



dr hab. inż. Łukasz Kłapiszewski, prof. PP

WYDZIAŁ TECHNOLOGII CHEMICZNEJ
ul. Berdychowo 4, 60-965 Poznań, tel.: +48 61 665 37 48
e-mail: lukasz.klapiszewski@put.poznan.pl, www.put.poznan.pl

Poznań, 2.12.2022 r.

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr inż. Eweliny MUSIELAK

zatytułowanej

**„Nanostrukturalne materiały oparte na krzemionce oraz materiałach typu lipidowego
jako nośniki substancji czynnej”**

Podstawa: *Uchwała Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu z dnia 28 października 2022 r. oraz stosowne pismo nr WCH/441/KZ/2022 Pana Prodziekana Wydziału Chemii UAM prof. dra hab. Roberta Pietrzaka z dnia 2 listopada 2022 r.*

Podstawa prawna: *zgodność z elementami uwzględnionymi w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r., poz. 478 z późn. zm.).*

Przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pani mgr inż. Eweliny Musielak została zrealizowana w Zakładzie Chemii Stosowanej Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Pracę wykonano pod kierunkiem Pani prof. dr hab. Izabeli Nowak, uznanego autorytetu w zakresie m.in. syntezy i modyfikacji nowych uporządkowanych mezoporowatych materiałów, wykorzystania nowoczesnych metod analitycznych w zakresie chemii kosmetycznej, farmaceutycznej i stosowanej, a także rozwoju nowoczesnych strategii preparatyki i badania kosmetyków oraz kosmeceutyków. Rolę drugiego promotora powierzono Pani prof. UAM dr hab. Agnieszce Feliczak-Guzik, z zespołu naukowego prof. Nowak, specjalistce w syntezie, modyfikacji i charakterystyce nowych materiałów porowatych, w szczególności zeolitów hierarchicznych.

Dokonując oceny rozprawy doktorskiej brano pod uwagę kilka istotnych czynników, w tym przede wszystkim: (i) oryginalność badań i ich nowatorski charakter, (ii) trafność wyboru problemu badawczego, (iii) metodologię, (iv) dobór wykorzystanych metod i technik badawczych, a także (v) poprawność interpretacji wyników oraz ich dyskusji z uwzględnieniem aktualnego stanu wiedzy. Istotny, aczkolwiek dodatkowy, aspekt oceny to osiągnięcia naukowe Pani mgr inż. Eweliny Musielak.

Widoczny w ostatnich latach zintensyfikowany postęp w zakresie medycyny, farmacji oraz kosmetologii przynosi nieustannie nowe rozwiązania, które udoskonalają już istniejące terapie lub wprowadzają nowatorskie, ulepszone metody. Dzięki temu leczenie staje się mniej uciążliwe, a pacjent odczuwa zdecydowaną poprawę swojego zdrowia. Poszukiwanie nowych substancji leczniczych, które mogłyby zastąpić stosowane dotychczas preparaty, to bardzo żmudny i trudny proces. Prócz tego bardzo istotnym elementem dodatkowym jest także dobór i synteza odpowiednich nośników.

Kluczowe zagadnienia w obrębie wyżej przywołanego obszaru, w szczególności opracowanie powtarzalnej metody syntezy zeolitów hierarchicznych oraz stałych nanocząstek lipidowych, jako formy nośników dla substancji aktywnej pochodzenia roślinnego, takiej jak kurkumina, stanowią domenę ewaluowanej dysertacji doktorskiej, co świadczy pośrednio o aktualności problemu badawczego, jak i bardzo dobrej umiejętności doboru tematyki badawczej. O znaczeniu wyżej nakreślonych kierunków badań świadczą dane statystyczne zaczerpnięte z bazy SCOPUS, z dnia 12.11.2022 roku. I tak dla poszczególnych obszarów tematycznych wynoszą one odpowiednio (jeśli chodzi o ilość odsłon): *hierarchical zeolites* – 50 149, *solid lipid nanoparticles* – 119 628 czy *active substance* – 422 694.

