



Białystok, 23.03.2022 r

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Roksany Biernat pt. „Wysokociśnieniowa metodologia syntezy ultraczystych materiałów polimerowych do zastosowań biomedycznych i farmaceutycznych”, przedstawiona w formie cyklu publikacji wraz z opisem.**

Praca doktorska Pani mgr Roksany Biernat została wykonana w Instytucie Chemii Uniwersytetu Śląskiego, pod kierunkiem prof. dr. hab. Kamila Kamińskiego oraz promotora pomocniczego dr inż. Pauliny Maksym.

Dorobek badawczy Doktorantki w zakresie przedstawionej pracy stanowi cykl czterech spójnych tematycznie publikacji o charakterze eksperymentalnym. Artykuły zostały opublikowane w latach 2020-2021, wszystkie w czasopismach o zasięgu międzynarodowym i dobrym współczynniku oddziaływania IF: *Polymer* (IF 4,43; MNiSW 100), dwie prace w *RSC Advances* (IF 3,361, MNiSW 100), *Journal of Molecular Liquids* (IF 6,165, MNiSW: 100). Doktorantka jest również współautorem 5, niewchodzących w cykl, publikacji o łącznym IF 23,672, MNiSW 520 pkt. Mgr Biernat była wykonawcą w 2 projektach promotorów pracy. Brała również udział w 5 konferencjach o zasięgu ogólnopolskim (4) i międzynarodowym (1), nie przedstawiono jednak charakteru tego udziału.

Dostarczona do recenzji praca zawiera, 38 stron autoreferatu. Opis obejmuje wstęp, w którym Autorka opisała dodatkowo cele pracy oraz przedstawiła swój dorobek publikacyjny i konferencyjny. Przedstawienie otrzymanych wyników, stanowiących omówienie treści poszczególnych prac, podsumowanie i spis literatury zostało zamieszczone w części drugiej. Dodatkowo do pracy Doktorantka załączyła kopie publikacji, wykaz, oraz określenie charakteru udziału w projektach badawczych. Oświadczenia Doktorantki oraz współautorów dwóch pierwszych z opublikowanych prac (pozycja 1 i 2 w spisie publikacji wchodzących w skład cyklu) jednoznacznie wskazują na wiodącą rolę Pani mgr Roksany Biernat. Doktorantka jest pierwszym autorem w tych pracach. Z oświadczeń Doktorantki wynika, że większość

eksperymentów, analiz jest jej autorstwa, co potwierdzają dodatkowo oświadczenia współautorów, którzy deklarują głównie udział w badaniach fizykochemicznych (z wyjątkiem promotorów pracy). Brała on również aktywny udział w pracach związanych z przygotowaniem manuskryptów oraz odpowiedzi na recenzje. Co do dwóch kolejnych prac (pozycja 3 i 4 w spisie publikacji wchodzących w skład cyklu) praca Doktorantki dotyczyła syntezy i charakterystyki polimerów, co stanowiło jedynie niewielką część badań ujętych w publikacji. Świadczy o tym głównie kolejność autorów (odpowiednio 6 i 10 miejsce Doktorantki).

Przedmiotem badań było opracowanie metod syntetycznych do otrzymywania polimerów z monomerów charakteryzujących się niską aktywnością w procesie polimeryzacji. Do tego celu wykorzystano procesy podwyższonego ciśnienia. Do badań wybrano dwa rodzaje polimerów: powstający w wyniku polimeryzacji z otwarciem pierścienia poli( $\gamma$ -butyrolakton) i w wyniku polimeryzacji rodnikowej poli(*N*-winylopirolidon). Oprócz przeprowadzonych badań fizykochemicznych wybrane polimery poddano testom biokompatybilności oraz zastosowano do enkapsulacji metronidazolu.

Wyniki opisane w pracach będących przedmiotem recenzowanej rozprawy doktorskiej są cennym uzupełnieniem badań wcześniej prowadzonych w grupie profesora Kamila Kamińskiego odnoszących się do wykorzystania polimeryzacji w warunkach podwyższonego ciśnienia. Intersujące wyniki eksperymentalne (*Polymer*, 2021) Doktorantka uzyskała stosując do reakcji polimeryzacji  $\gamma$ -butyrolakton - monomer charakteryzujący się dużą stabilnością pięciocząłowego pierścienia. Autorka dobierając warunki ciśnienia, temperatury oraz stężenie zastosowanego katalizatora organicznego (TBD – triazabicyklo[4.4.0]dek-5-en) udowodniła możliwość regulowania cech i parametrów produktu końcowego takich jak liniowość/cykliczność polimerów czy dyspersyjność układów. W pracy drugiej (*RSC Advances*, 2021) zastosowała Ona polimeryzację kationową z udziałem dwóch kwasowych, organicznych katalizatorów (kwas trifluorometanosulfonowy, kwas *p*-toluenosulfonowy). Doktorantka zoptymalizowała warunki prowadzenia polimeryzacji biorąc pod uwagę warunki ciśnienia i temperatury. Udowodniła Ona, że kontrolując czas reakcji i ciśnienie można wpływać na długość łańcuchów polimerowych przy jednocześnie dość dobrej kontroli dyspersyjności układu. Rodzaj katalizatora nie miał wpływu na wydajność procesu polimeryzacji i stopień dyspersyjności, ale miał wpływ na stopień polimeryzacji a tym samym na średnią masę cząsteczkową powstających polimerów i stosunek form cyklicznej do liniowej. W przypadku bardzo silnego kwasu TfOH dominowała forma cykliczna, co wynika z mechanizmu

