



Poznań, 04.05.2019

### Recenzja pracy doktorskiej

#### „Nanostrukturalne materiały porowate jako katalizatory oraz nośniki leków w medycynie i ochronie środowiska”

przedstawionej przez **Panią mgr Aleksandrę Joannę Korzeniowską**

wykonanej pod kierunkiem **prof. dr hab. Barbary Gil**

Zeolity stanowią bardzo ważną grupę materiałów porowatych, a spektrum ich praktycznych zastosowań trudno przecenić. Nadmienić można chociażby ich udział we wtórnej przeróbce ropy naftowej w celu pozyskiwania paliw (właściwości katalityczne) czy codzienne wykorzystywanie jako zmiękczacze wody poprzez ich obecność w środkach piorących (właściwości sorpcyjne i jonowymienne). Zdecydowana większość tychże materiałów, ponad 90%, posiada struktury trójwymiarowe. Interesującą grupą zeolitów są materiały warstwowe, które również określane są jako zeolity dwuwymiarowe. Istotną właściwością tychże jest możliwość trwałej separacji warstw, co prowadzi do wygenerowania międzykrystalicznej porowatości, głównie w zakresie mezoporów, i zmiany właściwości sorpcyjnych przez co także dostępności do centrów aktywnych w zeolicie. Zwornikiem recenzowanej pracy doktorskiej są zeolity warstwowe o strukturze MWW, co doskonale wpisuje się w tematykę badawczą intensywnie rozwijaną w grupie badawczej pani profesor Barbary Gil. Przedłożona praca ma charakter interdyscyplinarny, a jej naczelnym zadaniem było opracowanie nowych katalizatorów dla procesów istotnych w ochronie środowiska oraz jako nośników substancji aktywnych w zastosowaniach biomedycznych.

Praca doktorska Pani Aleksandry Korzeniowskiej składa się z 10 rozdziałów (I-X) zawartych na 216 stronach, przy czym część literaturowa i doświadczalna (wyniki i dyskusja) zawiera dodatkową numerację rozdziałów (1-13). Układ pracy jest klasyczny dla prac doktorskich. Po streszczeniu w języku polskim i angielskim (rozdziały I i II) przedstawiony jest cel i motywacja pracy (rozdział III). Część literaturowa (rozdział IV) wprowadza czytelnika w świat materiałów porowatych, z szczególnym uwzględnieniem zeolitów dwuwymiarowych, ich syntezę, właściwości oraz zastosowanie w katalizie i jako układy kontrolowanego uwalniania leków. Stanowi także bogate studium literatury światowej w temacie wiodącym, które co ważne uwzględnia także najnowsze doniesienia literaturowe. Rozdział piąty, najbardziej obszerny (100 stron) przedstawia wyniki przeprowadzonych badań, dogłębną ich dyskusję, a zakończony jest aneksem, w którym opisana jest stosowana metodologia badawcza. Kolejne rozdziały zawierają spis rysunków (rozdział VI), spis tabel (rozdział VII), bibliografię obejmującą 271 pozycji (rozdział VIII), dorobek naukowy doktorantki (rozdział IX) oraz wystąpienia konferencyjne (rozdział X).



### **Cel pracy i motywacja**

Cel pracy zdefiniowany jest jako „zbadanie potencjału nowej klasy zeolitów dwuwymiarowych (warstwowych) w zastosowaniach, które są w chwili obecnej największym wyzwaniem dla współczesnej chemii, a związanych bezpośrednio z zagrożonym przez postęp cywilizacyjny zdrowiem człowieka”. Wspomniane zagrożenia są przedstawione w dalszej części rozdziału dotyczącego motywacji podjętych badań. Ta część opracowania wskazuje także powiązanie podjętej tematyki badawczej z wiodącymi kierunkami rozwoju badań podstawowych.

