



dr hab. inż. Sylwia Różańska

WYDZIAŁ TECHNOLOGII CHEMICZNEJ
Instytut Technologii i Inżynierii Chemicznej
ul. Berdychowo 4, 60-965 Poznań
tel.: +48 (61) 665 2789
e-mail: sylwia.rozanska@put.poznan.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Anny Rył zatytułowanej
„Wpływ sił ścinających występujących podczas przepływu w naczyniach
kapilarnych na mechanizm żelowania polimerowych nośników leków”

zrealizowanej w Katedrze Inżynierii Chemicznej Wydziału Inżynierii Procesowej
i Ochrony Środowiska Politechniki Łódzkiej
pod kierunkiem dra hab. inż. Piotra Owczarza, prof. PŁ

Aktualność tematyki i cel pracy

Dbłość ludzi o zdrowie oraz jak najdłuższe życie w dobrej kondycji są niewątpliwie siłą napędową wymuszającą nieustanne poszukiwanie coraz nowszych i lepszych produktów leczniczych. Opracowywanie produktów leczniczych wiąże się nie tylko z syntezą nowych substancji czynnych wywołujących efekt terapeutyczny ale również stworzenie nowych lub ulepszenie istniejących systemów dostarczania leków. Niewątpliwie jednym z trudniejszych zagadnień jest opracowanie matrycy nośnej dla substancji leczniczych wstrzykiwanych do tkanek twardych. Wykorzystywane są tu nośniki żelowe otrzymane na drodze termoindukowanej przemiany fazowej żol-żel z użyciem biopolimerów takich jak chitozan oraz hydroksypropyloceluloza. Ilość badań opublikowanych w literaturze, w tym reologicznych, na temat właściwości żeli wymienionych biopolimerów jest bardzo duża. Jakkolwiek badania te koncentrują się na określeniu właściwości reologicznych substancji, dla których proces żelowania był przeprowadzony w warunkach statycznych lub podczas przepływu oscylacyjnego w zakresie lepkości liniowej. Brak jest natomiast opublikowanych badań na temat wpływu dużych szybkości odkształcenia na mikrostrukturę żeli uzyskanych na bazie chitozanu lub hydroksypropylocelulozy, które niewątpliwie występują podczas iniekcji lub drukowania 3D. Właśnie tej ostatniej tematyce poświęcona jest rozprawa doktorska pani mgr inż. Anny Rył, która jako cel badań postawiła sobie określenie wpływu pola ścinającego występującego w kapilarach stosowanych podczas aplikacji iniekcyjnej koloidalnych układów polisacharydowych na mechanizm i kinetykę termoindukowanej przemiany fazowej żol-żel. Biorąc pod uwagę znaczenie praktyczne żeli w opracowaniu systemów dostarczania leków do tkanek twardych oraz braki w wiedzy na temat zmian ich mikrostruktury podczas przepływu, uważam wybór tematyki badawczej za w pełni uzasadniony.

Struktura pracy

Rozprawę przedstawiono w formie czterech monotematycznych publikacji, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Treści artykułów są tematycznie powiązane. Całość dysertacji obejmuje 173 strony, 62 rysunki, 7 tabel oraz 208 pozycji literaturowych. Część literaturowa

pracy liczy 33 strony (rozdział 1). W rozdziałach 4-7 omówiono i przeanalizowano najważniejsze osiągnięcia naukowe przedstawione w artykułach stanowiących podstawę merytoryczną niniejszej dysertacji. Ta część rozprawy liczy 81 stron. Ponadto praca zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim (6 stron), spis treści (3 strony), spis oznaczeń i najważniejszych skrótów (2 strony), podsumowanie i wnioski (6 stron), spis cytowanej literatury (13 stron) oraz wykaz dorobku naukowego Doktorantki (5 stron). Do pracy dołączono płytę DVD z treścią rozprawy w pliku PDF. Układ pracy jest prawidłowy. Piśmiennictwo cytowane stanowi 208 właściwie dobranych pozycji literaturowych opublikowanych w latach 2000 – 2022, przy czym zdecydowana większość została wydana po roku 2007. Doktorantka cel pracy definiuje w rozdziale 2. Praca jest napisana poprawnie językowo i stylistycznie, wyróżnia się estetyczną szatą graficzną. Autorka nie uniknęła jednak błędów edytorskich, które występują stosunkowo licznie w manuskrypcie, przede wszystkim są to błędne odwołania do rysunków oraz tak zwane „literówki”.