polimeryzacji. Pytania i uwagi do tej części pracy: Proszę o wyjaśnienie dlaczego w przypadku poliestru do wyznaczania konwersji nie zastosowano metody NMR? Doktorantka stwierdza, że procesy polimeryzacji przeprowadza z zastosowaniem założeń tzw. „zielonej chemii”, jednakże polimery po reakcjach rozpuszczane były w chloroformie, a nie w „zielonych rozpuszczalnikach”. W przypadku PGLB stopień konwersji wyznaczano z zastosowaniem metody grawimetrycznej. Czy podczas wytrącania/oczyszczania polimerów z katalizatora i z nieprzereagowanych monomerów nie zachodziło frakcjonowanie polimeru, z usunięciem frakcji o niskich masach cząsteczkowych? Uzyskanie jakiego % konwersji byłoby opłacalne, w przypadku zastosowania procesów wysokociśnieniowych na skalę przemysłową? W jaki inny sposób można by usunąć nieprzereagowany monomer?

Prace trzecia i czwarta dotyczyły polimeryzacji rodnikowej w celu uzyskania poli(*N*-winylopirolidonu) o strukturze liniowej i gwieździstej. Problemem było otrzymanie polimerów o dużej masie cząsteczkowej co Doktorantka osiągnęła stosując procedury wysokociśnieniowe (*RSC Advances* 2020). Polimery o strukturze czteroramiennej gwiazdy autorka zsyntezowała w wyniku polimeryzacji rodnikowej z odwracalną addycją-fragmentacją (RAFT) (*Journal of Molecular Liquids* 2021). Metodyka otrzymywania została opisana wcześniej w pracy w *Journal of Polymer Science* 2020, której Doktorantka była współautorem (praca nie włączona w skład cyklu). Najwięcej uwag mam do pracy ostatniej. Moim zdaniem doktorantka w autoreferacie powinna się skupić wyłącznie na syntezie polimerów (liniowych i gwieździstych) oraz ich charakterystyce fizykochemicznej i biokompatybilności. Ta część pracy nie budzi moich wątpliwości. Co do enkapsulacji i badań z tym związanych nie wyglądają one tak dobrze. Nie rozumiem dlaczego do enkapsulacji metronidazolu stosowane były tak duże jego ilości, nawet dwukrotny nadmiar masowy związku aktywnego w stosunku do polimerowego nośnika. Proszę o uzasadnienie. Czy nadmiar niezaladowanego metronidazolu usuwany był wyłącznie przez sączenie? Najczęściej do tego celu stosuje się dializę. Na wykresach DSC wyraźnie widoczne są piki topnienia, a w widmach XRD piki krystalicznego metronidazolu. Proszę o komentarz, czy metronidazol był wewnątrz struktury polimeru czy stanowił oddzielną frakcję? Czy układ nie był w rzeczywistości mieszaniną fizyczną polimeru i leku? W jaki sposób wykonywane były pomiary DSC, czy brano pod uwagę drugi przebieg? Krzywe DSC mają dość nieregularny kształt charakterystyczny raczej dla pierwszego przebiegu.

**Sposób zredagowania rozprawy.** Doktoranta w autoreferacie nie ustrzegła się paru błędów: str. 22 „dwa typy inicjatora BuOH i BuOH”; i dalej powinno być spektroskopia mas a nie „spektroskopia masowa”, str. 23 rys 5b „BneOH”; str. 24 jest PGBL-*bl*-LA powinno być

PGBL-*bl*-PLA lub P(GBL-*bl*-LA); str. 27 kwas trifluorometanosulfonowy przy pKa powinno być -14, jest 14. W procedurach polimeryzacji brak jest opisu, lub komentarza do procedury otrzymywania kopolimerów blokowych PGBL-*bl*-PLA, do których Doktorantka odwołuje się w tekście, zresztą bardzo oszczędnie. Zamiast tabeli z wykazem odczynników (str. 15) przydałby się spis skrótów. Jaka była konwersja czyli % przereagowania monomeru; czy jak sugerują wartości zamieszczone na rys. 9, str. 29, konwersja monomeru nie osiągnęła nawet 1%? Terminy masa cząsteczkowa i ciężar cząsteczkowy w stosunku do polimerów są w języku polskim równoprawne, jednakże Komisja Nomenklaturowa IUPAC zaleca stosowanie terminu masa cząsteczkowa.