Oceniana rozprawa doktorska została przedstawiona na 159 stronach maszynopisu w języku polskim. Dodatkowo, Doktorantka w pracy zaprezentowała 9 tabel i 29 rysunków. Pełen tytuł osiągnięcia naukowego zdefiniowanego przez mgr inż. Ewelinę Musielak brzmi: *Nanostrukturalne materiały oparte na krzemionce oraz materiałach typu lipidowego jako nośniki substancji czynnej*. Został on sformułowany poprawnie i w pełni odnosi się do prezentowanych w rozprawie wyników badań i całego zawartego w niej materiału naukowego.

Rozprawę doktorską otwiera *Spis treści*, kolejno Autorka zamieściła *Wykaz skrótów*, *Życiorys naukowy*, dodatkowo uwzględniając osobno wyodrębniony wykaz swojej aktywności naukowej, a także *Streszczenie pracy w języku polskim* oraz *Streszczenie pracy w języku angielskim*. Dalsza część pracy to kolejno: (i) *Wstęp*, (ii) *Część literaturowa*, (iii) *Cel pracy*, (iv) *Część badawcza – omówienie wyników badań*, (v) *Podsumowanie i wnioski* oraz (vi) *Cytowana literatura*. Pracę domykają: *Oświadczenia współautorów* oraz *Przedruk publikacji stanowiących osiągnięcie naukowe*.

Przedstawione przez Panią mgr inż. Ewelinę Musielak elementy rozprawy są poprawnie ułożone i oznaczone, umożliwiając czytelnikowi właściwą orientację oraz przebrnięcie przez materiał badawczy w niej zawarty.

W części literaturowej dysertacji doktorskiej, Pani mgr inż. Ewelina Musielak zaprezentowała trzy główne rozdziały: (i) *Nowoczesne nośniki substancji aktywnych*, (ii) *Substancje czynne* oraz (iii) *Najważniejsze metody fizykochemiczne zastosowane w pracy*. W ramach pierwszego rozdziału Doktorantka omówiła: (i) *Nanocząstki lipidowe* oraz (ii) *Materiały porowate*. Drugi podrozdział

dotatkowo podzieliła i szerzej omówiła pod kątem: zeolitów hierarchicznych i ich historii, syntezy tychże materiałów oraz ich zastosowania jako nośników substancji aktywnych. W tejże części Doktorantka nawiązała do 90 pozycji bibliograficznych, opublikowanych głównie w czasopiśmie o cyrkulacji międzynarodowej. Dodatkowo, należy w tym miejscu podkreślić, że w części literaturowej dysertacji Doktorantka nawiązała do dwóch publikacji przeglądowych, które stanowią cykl Jej osiągnięcia naukowego. Są to publikacja oznaczona jako: [D1] *Synthesis and Potential Applications of Lipid Nanoparticles in Medicine (Materials, 2022, 15, 682)* oraz [D2] *Zeolity jako nośniki leków (Przemysł Chemiczny, 2020, 99, 949)*. W pierwszej z nich Doktorantka skupiła się na możliwościach syntezy, charakterystyce oraz potencjalnym zastosowaniu nanocząstek (m.in. liposomów, niosomów, stałych nanocząstek lipidowych (SLN) czy nanostrukturalnych nośników lipidowych (NLC)) w medycynie. Autorka zaprezentowała najistotniejsze cechy, które powinien spełniać skuteczny nośnik, jednocześnie wybierając SLN oraz NLC na materiały o szczególnie pożądanym właściwościach i funkcjach. Za interesujące uważam wyszczególnienie przez Doktorantkę w publikacji [D1] korzyści i możliwości wynikających z enkapsulacji substancji aktywnych w układach dostarczania leków, zwłaszcza opartych na budowie lipidowej. Z kolei w ramach publikacji oznaczonej jako [D2] Doktorantka dokonała charakterystyki i przedstawiła potencjalne zastosowanie zeolitów, jako potencjalnych nośników substancji aktywnych. Ponadto, wskazała najistotniejsze cechy, jakie powinien spełniać skuteczny nośnik, jednocześnie wskazując na zeolity, jako interesujące nośniki o pożądanym właściwościach i funkcjach. Ważnym elementem pracy było wskazanie przez Autorkę przykładów zastosowań zeolitów, ze szczególnym uwzględnieniem przemysłu farmaceutycznego i kosmetycznego. Podsumowując, część literaturową uznaję za poprawną i właściwie przygotowaną. Pozwolę sobie zasugerować jedynie dwie drobne kwestie: (i) uważam, że nie było sensu wyszczególniać pojedynczego podrozdziału 2.1 *Kurkumina* w ramach rozdziału 2. *Substancje czynne* oraz (ii) wyszczególnianie i krótki opis metod fizykochemicznych zastosowanych w pracy pasuje bardziej do części badawczej (część IV) aniżeli części literaturowej (część II).