Studia literaturowe i metodyka badań

Przegląd literatury zagadnienia przedstawiono w rozdziale 1 zatytułowanym „Wprowadzenie”. Pani mgr inż. Anna Rył opisała w tej części pracy termowrażliwe nośniki leków, ich rodzaje oraz potencjalne możliwości zastosowania. Skupiła się na hydrożelach polisacharydowych wskazując na znaczące różnicowanie strukturalne tej grupy polimerów i stąd też możliwości wszechstronnego ich użycia przy wytwarzaniu nośników leków. Autorka w prosty i przejrzysty sposób przedstawia zalety stosowania naturalnych nośników leków, które są znacznie bardziej biokompatybilne w porównaniu z nośnikami syntetycznymi i łatwo można modyfikować ich właściwości. Omówione zostały również metody badawcze stosowane do analizy układów wrażliwych na zmiany temperatury oraz sposoby aplikacji takich układów. Wnikliwa analiza literatury przedstawiona w rozdziale 1 pozwoliła Doktorantce wykazać zasadność podjętych badań, określić cel pracy (rozdział 2) oraz opracować metodykę badań, niezbędną do osiągnięcia postawionych w dysertacji celów badawczych (rozdział 3). Za szczególnie interesujące uważam podrozdziały 1.4 i 1.5, w których Autorka porównuje sposoby iniekcji leków, w tym nienewtonowskich i zwraca uwagę na konieczność prowadzenia badań reologicznych w zakresie bardzo dużych szybkości ścinania. Uważam, że ten fragment pracy może być wykorzystany w przyszłości do napisania przekrojowej pracy na temat iniekcji leków nienewtonowskich. W tej części pracy zauważyłam jedną pomyłkę, zamiast rozkładu „spinoidalnego” powinno być zapisane rozkładu „spinodalnego” (str. 30).

W rozdziale 3 Doktorantka omówiła materiały badawcze, preparatykę mediów doświadczalnych oraz stosowane techniki pomiarowe. W badaniach zastosowano dwie pochodne polisacharydów pochodzenia naturalnego: chitozan oraz hydroksypropylocelulozę. Do realizacji celów badawczych Autorka wykorzystała pomiary reometryczne (w trybie ścinania rotacyjnego i oscylacyjnego), optyczne: turbidymetrię i technikę opartą o analizę rozpraszania światła pod małymi kątami (SALS). Przeprowadziła również instrumentalne badania wstrzykiwalności z zastosowaniem mechanicznych pomiarów wytrzymałościowych. Z użyciem powyższych metod wyznaczono krzywe płynięcia, widma mechaniczne, rotacyjne i oscylacyjne pomiary wyznaczania warunków przemiany fazowej żol-żel, testy tiksotropowe oraz szczególnie interesujące pomiary reologiczne połączone z jednoczesną analizą rozpraszania światła pod małymi kątami Rheo-SALS. W tym miejscu chciałabym podkreślić, że zastosowanie zróżnicowanych technik pomiarowych świadczy o opanowaniu przez Doktorantkę umiejętności planowania pracochłonnych eksperymentów, które pozwalają uzyskać kompleksową ocenę właściwości badanych układów.

Mimo że również ta część pracy została zredagowana czytelnie mam kilka pytań, które nasunęły mi się podczas lektury tekstu:

str. 57 – stężenie chitozanu było stałe i wynosiło 2% w/w - dlaczego akurat tyle, czym było to podyktowane? Czy prowadzono też badania dla innych stężeń polisacharydu?

str. 58 – zapisano: „Następnie zawiesinę wprowadzono kropla po kropli do roztworu chitozanu i po dokładnym wymieszaniu przechowywano w temperaturze 4°C.” Co oznacza pojęcie „dokładne wymieszanie”, czy próbkę mieszano bagietką, mieszadłem magnetycznym, czy też innym sposobem? Jaki był czas mieszania próbki?

str. 58 – zapisano: „Otrzymaną zawiesinę pozostawiono w temperaturze pokojowej w celu całkowitego rozpuszczenia polisacharydu”. W jaki sposób sprawdzono pełne rozpuszczenie hydroksypropylocelulozy oraz w jakiej temperaturze wody rozpuszczano polisacharyd? Po jakim czasie od przygotowania próbek prowadzono badania reologiczne (czy w każdym przypadku po 24 h jak napisano na str. 145?) i ile razy były one powtarzane?

