

Prof. dr hab. inż. Andrzej W. Trochimczuk

Politechnika Wroclawska

Wydział Chemiczny, Zakład Materiałów Polimerowych i Węglowych

Wybrzeże St. Wyspiańskiego 27

50-370 Wrocław

tel. 71 320 31-73

e-mail: andrzej.trochimczuk@pwr.edu.pl

Ocena

Rozprawy doktorskiej mgr inż. Pauliny Maksym pt. "Badania nad syntezą kopolimerów szczepionych zawierających fragmenty polieterowe i ich wykorzystaniem jako nośniki substancji biologicznie aktywnych".

Przedłożona do oceny praca została wykonana na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej, w Katedrze Fizykochemii i Technologii Polimerów pod kierunkiem dr hab. inż. Doroty Neugebauer, prof. PŚ. Praca zawiera trzy, mocno wyodrębnione części, poświęcone: syntezie kopolimerów o zróżnicowanej topologii oraz zróżnicowanym stopniu polimeryzacji; analizie struktury oraz budowy chemicznej otrzymanych polimerów; procesom agregacji tych polimerów w roztworach wodnych a także ich zdolności do enkapsulacji wybranego związku o czynności farmakologicznej i uwalnianiu tego leku. Materiał ten zawarto na 126 stronach maszynopisu, wzbogaconego o materiały dodatkowe (widma, wykresy etc). Tekst zawiera trzy tabele w części literaturowej i jedenaście obszernych tabel z wynikami prac własnych, a także dwadzieścia pięć rysunków w części literaturowej i dwadzieścia dziewięć rysunków ilustrujących otrzymane wyniki. Literatura cytowana zawiera sto dziewięćdziesiąt siedem pozycji, z których sto dwadzieścia siedem tj. nieco ponad 65% pochodzi z ostatnich dziesięciu lat.

Ocena pracy zostanie przedstawiona w czterech następujących punktach:

1. Ocena aktualności i trafności wyboru tematyki.
2. Ocena elementów nowości zawartych w pracy.
3. Uwagi dyskusyjne.
4. Wnioski końcowe.

ad.1. Wybór tematu pracy należy uznać za bardzo trafny, Promotor tej pracy – prof. Dorota Neugebauer jest jednym z najlepszych w Polsce specjalistów w syntezie polimerów z zastosowaniem metod kontrolowanej polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu. Recenzowana praca miała na celu otrzymanie nowych kopolimerów nieliniowych szczepionych i półszczepionych, o właściwościach amfifilowych w warunkach polimeryzacji ATRP jak i pośrednio poprzez hydrolizę kwasową otrzymanych polimerów. Zaznaczyć należy, że doktorantka zaplanowała i przeprowadziła syntezę polimerów o dużym stopniu polimeryzacji, których synteza jest trudna do opanowania, ale które znakomicie nadają się do wytwarzania micel i agregatów zdolnych do przenoszenia hydrofobowego ładunku (np. leku) w hydrofilowym środowisku. Doktorantka w sposób wyczerpujący opisała dotychczasowe wyniki prac dotyczących syntezy polimerów metodą ATRP, ze szczególnym uwzględnieniem otrzymywania polimerów na bazie kwasu metakrylowego i jedyne czego zabrakło recenzentowi to (na str. 54) nawet niewielkiego podsumowania stanu wiedzy ze wskazaniem na istnienie luki dotyczącej braku prac traktujących o otrzymywaniu kopolimerów amfifilowych o znacznym stopniu polimeryzacji z którego to podsumowania wynikałby bezpośrednio cel pracy.