Dokonana analiza literaturowa w ramach dysertacji doktorskiej, podparta publikacjami przeglądowymi [D1] oraz [D2], była główną podstawą do zdefiniowania celu naukowego pracy. W ramach rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Ewelina Musielak podjęła próbę opracowania powtarzalnej metodyki otrzymywania zeolitów hierarchicznych oraz stałych nanocząstek lipidowych, zarówno „pustych”, jak i inkorporowanych kurkuminy. Oprócz przeprowadzenia syntez ww. materiałów celem pracy była analiza właściwości fizykochemicznych otrzymanych nośników. W ramach rozprawy doktorskiej Doktorantka przeprowadziła także analizy dotyczące efektywności

nanoszenia i szybkości uwalniania substancji aktywnej oraz kompleksową charakterystykę nośników wraz z naniesioną kurkumina.

Wskazane przez Panią mgr inż. Ewelinę Musielak cele/koncepcje są właściwie opracowane, a zrealizowane przez Nią badania w pełni potwierdzają, że zostały one osiągnięte. Chciałbym jednak w tym miejscu zachęcić Doktorantkę, aby przed postawieniem właściwych celów w jakiegokolwiek pracy naukowej, jaką będzie realizować w przyszłości, pomyślała najpierw nad hipotezą badawczą – myślę, że to ułatwia dalsze, merytoryczne precyzowanie celu badawczego i określanie zakresu działań w obrębie realizowanego tematu.