### **Część literaturowa**

Trafny dobór 195 pozycji literaturowych stanowi kanwę dla opisu najważniejszych tematów podjętych przez Doktorantkę, które dotyczą materiałów porowatych (zeolity, materiały mezoporowate), ich sposobu otrzymywania, właściwości i zastosowań, w tym biomedycznych. Należy podkreślić, iż interdyscyplinarny charakter pracy wymagał studium literatury z wielu dziedzin.

Część literaturowa, jak już wcześniej wspomniałem, rozpoczyna się wprowadzeniem czytelnika w świat materiałów porowatych, a następnie logicznie przechodzi do opisu jednego z przedstawicieli tejże grupy, tj. zeolitów. Doktorantka nie stroni od didaskaliów historycznych związanych z odkrywaniem zarówno struktury jak i właściwości zeolitów co niewątpliwie sprawia, że opracowanie czyta się z przyjemnością. Opisowi towarzyszą trafnie dobrane schematy i rysunki z odpowiednimi cytowaniami. Autorka przedstawia sposoby badania kwasowości zeolitów oraz monitorowania ich syntezy w oparciu o spektroskopię IR, które to metody szeroko były stosowane w części doświadczałnej pracy. Przedstawia także ograniczenia w zastosowaniu zeolitów związanych z ich mikroporowatą naturą, co wiąże się z utrudnioną lub wręcz niemożliwą dyfuzją dużych cząsteczek w porach materiału. Opisane są także sposoby obejścia tych problemów poprzez tzw. hierarchizację zeolitów, którą można przeprowadzić różnymi sposobami opisanymi w pracy. Taki układ treści pozwala na logiczne i płynne przejście do materiałów dwuwymiarowych opisanych w kolejnej części opracowania.

Część literaturowa dotycząca zeolitów dwuwymiarowych jest bardzo obszerna co nie dziwi zważywszy na fakt, iż stanowią one najważniejszą część pracy. Bardzo szczegółowo przedstawiona jest struktura i metody syntezy oraz modyfikacji materiałów z rodziny MWW. Lektura tej części pracy umożliwia swobodne poruszanie się czytelnikowi pośród różnych przedstawicieli rodziny materiałów o strukturze MWW włącznie z ich szybką diagnostyką dokładnie opisaną i odpowiednio zilustrowaną dla każdego z materiałów.

Kolejnym istotnym wątkiem poruszonym przez Doktorantkę są sita molekularne modyfikowane tytanem i ich zastosowanie w katalizie, przede wszystkim w procesach utleniania. W oparciu o liczne doniesienia literaturowe przedstawione są różne strategie wprowadzenia tytanu do struktury zeolitu oraz aktywność katalityczna otrzymanych materiałów.

Poza zeolitami dwuwymiarowymi Doktorantka w pracy wykorzystywała także materiały mezoporowate, a dokładnie materiał SBA-15. O tychże sitach molekularnych traktuje kolejna część opracowania literaturowego, która przedstawiona jest w analogiczny sposób jak część dotycząca zeolitów, tj. rys historyczny, synteza, właściwości i modyfikacja.



Ostatni fragment części literaturowej dotyczy zastosowania materiałów porowatych w systemie kontrolowanego uwalniania leków. Zebrane są istotne informacje dotyczące leków, sposobów ich podawania czy wprowadzania substancji aktywnej do nośnika. W tym kontekście przedstawione są mikro- i mezoporowate materiały wykorzystywane w celu wymienionym powyżej. W oparciu o liczne przykłady literaturowe przedstawione są parametry teksturalne sit molekularnych, np. średnica porów, które wpływają na szybkość uwalniania substancji aktywnej, a także dyskutowane są badania dotyczące cytotoksyczności stosowanych nośników.

