



UNIwersytet Gdański
Wydział Chemii

Prof. dr hab. inż.
Tadeusz Ossowski

Gdańsk, 01.11.2016

Ocena pracy doktorskiej mgr Marcina Maćkiewicza
„Środowiskowo-czułe mikrożele na bazie N-izopropylakryloamidu.
***Synteza właściwości i zastosowanie*”.**

Poszukiwanie nowych materiałów dla potrzeb szeroko rozumianej analityki chemicznej i biomedycznej, a także realizacji złożonych wyzwań stojących przed światem nauki i techniki daje impuls do rozwiązań w zakresie chemii supramolekularnej i inżynierii molekularnej. Żele to polimeryczne materiały o usieciowanej budowie łączące w sobie cechy charakterystyczne dla cieczy i ciał stałych. Do wnętrza tych układów molekularnych mogą odwracalnie dyfundować związki chemiczne i molekularne obiekty tworząc w ten sposób układy o dużym potencjale aplikacyjnym z unikalnymi właściwościami fizyko-chemicznymi. Mogą stanowić rodzaj „zbiornika” do magazynowania struktur na bazie oddziaływań elektrostatycznych, stereochemicznych bądź hydrofobowych. Z tego punktu widzenia przedstawiona mi do recenzji praca doktorska to interesujące studium poszukiwania nowych połączeń supramolekularnych o potencjalnym zastosowaniu w wielu dziedzinach chemii, biologii, medycyny czy nanaotechnologii.

Układ pracy doktorskiej mgr inż. Marcina Maćkiewicza pod wyżej wspomnianym tytułem jest klasyczny. Praca zawiera typowe dla rozprawy doktorskiej rozdziały: wstęp i cel pracy, część literaturową oraz część eksperymentalną. W części eksperymentalnej niektóre podrozdziały zostały opatrzone dodatkowym, wydzielonym podsumowaniem, co może czytelnikowi ułatwić zrozumienie poszczególnych zagadnień stanowiących przedmiot badań. Całość została zawarta na 181 stronach przy czym część literaturowa stanowi około 40 % tekstu.

Dokonując oceny prezentowanej pracy na początku należy odnieść się do podstawowych celów rozprawy. Tak więc głównym celem było opracowanie syntezy i charakterystyka nowych środowiskowo-czułych mikrożeli poprzez wprowadzenie do ich struktury nowych grup funkcyjnych i innych obiektów. Głównym podmiotem badawczym były mikrożele oparte o poli(N-izopropylakryloamidzie) (pNIPA), do którego doktorant

zamierzał wprowadzić pochodne aminokwasowe. Ważnym zagadnieniem była charakterystyka nowych materiałów z punktu widzenia ich odpowiedzi na zmianę temperatury, pH, właściwości amfolytycznych i sorpcyjnych. Marcin Maćkiewicz zaplanował również wprowadzenie do mikrożelu pNIPA fragmentów polimeru przewodzącego - polianilinę w celu stworzenia materiału kompozytowego posiadającego dużą czułość temperaturową oraz cechy typowe dla polimeru polianilinowego, czyli wysokie przewodnictwo elektryczne. Kolejnym celem projektu doktorskiego było stworzenie mikrożelowego nośnika leków, czyli materiału, który w odpowiednich warunkach ulegnie degradacji uwalniając związany w jego wewnętrznych strukturach lek przeciwnowotworowy. Część literaturowa, rozdział piąty, zawiera interesujący opis przykładów zastosowania żeli w różnych dziedzinach życia ze szczególnym uwzględnieniem roli nośników leków, sposobu ich magazynowania i uwalniania.

W rozdziale poświęconym syntezie mikrożeli doktorant opisał procedury otrzymywania pNIPA w obecności i braku czynnika sieciującego, a następnie syntezę mikrokompozytów p(NIA-BIS)/PANI, p(NIPA-BISS), p(NIPA-BIS-AcOrn). Kopolimeryzując monomer AcOrn z N-izopropylloakroamidem oraz czynnikiem sieciującym (BIS) autor otrzymał nowy amfolytyczny żel wykazujący zwiększoną czułość na zmiany temperatury i pH. Opis zastosowanych metod syntezy jest zwięzły i zrozumiały. Autor stosując polimeryzację emulsyjną otrzymał szereg nowych materiałów, które badał pod względem wiązania jonów metali i czułości na zmiany temperatury, jako potencjalne materiały ekstrakcyjne. Doktorant wykazał, że mikrozele są zdolne do wiązania jonów metali ciężkich, a ich zdolność do ekstrakcji może być interesującą propozycją praktycznego zastosowania. Ponadto wprowadzenie do struktury mikrożelu wolnych grup aminokwasowych w sieć polimeru stwarza możliwości dalszej modyfikacji przez wykorzystanie metod syntezy wiązania peptydowego i dalej wprowadzania dużych struktur organicznych typu białek.