ad.2. Cel pracy obejmował syntezę kopolimerów szczepionych i półszczepionych z wykorzystaniem metody ATRP do których syntezy użyto makromonomerów sfunkcjonalizowanych, posiadających grupy hydroksylowe a także polimerów na bazie metakrylanu glikolu polipropylenowego i metakrylanu metylu polimeryzowanych na liniowym makroinicjatorze. W celu wyselekcjonowania najlepszych do tworzenia micel polimerów, zmieniano parametry syntezy, proporcje pomiędzy domenami hydrofilowymi i hydrofobowymi, w przypadku najlepszych polimerów określano parametry otrzymywanych agregatów i micel a także umieszczano w nich związek o aktywności farmakologicznej – antybiotyk indometacynę i określano profil uwalniania tego leku z wnętrza micel do środowiska wodnego. Uważam, że tak postawiony cel pracy jest poprawny, a zaplanowane syntezę i badania fizykochemiczne otrzymanych kopolimerów oraz micel z nich otrzymywanych dają podstawy do racjonalnego planowania dalszych etapów otrzymywania nośników leków. W literaturze przedmiotu, jest bardzo niewiele prac, w których przedstawiano systematyczne badania syntezy i zależności synteza-właściwości fizykochemiczne polimerów

amfifilowych, zawierających grupy hydroksylowe, więc recenzowana praca doktorska bardzo dobrze uzupełnia tę lukę.

ad.3. Uwagi dyskusyjne odnoszą się przede wszystkim do części, w której Autorka omawia otrzymywanie polimerów i ich charakterystykę.

Na uwagę zasługuje omówienie tych polimeryzacji, które zachodziły z większym udziałem PEGMA 1, w których początkowe zwiększenie ilości tego monomeru, a następnie zwiększenie polarności mieszaniny polimeryzacyjnej poprzez zastąpienie części anizolu metanolem doprowadziło do uzyskania większych konwersji bez wpływu tych warunków polimeryzacji na dyspersyjność otrzymanego produktu. Autorka poprawnie wyznaczyła współczynniki reaktywności stosowanych monomerów, a także porównała otrzymane wyniki z danymi literaturowymi dla podobnych układów. W metodologii wyznaczania masy cząsteczkowej polimerów powstaje jednak pytanie o dokładność w doborze wzorca. Zastosowano polistyreny a oznaczano polimery o dużo większej polarności. Jako rozpuszczalniki stosowano chlorek metylenu lub THF – czy nie należało zastosować inne wzorce o budowie chemicznej przypominającej otrzymywane polimery?

Wątpliwości recenzenta budzi też nazwanie wnioskami obserwacji poczynionych w trakcie prac eksperymentalnych. I tak, nie jest wnioskiem stwierdzenie, że '...otrzymano trzy serie kopolimerów o różnej topologii....', podobnie to '... że różniły się one stopniem polimeryzacji...'

Podsumowując tę część należy stwierdzić, że w znakomitej większości eksperymenty zostały dobrze zaplanowane, poprawnie wykonane, zaś uzyskane wyniki znajdują potwierdzenie w materiale eksperymentalnym. Dobór metod eksperymentalnych jest właściwy, a otrzymane wyniki wiarygodne.

Mniej istotne błędy merytoryczne i błędy redakcyjne pojawiają się w wielu miejscach w tekście, utrudniając czytanie i pozostawiając odczucie negatywne:

Str. 7 skróty.... LCST zostało poprawnie przetłumaczone jako dolna krytyczna temperatura rozpuszczalności, ale jako nazwę angielską podano „Lower critical solution temperature”. Powinno być ... solubility.... Recenzent zdaje sobie sprawę z tego, że w literaturze występują obie nazwy ... solution... i ... solubility...

Str. 22 co to jest 'reprodukcyjność' polimeryzacji rodnikowej?

Str. 23 co to jest 'drugorzędowe' stężenie rodników w stosunku do terminacji ?

Str. 23 nie dezaktywna tylko 'nieaktywna' lub 'dezaktywowana'

Str. 25 nie 'grup chlorkowych' ale grup chlorometylenowych

Str. 26 nie 'grupą jodową' ale atomem jodu

Str. 29 nie 'jako metale przejściowe rozpatrywane są....' TO SĄ metale przejściowe, a mogą być rozpatrywane jako metale centralne kompleksu katalitycznego

Str. 39 jednostki EO w łańcuchu bocznym są policzalne, a więc powinno być ..zwiększenie liczby... a nie 'zwiększenie ilości...'

