wykrywania paracetamolu, diklofenaku i kofeiny w próbkach wód rzecznych. Wydawać by się mogło, że posiadanie bardzo nowoczesnej i wyrafinowanej aparatury badawczej może stanowić panaceum na

wszystkie problemy, na jakie napotykaamy w analizie środowiskowej. Szeroko rozumiana analiza śladowa i ultraśladowa stanowi znakomity dowód, że tak nie jest. Im bardziej subtelny poziom oznaczanych chemikaliów, tym więcej pojawia się pytań i niejasności. Powszechnie wiadomo, że duża wiedza i świadomość analityka, odpowiednie pobranie próbki, jak i przygotowania układu pomiarowego stanowią klucz do uzyskania wiarygodnych wyników, czego znakomitym dowodem jest recenzowana dysertacja doktorska. Do najważniejszych osiągnięć mgr Agnieszki Sasal zaliczam:

- 1) Opracowanie oryginalnych procedur woltamperometrycznego oznaczania paracetamolu, diklofenaku i kofeiny w wodach środowiskowych.
- 2) Opracowanie metod modyfikacji powierzchni elektrod sitodrukowanych nanomateriałami węglowymi, czy też cienkim filmem bizmutu w celu zwiększenia aktywności elektrochemicznej takich elektrod.
- 3) Dokonanie wnikliwej i dogłębnej analizy powierzchni zmodyfikowanych czujników sitodrukowanych.

Osiągnięcie Autorki recenzowanej dysertacji, oprócz poszerzenia i pogłębienia wiedzy na temat inżynierii powierzchni i elektroanalizy niezwykle trudnego i wymagającego obiektu badań jakimi są substancje aktywne farmaceutyków, ma również znaczenie technologiczne. Wykorzystanie woltamperometrii do oznaczania zawartości substancji aktywnych farmaceutyków i ich metabolitów w próbkach środowiskowych, wodach rzecznych, wydaje się być konkurencyjne w stosunku do metod chromatograficznych powszechnie stosowanych w tego typu analizie, ponieważ nie wymaga zaawansowanego etapu przygotowania próbki, co znacznie ułatwia pomiary. Dodatkowo znacząco zmniejsza jednostkowy koszt analizy, ułatwia miniaturyzację oraz zapewnia relatywnie krótki czas wykonywania oznaczenia. Opracowanie czujnika o pożądanych parametrach pracy nie jest łatwe i wymaga połączenia wiedzy i doświadczenia badacza z pogranicza chemii, inżynierii i analityki. Uzyskanie dobrze wykształconych, a przede wszystkim miarodajnych sygnałów prądowych związanych z procesami redoks substancji czynnych farmaceutyków nie jest łatwe. Opracowano kilka czujników woltamperometrycznych do oznaczania ważnych analitów wraz z ich pełną charakterystyką analityczną. Zebrany i przedstawiony w rozprawie materiał badawczy stanowi obszerny i wartościowy wkład w poznanie i zrozumienie aktywności elektrodowej badanych układów. Jakość wykonanych przez Autorkę niniejszej dysertacji badań oceniam bardzo wysoko, nie mniej jednak zazwyczaj w każdej ocenianej pracy doszukać się można różnych niejasności i uchybień. Nadrzędną rolą Recenzenta jest przecież nie wychwalanie pracy, ale wskazanie Autorowi rozprawy niedociągnięć i sprowokowanie go do dalszej bardziej

wnikliwej dyskusji. Zatem wywiązując się z tego obowiązku proponuję kilka punktów do dyskusji podczas publicznej obrony:

- 1) W rozdziale pierwszym dysertacji pojawia podrozdział „*Analiza polowa*”. Przyznam szczerze, że nie bardzo widzę uzasadnienie pojawienia się niniejszego podrozdziału. Zamiast niego powinien się pojawić krótki opis woltamperometrii z podaniem jej zalet i ograniczeń.
- 2) Tabela 2 zawiera podstawowe parametry analityczne procedur oznaczania kofeiny paracetamolu i diklofenaku z wykorzystaniem elektrod sitodrukowanych. Szkoda, że Autorka nie pokusiła się o podsumowanie tego zestawienia.
- 3) Podrozdział dotyczący elektrod sitodrukowanych powinien kończyć się porównaniem właściwości elektrochemicznych tego typu elektrod w stosunku do innych powszechnie stosowanych wraz z podaniem ich ograniczeń i zalet.
- 4) Podczas oznaczania kofeiny w roli modyfikatora powierzchni zastosowano film bizmutu osadzany elektrochemicznie metodą *in situ*. Jakiej grubości film pozwala uzyskać ta metoda? Czy grubość filmu wpływała znacząco na parametry analityczne czujnika?
- 5) Jakie było kryterium doboru modyfikatora powierzchni elektrody względem oznaczanego analitu?
- 6) Jednym z parametrów charakteryzujących daną powierzchnię jest współczynnik chropowatości, proszę podać jego definicję. Jak jego wartość zmieniała się wraz z typem modyfikatora powierzchni elektrody.
- 7) Powierzchnia aktywna niezmodyfikowanej elektrody sitodrukowanej znacząco różni się od jej powierzchni geometrycznej, co jest tego przyczyną?
- 8) Wydaje mi się, że wzrost intensywności sygnałów prądowych analizowanych substancji aktywnych farmaceutyków nie może być jedynie tłumaczony wzrostem powierzchni aktywnej elektrody w wyniku modyfikacji. Z Tabeli 6 wynika, że powierzchnia aktywna wzrastała mniej niż 2-krotnie, natomiast wzrost sygnałów prądowych (rysunek 4) był zdecydowanie większy. Jakby Pani to wyjaśniła?
- 9) W wyniku modyfikacji powierzchni elektrody nanorurkami węglowymi niesfunkcjonalizowanymi jak i sfunkcjonalizowanymi grupami karboksylowymi w przypadku oznaczania paracetamolu znacząco wzrastają prądy pojemnościowe (rysunek 7). Proszę wyjaśnić ten efekt.

- 10) Zestawienie wyników w tabeli 7 wymaga wyjaśnienia, tak naprawdę nie wiadomo co to są za parametry. Zdecydowanie korzystniejsze byłoby podanie równań analitycznych poszczególnych zależności.
- 11) Autorka twierdzi, że określiła wpływ modyfikacji powierzchni elektrody na mechanizm procesu elektrodowego, szkoda, że do charakterystyki nie dołączyła wartości stałych przeniesienia elektronu.
- 12) W jaki sposób prowadzone były badania mające na celu określenie selektywności zaproponowanych procedur analitycznych. Badania prowadzono w mieszaninie analit + interferent, czy też dla roztworów jednoskładnikowych?

W odniesieniu do meritum pracy, chciałabym podkreślić, że wskazane niedociągnięcia mają charakter polemiczny a nie krytyczny i w żaden sposób nie umniejszają bardzo wysokiej oceny recenzowanej dysertacji doktorskiej.

#### **PODSUMOWANIE**

Nie mam żadnych wątpliwości, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska mgr Agnieszki Sasal całkowicie spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595) wraz z późniejszymi zmianami. W związku z powyższym zwracam się do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie z wnioskiem o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pani mgr Agnieszki Sasal do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny dysertacji, jakość interpretacji wyników wnioskuję również o wyróżnienie rozprawy.

Z poważaniem,

*Anna M. Nowicko*