str. 62 – w tekście brak odniesienia do rysunku 3.2.

str. 64 – zapisano (Figures 3c, 8a, 10b – Rozdział 6), rysunków o numerach 3c, 8a i 10b nie ma w rozdziale 6.

str. 64 – zapisano (Figure 11, Rozdział 6), nie ma rysunku 11 w rozdziale 6.

str. 64 – zapisano (Schemat 1 - Rozdział 6), schemat o którym mowa znajduje się bezpośrednio pod odwołaniem na stronie 64 w rozdziale 3, oraz na początku rozdziału 7.

str. 65 – zapisano (Figure 6a, Rozdział 6), nie ma rysunku 6a w rozdziale 6, a omawiane są wyniki z rozdziału 7.

Domyślam się, że Autorka zastosowała oryginalne podejście do opisu wyników badań. W przesłanym manuskrypcie przedstawiała wykresy stosując nową ich numerację, odmienną od zastosowanej w oryginalnych pracach. Jednak podczas opisu wyników w większości postanowiła odnosić się do oryginalnych numerów w opublikowanych artykułach. Takie podejście utrudnia swobodne czytanie pracy, dlatego uważam że należało zastosować odwołania do numeracji z rozprawy lub ostrzec czytelnika o zastosowanej konwencji podwójnej numeracji.

Wartość merytoryczna pracy

W rozdziałach 4-7 Doktorantka przedstawiła i omówiła wyniki badań, które zostały opublikowane w artykułach wchodzących w skład osiągnięcia naukowego. W rozdziałach 4 i 5 przedstawiła analizę wpływu reżimu agregacji i kierunku pola ścinającego na warunki termoindukowanej przemiany fazowej zol-żel układów chitozanowych. Mam tutaj pewną wątpliwość, o wyjaśnienie której proszę Doktorantkę. Preparatyka roztworów chitozanowych w opublikowanych pracach jest taka sama jak przedstawiona na stronach 57-58. Nie znalazłam jednak schematu reakcji chitozanu z kwasem chlorowodorowym i β -glicerofosforanem sodu. Czy doktorantka może uzupełnić tę informację podczas obrony rozprawy doktorskiej? W rozdziale 6 określano zakresy szybkości ścinania występujące podczas przepływu żeli przez igły iniekcyjne stosowane w zabiegach medycznych. Dodatkowo przeprowadzono analizę związku między długością igły, szybkością przesuwu tłoka strzykawki oraz średnicą igły przy założonej stałej szybkości ścinania. Przeprowadzono również badania nad wpływem niekontrolowanego przechowywania zolu w temperaturze pokojowej na wartość siły dynamicznej niezbędnej do utrzymania ruchu tłoka podczas iniekcji. W rozdziale 7 Doktorantka skupia się na przedstawieniu wpływu krótkotrwałego impulsu ścinającego na warunki termoindukowanej przemiany fazowej zol-żel. Wykazała niemonotoniczny przebieg zależności czasów żelowania od szybkości ścinania z wyraźnym maksimum czasu przemiany fazowej zol-żel.

Za najważniejsze osiągnięcia naukowe przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Anny Rył uważam:

- opracowanie procedury badawczej umożliwiającej ocenę wpływu aplikacji iniekcyjnej na warunki wytworzenia hydrożelu polimerowego;
- zaproponowanie mechanizmu żelowania w warunkach przepływu ścinającego dla roztworów chitozanu i hydroksypropylocelulozy, w myśl którego odmienne zachowanie użytych polimerów jest wynikiem zmian konformacji kłębków polimerowych;
- opracowanie metody pozwalającej określić punkt charakterystyczny przemiany fazowej zol-żel poprzez porównanie wyników badań w reżimie perykinetyki i ortokinetyki z wykorzystaniem krzywej TSI;
- zaproponowanie równania umożliwiającego obliczenie szybkości ścinania odpowiadającej deformacji stosowanej podczas pomiarów oscylacyjnych dla zadanej geometrii układu pomiarowego.

W rozdziałach 5-7 Doktorantka w sposób jasny i zwięzły omówiła swoje osiągnięcia naukowe. Do tej części pracy mam tylko trzy pytania.