Podsumowując, część literaturowa jest bardzo interesująca i odpowiada tematyce pracy doktorskiej. Warta podkreślenia jest również dbałość o stronę estetyczną. Do tej części mam tylko małe uwagi, które z obowiązku recenzenta wymieniam poniżej:

1. Przy opisie struktury zeolitów oprócz wspomnianych BBS (Basic Building Units) należałoby także wspomnieć o SBU (Secondary Building Units), o których zresztą pisze Autorka w dalszej części opracowania przy przedstawieniu sposobu badania kwasowości zeolitów. Także ciekawa byłaby informacja o możliwych odstępstwach od reguły Löwensteina opisywanej w pracy.
2. W przypadku dyfraktogramu nie należy mówić o "rozmytym paśmie" lecz "rozmytym refleksie" str. 33.
3. Doktorantka w tej części pracy stosuje i cytuje starą klasyfikację izoterm niskotemperaturowej adsorpcji/desorpcji azotu IUPAC z 1985 roku (str. 37, przypis 3). W części doświadczalnej, w odniesieniu do materiałów SBA-15, stosowana jest najnowsza klasyfikacja z roku 2015 również opatrzona odpowiednim cytatem (str. 119, przypis 234).
4. Na stronie 49 Doktorantka przedstawia unikatowe właściwości materiału SBA-15 w stosunku do MCM-41, tj. obecność mikroporów w pierwszym z wymienionych materiałów. Zabrakło jednak wyjaśnienia natury ich powstawania.
5. Na stronie 52 Doktorantka pisze, iż „głównymi zaletami metody współkondensacji jest usunięcie cząsteczek surfaktanta poprzez ekstrakcję, dzięki czemu środek powierzchniowo czynny może zostać ponownie użyty, co wiąże się z obniżeniem kosztów samej syntezy”. Jednakże, przygotowując mezoporowaty nośnik do modyfikacji post-syntezy z użyciem blokowego kopolimeru można go również usunąć metodą ciągłej ekstrakcji z wykorzystaniem organicznego rozpuszczalnika, a nie koniecznie poprzez kalcynację.

### Metodyka pracy

Metodyka pracy przedstawiona jest w aneksie na końcu rozdziału V. Zawiera ona dokładne opisy stosowanych procedur syntezy, charakterystyki otrzymanych materiałów, testów katalitycznych oraz badań dotyczących uwalniania leków. Czytelnik znajduje także teoretyczne podstawy obliczeń parametrów teksturalnych z wykorzystaniem niskotemperaturowej adsorpcji azotu czy krzywe kalibracyjne stosowane do oznaczenia stężenia uwalnianej cyprofloksacyny. W tej części znajdują nieliczne niedociągnięcia, np. opis alkilacji Friedela-Craftsa, który pomija dodanie jednego ze substratów. Brakuje również informacji dotyczącej analizy produktów po reakcji utleniania siarczku metylowego. Mile widziane byłoby także przedstawienie stosowanej metodologii do obliczeń konwersji i selektywności w opisywanych reakcjach testowych.

### Część doświadczalna, wyniki i dyskusja

Część pracy poświęcona wynikom badań podzielona jest na podrozdziały, w których podejmowane są problemy badawcze określone w celu pracy. Taki układ treści jest bardzo czytelny, a kolejność opisywanych działań jest logiczna.

Pierwszym zadaniem było zbadanie wpływu różnych źródeł krzemu (Aerosil, Ultrasil, Ludox), a także czasu syntezy zeolitu MCM-56 na jego właściwości, w tym także katalityczne w procesie alkilacji Friedela-Craftsa. Na podstawie systematycznych badań wykazano, że wraz z wydłużeniem czasu syntezy początkowo stężenie centrów kwasowych BAS rośnie, a następnie stabilizuje się. Wykazano, że najwięcej glinu można wprowadzić do struktury zeolitu stosując Aerosil jako źródło krzemu. Istotnym osiągnięciem jest wykazanie możliwości szybkiej diagnostyki kwasowości syntezowanego zeolitu z zastosowaniem spektroskopii IR, a dokładniej poprzez analizę drgań charakterystycznych dla podwójnych pierścieni sześciocłonowych. Aktywność katalityczna otrzymanych materiałów była zależna od dostępności centrów kwasowych Brønsteda. Nie znalazłem w pracy informacji dotyczącej ewentualnego wpływu dyfuzji na obserwowaną aktywność stosowanych materiałów. W związku z powyższym pojawia się pytanie czy takie testy były przeprowadzone.