**Do mocnych stron** przedstawionej do recenzji rozprawy zaliczam: Poszukiwanie nowych bardziej wydajnych i „zielonych” metod polimeryzacji do których to metod zaliczają się badania Doktorantki z zastosowaniem wysokich ciśnień. Uzyskane wyniki wpisują się dobrze w nowoczesne trendy poszukiwania metod syntezy polimerów z monomerów charakteryzujących się niską lub umiarkowaną aktywnością w reakcjach polimeryzacji. Dodatkowym problemem wziętym pod uwagę w badaniach jest uzyskanie liniowych polimerów charakteryzujących się dużą i bardzo dużą masą cząsteczkową. Doktorantka skupiła się na poszukiwaniu czynników i metod polimeryzacji pozwalających na kontrolę długości łańcucha i zmniejszenie dyspersyjności układu. Przedstawione zagadnienia znalazły odniesienie w zadaniach i celach doktoratu oraz uzyskanych wynikach. Doktorantka oprócz klasycznych metod, do syntezy polimerów o bardziej złożonej strukturze przestrzennej – polimerów gwieżdzistych wykorzystwała również metody „kontrolowanej” polimeryzacji rodnikowej RAFT. Warto zauważyć, że możliwość kontroli procesu polimeryzacji wpływa na właściwości przetwórcze uzyskanego produktu, z tego też względu uzyskane wyniki mają duże znaczenie technologiczne.

**Do słabych stron** rozprawy zaliczam: Udział Doktorantki w powstawaniu publikacji z tak dużą ilością współautorów (od 9 do 14). W dwóch pierwszych pracach dotyczących syntezy polimerów polibutyrolaktonów (*Polimer*, 2021 i *RCS Advances*, 2021) jest Ona pierwszym autorem, co wskazuje na wiodący charakter przeprowadzonych prac i wiodący udział w badaniach zawartych w tych publikacjach. Co do pracy 3 (*RCS Advances*, 2020) i 4 (*Journal of Molecular Liquids*, 2021) miejsce odpowiednio 6 i 10 wskazywać by mogło na wręcz marginalny udział Doktorantki w tych pracach. Nie wskazują na to informacje na temat udziału merytorycznego, które deklaruje sama Autorka autoreferatu. Ponieważ prace wchodzące w skład cyklu wybranego do rozprawy doktorskiej są wieloautorskie rozsądniejszym i mniej

problematycznym byłoby przedstawienie wyników badań w postaci monografii. Pokazałoby to również biegłość Autorki w tematyce, której dotyczy rozprawa doktorska oraz przedstawienie szerszej badań, z których najprawdopodobniej jedynie niewielka część została wykorzystana w dwóch ostatnich pracach.

Stwierdzam, że zakres prac, jakie wykonała Doktorantka i opisała w swojej rozprawie, spełnia zwyczajowe wymagania stawiane wobec kandydatów do stopnia naukowego doktora. Zakres wykonanej pracy badawczej, tj. opracowanie warunków polimeryzacji trudnopolimeryzowalnych monomerów  $\gamma$ -butyrolaktonu oraz *N*-winylopirolidonu, kontroli procesów syntez, badań fizykochemicznych oraz zastosowań biomedycznych poli(*N*-winylopirolidonu), wymagał interdyscyplinarnej wiedzy teoretycznej i umiejętności preparatywnych. Pragnę zwrócić uwagę na doświadczenie i umiejętności Doktorantki w zakresie wykorzystania technik spektroskopowych (FT-IR, NMR oraz MALDI-TOF), chromatograficznych (SEC-LALLS) oraz kalorymetrycznych i reologicznych do charakterystyki polimerów i określenia ich właściwości w celu poszerzenia zakresu zastosowań.

Podsumowując praca doktorska Pani mgr Roksany Biernat wnosi wymagane w rozprawach doktorskich elementy nowości naukowej, co zostało również udokumentowane artykułami opublikowanymi w dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, znajdującymi się na liście filadelfijskiej. Stanowi ona ważny wkład w rozwój chemii polimerów. W szczególności badań nad procesami polimeryzacji z zastosowaniem wysokich ciśnień.

**Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji praca Pani mgr Roksany Biernat pt. „Wysokociśnieniowa metodologia syntezy ultraczystych materiałów polimerowych do zastosowań biomedycznych i farmaceutycznych” spełnia wymagania „Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki” z dnia 14 marca 2003 r i zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu Chemii Uniwersytetu Śląskiego o dopuszczenie mgr Roksany Biernat do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**



dr hab. Agnieszka Z. Wilczewska, prof. UWB