W kolejnej części pracy, w rozdziale *Część badawcza – omówienie wyników badań*, Pani mgr inż. Ewelina Musielak powołała się na dwie publikacje badawcze/eksperymentalne, wchodzące w skład osiągnięcia naukowego: [D3] *Optimization of the conditions of solid lipid nanoparticles (SLN) synthesis (Molecules, 2022, 27, 2202)* oraz [D4] *Modification and functionalization of zeolites for curcumin uptake (Materials, 2022, 15, 6316)*. W pracy oznaczonej jako [D3] Autorka precyzyjnie zdefiniowała sposoby otrzymywania stałych nanocząstek lipidowych oraz enkapsulację kurkuminy w tego typu nośnikach. Doktorantka z powodzeniem zoptymalizowała, przy użyciu techniki wysokociśnieniowej homogenizacji, syntezę „pustych” stałych nanocząstek lipidowych oraz tych enkapsulowanych kurkumina. W procesie optymalizacji warunków syntezy stałych nanocząstek lipidowych mgr inż. Ewelina Musielak z powodzeniem wybrała te o najbardziej optymalnych dla zastosowań medycznych właściwościach. Autorka wskazała, że najbardziej stabilnymi stałymi nanocząstkami lipidowymi typu SLN są układy otrzymane z udziałem lipidu Softisan®601, surfaktantu Poloxamer 188 oraz przy zastosowaniu homogenizacji wysokociśnieniowej o obiegu zamkniętym pod ciśnieniem 300 bar. W ramach badań podjętych w publikacji [D3] Doktorantka jednoznacznie udowodniła, że stosując zamkniętą pętlę w homogenizacji wysokociśnieniowej można uzyskać nanocząstki o ściśle zaprojektowanych właściwościach fizykochemicznych. Z kolei, w ramach opublikowanej pracy, oznaczonej jako [D4], Doktorantka wprowadziła czystą kurkumina do wcześniej zsyntezowanych zeolitów hierarchicznych opartych na komercyjnym zeolicie FAU otrzymując w ten sposób kompleks kurkumina-zeolit hierarchiczny. Na podstawie uzyskanych wyników badań Autorka potwierdziła, że nanoszenie kurkuminy na nośniki zeolitowe zwiększa się poprzez modyfikację samego nośnika. Wskazała tym samym, że zeolity hierarchiczne z udziałem zeolitu FAU i jonowego środka powierzchniowo czynnego CTABr są najlepszymi nośnikami kurkuminy. Otrzymane wyniki, w tym głównie uzyskane dzięki analizom: TEM/SEM, FTIR, XRD, DSC czy badaniom sorpcyjnym, wskazują na obecność kurkuminy w nośniku zeolitowym FAU i przyczyniają się do potwierdzenia potencjalnego zastosowania tego porowatego materiału jako nośnika substancji aktywnych. Podsumowując część badawczą stwierdzam, że Doktorantka zaprezentowała oryginalne metody

syntezy i modyfikacji otrzymanych nośników substancji aktywnych. Dzięki temu możliwe stało się poprawienie niekorzystnych właściwości kurkuminy, w tym jej słabej rozpuszczalności i biodostępności. Pani mgr inż. Ewelina Musielak opracowała również szybką i wydajną metodę nanoszenia kurkuminy na nowo zaprojektowane nośniki, a także uwalniania jej z tychże nośników. Z pewnością uzyskane przez Doktorantkę wyniki badań dają nadzieję na poprawę istniejących mankamentów powszechnie stosowanych systemów dostarczania substancji aktywnych.

W tym miejscu chciałbym także podkreślić, że Doktorantka w ramach swojej rozprawy doktorskiej uwzględniła materiały, które nie wchodzą w skład właściwego osiągnięcia naukowego, a obecnie, jak dobrze rozumiem, są poddane recenzji w ramach kolejnej publikacji naukowej (*under review*). W pracy tej Autorka opisała proces kontrolowanego uwalniania oraz metody fotodynamicznego uwalniania substancji aktywnej. W toku tychże badań opracowała przystępną metodę uwalniania kurkuminy z zeolitów hierarchicznych, udowadniając jednocześnie, że fotodynamiczne uwalnianie okazuje się metodą korzystniejszą i bardziej efektywną. Według mojej oceny szereg różnorodnych metod badawczych i technik pomiarowych użytych w ramach tychże badań jest właściwy i w pełni uzasadniony, a zaprezentowane wyniki są cenne. Nie mam w związku z tym wątpliwości, że i ta praca zostanie w niedługim czasie opublikowana z pełnymi numerami wydawniczymi.

Rozprawa doktorska została zredagowana poprawnie, a cele postawione przez Doktorantkę zostały w pełni osiągnięte. Dodam jeszcze, że mgr inż. Ewelina Musielak dołączyła stosowane kopie artykułów naukowych stanowiących osiągnięcie naukowe (4 prace oznaczonych jako D1-D4 o sumarycznym *Impact Factor* równym 12,913 – aktualne wartości współczynników – i łącznej licznie punktów wg listy MEiN wynoszącej 490). Ponadto wskażę jeszcze, że Doktorantka do rozprawy dołączyła stosowne oświadczenia współautorów określające ich indywidualny wkład w powstanie poszczególnych publikacji (oprócz swojego oświadczenia, dodatkowo potwierdzonego przez Promotorki, także: prof. dr hab. Izabeli Nowak, prof. UAM dr hab. Agnieszki Feliczyk-Guzik oraz prof. dra hab. Mieczysława Jarońca). Według mojej oceny udział Pani mgr inż. Eweliny Musielak w każdej z wyszczególnionych prac wchodzących w skład osiągnięcia jest dominujący i nie budzi moich najmniejszych wątpliwości.