Zeolity MCM-56 z sukcesem przygotowano także stosując anilinę jako czynnik porotwórczy. Co ważne otrzymane materiały nie wykazywały zanieczyszczenia fazą MCM-49 nawet przy znacznym wydłużeniu czasu syntezy materiału co często ma miejsce w klasycznym wariacie syntezy tego materiału. Następnie zeolity zostały poddane upęczeniu i podpórkowaniu co jak wykazały testy katalityczne w znaczący sposób ułatwiło transport reagentów do centrów aktywnych.

Zeolit MCM-56 wykorzystano także jako nośnik dla tytanu, który wprowadzano metodą post-syntezową poprzedzoną dealuminacją zeolitu. Ta część opracowania przedstawia systematyczne badania dotyczące doboru najlepszych warunków prowadzenia procesu pozwalających na zachowanie właściwej struktury zeolitu. Postęp dealuminacji oceniany był między innymi z zastosowaniem spektroskopii IR. Opisywany spadek intensywności pasma o częstotliwości  $3615\text{ cm}^{-1}$  był znacząco różny dla zeolitu chronionego przez obecność szablonu organicznego (2%) i dealuminowanego po wypaleniu szablonu (56%). Takie różnice nie są jednak widoczne w prezentowanych widmach na rysunku 59. W związku z powyższym pojawia się pytanie czy nie jest to spowodowane tym, iż widma nie zostały poddane normalizacji. W wakacje otrzymane po dealuminacji wprowadzono jony tytanu, który jak wykazano tworzył na powierzchni warstw zeolitu centra piramidalne Ti-OH. Centra te wykazywały dużą aktywność w procesach utleniania organicznego siarczku (tioanizolu) i epoksydacji cyklooktenu z wykorzystaniem nadtlenu wodoru jako utleniacza. Szkoda, że w tej części pracy nie przedstawiono na wykresach zmian selektywności produktów w czasie reakcji tak jak wykazano to w stosunku do konwersji substratów. Informacje dotyczące wydajności do poszczególnych produktów przedstawiono w tabeli 5 (w podpisie prawdopodobnie błędnie opisano je jako selektywność). Doktorantka wskazuje bardzo wysoką selektywność do tlenku cyklooktenu dla materiału zawierającego najmniejszą ilość wprowadzonego tytanu i tłumaczy to najniższą konwersją obserwowaną dla tego katalizatora. Nasuwa się jednak pytanie czy rozważono wpływ udziału centrów kwasowych, które mogą katalizować otwieranie pierścienia epoksydowego i tworzenie produktów następczych. Te centra dla rzeczonyj próbki były najmniej liczne co może korelować z wysoką selektywnością tworzenia epoksydu. Nasuwa się również pytanie czy analizowane były także inne produkty utleniania cyklooktenu nie wykazane w tabeli 5.



Ostania część pracy poświęcona jest zastosowaniu materiałów mikro i mezoporowatych w systemie kontrolowanego uwalniania leków. W przypadku materiału mezoporowatego SBA-15 wykazano, że nawet bez funkcjonalizacji powierzchni, tj. w formie mezoporowatej krzemionki, mogą one służyć jako nośniki zwiększające biodostępność substancji leczniczych, przy czym zaproponowano różny mechanizm dla leków bardzo słabo i dobrze rozpuszczalnych w wodzie. Pytanie związane z tą częścią pracy dotyczy pomiarów sorpcyjnych materiałów SBA-15 oraz po wprowadzeniu substancji leczniczej (rys. 79). Czy do pomiarów użyto azotu czy argonu jak przedstawiono wcześniej na rysunku 75 i tabeli 7? Z kontekstu całego rozdziału domyślam się, że jednak chodziło o argon.