Str. 42 rys. 21 co to jest R? Czy może to być alkil? A jeśli tak to jaki sens ma rysowanie wiązania wodorowego?

Str. 43 ujednoczenie sposobu nazywania związków N,N-dialkilo... lub 2-dialkiloetylo....

Str. 52 Nie 'stosunkowo prosto modyfikować wartość temperatury' a stosunkowo łatwo...

Str. 59 DOWEX. OK., ale jaki, bo jest ich przynajmniej kilkanaście typów

Str. 60 MWCO – skrót nie znajduje się na liście na str. 6, więc powinien być rozszyfrowany

Str. 63 72h powinno być 72 godz. str. 64 0,8 mL/min powinno być 0,8 ml/min

Str. 78 rzędu 15-25%. To nie jest rząd tylko zakres. Rząd to jednostki, dziesiątki, setki itd.

Str. 93 łańcuchy PMAA zawierające grupy karboksylowe poniżej wartości pKa nie posiadają ładunku. Stwierdzenie mocno nieścisłe, proszę podać definicję pKa

Str. 112 rys. 51 czarna linia to DLC – nie ma dla niej osi...

Str. 118 wartość $R^2=0,68$ trudno nazwać dobrym dopasowaniem spełniającym założenia kinetyki pierwszego rzędu

Recenzent zdaje sobie sprawę z tego, że poniższe uwagi językowe nie umniejszają wartości naukowej pracy, ale z obowiązku należy je poczynić:

Str. 9 'jako nośniki substancji'... powinno być ..jako nośników

Str. 9 wykorzystanie polimerów... nie może „znajdować dużego zainteresowania”...

Str. 9 ..badania... nie mogą opierać się na projektowaniu...

Str. 9 i wiele, wiele innych. Wartości i wielkości mogą być „mniejsze” lub „większe” a nie wyższe i niższe. Do wyjątków należy temperatura, stopień...

Należy pisać: małej dyspersyjności a nie niskiej dyspersyjności

Nie niskocząsteczkowy inicjator a małowcząsteczkowy inicjator
Nie wysoka wydajność a duża wydajność
Nie obniżenie stężenia a zmniejszenie stężenia
Nie wysoki ciężar cząsteczkowy a duży ciężar cząsteczkowy
Nie ze wzrostem pH a ze zwiększeniem pH
Nie wyższa stabilność a lepsza (większa) stabilność

ad.4. Praca wykonana przez mgr inż. Paulinę Maksym jest wykonana w większej części bardzo poprawnie, a poczynione przeze mnie w poprzedniej części uwagi mają charakter dyskusyjny i mam nadzieję, że okażą się pomocne na następnych etapach Jej pracy. Wyniki uzyskane w pracy, tj. powiązanie zdolności otrzymanych polimerów do tworzenia micel i agregatów z ich budową chemiczną, zastosowanie badanych materiałów polimerowych jako nośników leków, mogą być podstawą do dalszych badań np. cytotoksyczności układów miceli polimerowe z indometacyną, uwalniania z nich leków w warunkach symulowanych, prowadząc do badań nad ich zastosowaniem w praktyce.

Wyniki uzyskane w trakcie doktoratu zostały opublikowane w sześciu dobrych czasopismach, jak między innymi: Reactive and Functional Polymers, Polym. Int. czy Macromol. Biosci., co odzwierciedla poziom nowości naukowej pracy. Ponadto, wyniki opublikowano też w trzech innych czasopismach o skromniejszym obiegu oraz prezentowano na osiemnastu konferencjach zagranicznych i krajowych.

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji praca doktorska Pani Pauliny Maksym spełnia wymogi przewidziane Ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym z dnia 14 marca 2004 roku i proszę Radę Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pani mgr inż. Pauliny Maksym do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Andrzej W. Trochimczuk Wrocław, 15 września 2016