Dysertacja doktorska zawiera niewielką ilość błędów edytorskich i stylistycznych (brak znaków interpunkcyjnych, literówki, podwójne spacje *etc.*), które nie umniejszają wartości merytorycznej prezentowanych rezultatów. Pozwolę sobie przytoczyć jedynie wybrane uchybienia lub niepoprawne sformułowania oraz drobne uwagi:

- w języku polskim na końcu podpisów rysunków i tabel nie stosuje się kropki;

- proszę pamiętać, że w tekstach naukowych zawsze piszemy bezosobowo – zdarzały się drobne błędy, np. str. 24, 61;
- wydaje się, że zapis wartości temperaturowych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku nie ma sensu, a jeśli nawet to wówczas nie ma potrzeby użycia słowa „około”, np. str. 40;
- niepotrzebne, z pewnością całkowicie przypadkowe, powtórzenie całego akapitu – str. 43 i 44;
- określenie „średni rozmiar cząstek” nic nie mówi, uważam, że albo powinno się podać realny/wyznaczony zakres wielkości cząstek, albo doprecyzować użyty zapis, np. str. 51 i 64;
- przedostatnie zdanie na str. 51 jest niezrozumiałe – prawdopodobnie wystąpił błąd stylistyczny;
- na rys. 20 B legenda jest w języku angielskim, zapewne to zupełnie przypadkowe niedopatrzenie, str. 54;
- podpis rys. 22 powinien być na tej samej stronie co sam rysunek, str. 60 i 61.

Wyżej wymienione uwagi/komentarze są jedynie drobnymi sugestiami i proszę, aby Doktorantka nie ustosunkowywała się do nich podczas publicznej obrony. Ponadto, pozwolę sobie w tym miejscu wskazać kilka kwestii dyskusyjnych czy problematycznych, a wynikają one z obowiązków recenzenta i dają pośrednio dowód na zapoznanie się z pracą:

- czy zastanawiała się Pani może nad tym, czy do otrzymania stabilnych stałych nanocząstek lipidowych typu SLN można użyć jakiś nowatorskich biosurfaktantów lub cieczy jonowych?
- co skłoniło Panią do wyboru kurkuminy, jako substancji aktywnej pochodzenia roślinnego? Jakie inne substancje wybrałyby Pani do swoich dalszych badań?
- czy podczas prowadzonych optymalizacji posługiwała się Pani metodą planowania eksperymentów (ang. *Design of Experiments*), która w sposób systematyczny i strukturalny pozwoliłaby na zrozumienie relacji przyczynowo-skutkowej w realizowanych procesach? Jeśli nie to zachęcam do tego w przyszłości – to przydatne narzędzie, dzięki któremu jesteśmy w stanie wygenerować dużą ilość informacji z względnie niewielkiej liczby eksperymentów, a optymalizację reakcji, procesów czy składów mieszanek tworzących produkt końcowy będzie można wykonać w relatywnie krótszym czasie.
- czy może Pani przedstawić w krótki sposób, najlepiej w formie tabelarycznej, porównanie swoich badań do tych dostępnych w literaturze, w obrębie uprawianej tematyki badawczej? O ile oczywiście takowe występują.
- czy zastanawiała się Pani może nad realizacją badań na większą skalę z przemysłem? Uzyskane wyniki Pani badań są bardzo obiecujące, dlatego szersze badania są tu jak najbardziej uzasadnione.

Wypunktowane powyżej pytania czy komentarze są symboliczne i nie umniejszają mojej bardzo pozytywnej oceny recenzowanej rozprawy.