Jako nośniki substancji leczniczych stosowano także dwa różne podpórkowane zeolity warstwowe, tj. ZSM-55 i FeMCM-22. W przypadku drugiego z materiałów argumenty przemawiające za wprowadzeniem żelaza zostały wyraźnie wyartykułowane. Natomiast zabrakło mi w tej części pracy odniesienia do podpórkowanego materiału MCM-22 niemodyfikowanego żelazem, który byłby materiałem porównawczym. Być może takie badania były już przeprowadzone wcześniej, jednakże taka informacja nie jest przedstawiona w tekście rozprawy. Brak również informacji dotyczących skuteczności wprowadzenia żelaza do materiału MCM-22. Ponadto nasuwa się również pytanie dlaczego w tej części badań nie zastosowano materiału MCM-56, tak szeroko opisanego w poprzednich rozdziałach.

Wyniki dotyczące kontrolowanego uwalniania leków dla wszystkich kompozytów stosowanych przez Doktorantkę podsumowane są w kolejnym podrozdziale, co sprawia że ta część pracy jest również bardzo czytelna. Godnym podkreślenia jest fakt, iż Autorka nie tylko skupiła się w swoich badaniach na zastosowaniu sit molekularnych jako nośników dla substancji leczniczych, ale również wybrane materiały poddała badaniom *in vitro* w celu określenia ich potencjalnej cytotoksyczności. Istotną konkluzją przeprowadzonych badań było wykazanie, iż zeolit ZSM-55 jak i materiał SBA-15 mogą być potencjalnymi nośnikami leków, a ich wpływ na żywotność, proliferację oraz ogólną kondycję komórek zależy jedynie od użytego stężenia, które w docelowej formulacji można dostosować do bezpiecznego poziomu.

Do najważniejszych osiągnięć recenzowanej pracy doktorskiej zaliczam:

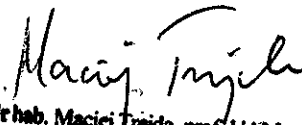
1. Optymalizacja syntezy materiału MCM-56, pozwalająca na otrzymanie zeolitu niezawierającego domieszek fazy MCM-49.
2. Wykazanie możliwości zastosowania szybkiej diagnostyki kwasowości zeolitów MCM-56 w oparciu o spektroskopowe badania drgań deformacyjnych podwójnych pierścieni sześciocłonowych.
3. Preparatyka zeolitu MCM-56 modyfikowanego tytanem oraz wykazanie korelacji pomiędzy jego dużą aktywnością katalityczną w procesach utleniania, a obecnością piramidalnych form tytanu na powierzchni zeolitu.
4. Wykazanie potencjalnego zastosowania zeolitów warstwowych jako nośniki leków, potwierdzone badaniami cytotoksyczności stosowanych materiałów.



### Podsumowanie recenzji

Przedłożona do recenzji praca doktorska przedstawia oryginalne i wartościowe elementy naukowe, a wiele opisanych wyników zostało już opublikowanych w bardzo dobrych czasopismach naukowych i prezentowanych na licznych konferencjach, w tym o zasięgu międzynarodowym. Cel naukowy został w pełni osiągnięty, a wyniki badań są istotnym wkładem w dotychczasową wiedzę dotyczącą zeolitów dwuwymiarowych i ich zastosowań. Praca jest napisana bardzo ładnym językiem i co warto podkreślić zawiera nieliczne błędy typu edytorskiego. Na uwagę zasługuje także dbałość o szatę graficzną pracy.

Podsumowując ocenę pracy doktorskiej mgr Aleksandry Korzeniowskiej stwierdzam, że spełnia ona wymagania ustawowe (Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, Dz. U. 2003, Nr 65, poz. 595 wraz z późniejszymi zmianami oraz Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz w postępowaniu o nadanie tytułu profesora, Dz. U. 2016, poz. 1586). W związku z powyższym wnoszę do Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

  
dr hab. Maciej Trejda, prof. UAM