1. Na rys. 1b w rozdziale 7 (str. 123) przedstawiono krzywą płynięcia w temperaturze 20°C, a punkt przemiany fazowej dla HPC wynosił 30°C. Dlaczego krzywa płynięcia również nie została podana w temperaturze 30°C.
2. Na str. 124 znajduje się tekst „It may suggest that permanent structural changes occur in the tested system, and it is impossible to unequivocally assess the properties above the indicated shear rate”. Czy Doktorantka może skomentować jakie dokładnie zmiany strukturalne ma na myśli?
3. Doktorantka podaje wartości wykładników n równania potęgowego bez wskazania zakresów szybkości ścinania, w których dopasowano krzywe płynięcia tym modelem oraz wartości współczynnika determinacji i odchylenia standardowego składnika resztowego. Proszę o uzupełnienie tych informacji.

Wniosek końcowy

Zredagowana przez Panią mgr inż. Annę Rył rozprawa doktorska świadczy, że posiada ona bardzo dobrą wiedzę teoretyczną i praktyczną w dziedzinie nauk inżynierijno-technicznych, w tym z zakresu właściwości chemicznych, fizycznych i reologicznych polisacharydów oraz potrafi umiejętnie korzystać z aparatury pomiarowej i samodzielnie rozwiązywać problemy badawcze. Na podkreślenie zasługuje duża ilość przeprowadzonych eksperymentów, których wyniki stanowią źródło kompleksowej oceny właściwości reologicznych badanych układów. Określony przez Doktorantkę cel badań został zrealizowany, a przedstawione w rozprawie doktorskiej wyniki w istotny sposób wzbogacają zasób wiedzy o właściwościach reologicznych żeli na bazie chitozanu i hydroksypropylocelulozy.

O zaangażowaniu Doktorantki w realizowaną tematykę badawczą świadczy znaczna ilość opublikowanych prac (w tym cztery bezpośrednio wchodzące w skład osiągnięcia naukowego oraz sześć pozostałych publikacji, jeden patent i trzy rozdziały w monografiach). Większość badań została opublikowana w renomowanych czasopismach znajdujących się na liście Journal Citation Reports (JCR), a w sześciu artykułach Doktorantka jest pierwszym autorem. Dwie z prac zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach *Carbohydrate Polymers* i *Food Chemistry*, co świadczy o niesłabnącym zainteresowaniu nośnikami leków uzyskanymi na bazie chitozanu i hydroksypropylocelulozy.

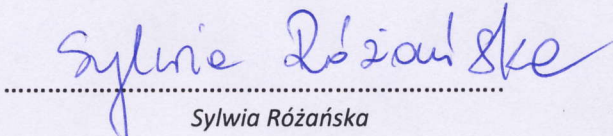
Dodatkowo Doktorantka była laureatką kilku nagród i wyróżnień, a w latach 2018-2021 była wyróżniana przez JM Rektora Politechniki Łódzkiej stypendium dla najlepszego Doktoranta. Wyniki swoich badań Pani mgr inż. Anna Rył prezentowała również na licznych konferencjach w kraju i za granicą, co świadczy, że wyniki jej badań były przedmiotem dyskusji na forum międzynarodowym.

Podsumowując, recenzowana rozprawa reprezentuje bardzo dobry poziom naukowy, zawiera elementy nowości naukowej, a wymienione w recenzji uwagi i pytania nie umniejszają mojej wysokiej oceny recenzowanej pracy. Na uwagę zasługuje obszerny zakres badań oraz ich charakter aplikacyjny.

W mojej ocenie rozprawa doktorska **Pani mgr inż. Anny Rył** spełnia wymogi ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Inżynieria Chemiczna Politechniki Łódzkiej o przyjęcie pracy oraz dopuszczenie mgr inż. Anny Rył do dalszych etapów postępowania doktorskiego.

Biorąc pod uwagę bardzo wysoki poziom merytoryczny recenzowanej pracy, duży zakres przeprowadzonych badań, ich istotny wkład w istniejący stan wiedzy, a także bardzo dobrą aktywność naukową Pani mgr inż. Anny Rył składam wniosek o wyróżnienie recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Poznań, dnia 14 czerwca 2022 roku


.....
Sylwia Różańska