Na koniec, chciałbym pokrótce podsumować dotychczasową aktywność naukową Pani mgr inż. Eweliny Musielak. Dorobek naukowy wyrażony jest w postaci 4 artykułów naukowych znajdujących się w bazie *Journal Citation Reports* (JCR) – prace te stanowią podstawę osiągnięcia naukowego Doktorantki (D1-D4). Należy podkreślić, że we wszystkich tych pracach Doktorantka jest pierwszym autorem. Łączna wartość współczynnika oddziaływania *Impact Factor* z roku opublikowania prac dla wszystkich pozycji wynosi 12,247, co stanowi średnią na publikację równą ~3,1. Dodatkowo, mgr inż. Ewelina Musielak jest współautorką jeszcze jednej, dodatkowej publikacji naukowej w czasopiśmie *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives* oraz kolejnej na etapie recenzji wydawniczej (czasopismo *Catalysts*). O wartości użytkowej prowadzonych przez Doktorantkę badań stanowią trzy zgłoszenia patentowe krajowe oraz jedno zgłoszenie patentowe europejskie. Dodatkowo, co należy podkreślić, zgłoszenie to zostało wyróżnione Złotym Medalem INNOWINGS 2022. Ponadto, Doktorantka prezentowała wyniki swoich badań na różnych konferencjach międzynarodowych oraz krajowych, wygłosiła na nich łącznie 6 prezentacji ustnych, a także była współautorem 12 posterów. Warty podkreślenia jest otrzymany przez mgr inż. Ewelinę Musielak minigrant doktorancki w Konkursie 017 „Minigranty doktoranckie” w ramach Programu Inicjatywa Doskonałości Uczelnia Badawcza (ID-UB). Doktorantka odbyła również trzymiesięczny staż w firmie LaQ oraz trzymiesięczny staż w firmie Dramers S.A. Była także jednym z organizatorów seminarium „Chemia w służbie KOSMETYKI – XII, XIII i XIV” – Aktualności w branży kosmetycznej w Poznaniu.

W ramach działalności dydaktycznej mgr inż. Ewelina Musielak brała aktywny udział w Poznańskim Festiwalu Nauki i Sztuki (lata 2018-2022) oraz w Poznańskiej Nocy Naukowców (edycja 2022). Na szczególną uwagę zasługuje również aktywność Doktorantki związana z uczestnictwem w różnego rodzaju warsztatach, kursach i szkoleniach, które z pewnością znacząco poszerzyły Jej umiejętności/kwalifikacje. Ponadto, w roku akademickim 2019/2020 Doktorantka otrzymała stypendium naukowe dla najlepszych doktorantów, a w roku akademickim 2022/2023 znalazła się wśród najlepszych doktorantów, dzięki czemu otrzymała stypendium projakościowe.

Podsumowując, chciałbym zaznaczyć wkład Pani mgr inż. Eweliny Musielak w rozwój uprawianej dyscypliny naukowej, w szczególności w projektowanie nanostrukturalnych materiałów opartych na krzemionce oraz materiałach typu lipidowego, jako nośników substancji czynnej. Sposób zaplanowania eksperymentów, zrealizowania badań, jak i forma przedstawienia wyników świadczą o kompetencjach naukowo-badawczych Doktorantki i są dowodem Jej dobrego poziomu przygotowania do prowadzenia badań naukowych czy pracy w przemyśle.

Na podstawie oceny rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Eweliny Musielak zatytułowanej *Nanostrukturalne materiały oparte na krzemionce oraz materiałach typu lipidowego jako nośniki substancji czynnej* stwierdzam, że recenzowana praca spełnia wszystkie wymogi formalne i zwyczajowe w świetle istniejącego prawa.

Wnioskuje zatem do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Chemiczne Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, o przyjęcie pracy i przeprowadzenie dalszych etapów przewodu doktorskiego.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Julian Kopyński', is written in a cursive style.