Ważnym i interesującym układem zsyntezowanym przez mgra Maćkiewicza jest mikrożel pNIPA modyfikowany pochodnymi ornityny. Modyfikując L-ornitynę chlorkiem akryloilu a następnie polimeryzując w obecności monomeru NIPA i BIS otrzymał interesujący żel p(NIPA-BIS-AcOrn). Procentową zawartość aminokwasu, stanowiącą ważną cechę polimeru autor oznaczał na podstawie widm NMR. Niestety nie zamieścił żadnego przykładowego widma. Widma polimerów, zwłaszcza takich stanowiących przedmiot badań wydają się być złożone w interpretacji. Używając języka doktoranta musi to być niezły „kalafior”. Jaki jest błąd wyznaczonej procentowej zawartości aminokwasu wbudowanego w sieć polimeru? Dla tak otrzymanego żelu doktorant badał wpływ pH, temperatury oraz obecności jonów metali Cu(II) i Ca(II) na stan naprężenia żelu. Mikrozele zawierające 20% ornityny wykazywały największe zmiany stopnia spęcznienia w odpowiedzi na zmiany temperatury, pH oraz obecność badanych jonów metali. Obecność jonu Cu(II) wyrażała się zmniejszeniem rozmiarów mikrożeli w większym stopniu niż obecność jonu Ca(II). Zmiany te doktorant powiązał z zdolnością kompleksotwórczą grup aminokwasowych w stosunku do jonów metali.

Interesującym materiałem otrzymanym przez doktoranta w wyniku polimeryzacji emulsyjnej i klasycznej syntezy jest kompozyt mikrożelu pNIPA z polianiliną. Materiał ten

posiada wysokie przewodnictwo elektronowe stwarza więc możliwości wykorzystania go do budowy czujników i subtelnych narzędzi elektrochemicznych. Wykorzystując techniki SEM oraz TEM autor dowiódł że mikrokompozyt tworzy sferyczne cząsteczki posiadające „kalafiorowatą” strukturę, a w całej objętości mikrożeli obserwował nanowłókna polianiliny. Badania woltametryczne wykazały, że kurczenie się kompozytu pod wpływem temperatury znacznie zwiększa sygnał prądowy pochodzący od aniliny.

Od wielu lat żele i mikrozele są przedmiotem zainteresowania środowisk medycznych. Dotychczasowe zastosowania można poszerzyć o możliwość transportowania leków do zdefiniowanych miejsc- stanów zapalnych, poparzeń, grzybic czy komórek nowotworowych. Dlatego też, żele mogą pełnić wiele funkcji znajdujących zastosowanie w praktyce medycznej. Doktorant podjął się syntezy mikrożeli zawierających pochodne cystyny, będącej czynnikiem sieciującym polimer oraz nadającej kompozytowi degradowalność wynikającą z reakcji redukcji mostków disulfonowych. Jako związek modelowy w procesie badania transportu leków autor wybrał doksorubicynę, którą umieścił w mikrożelu p(NIPA-BISS). Obecność grup karboksylowych w żelu i grup aminowych w doksorubicynie pozwoliła na zmagazynowanie leku i przetransportowanie go do komórki nowotworowej. Uwalnianie leku związane jest ze zmianą temperatury oraz w kontrolowanych warunkach pH środowiska. Ciekawym aspektem prowadzonych badań są próby na testach żywych komórek *in vitro*. Doktorant wykazał, że zamagazynowany w żelu lek wykazał cytotoksyczność wobec wybranych komórek HT29 podobną jak lek w stanie wolnym. Część tych badań została wykonana w zakładzie Technologii Leków Politechniki Gdańskiej.

Praca doktorska Pana mgr Marcina Maćkiewicza zawiera interesujący materiał doświadczalny, w którym mamy elementy metod syntezy organicznej, oczyszczania i separacji związków polimerycznych, jak i zaawansowanych technik fizyko-chemicznych obejmujących metody elektrochemiczne, spektroskopowe oraz badania makroskopowe. To bardzo szeroki zakres badań wymagający od eksperymentatora dużej wiedzy i umiejętności.

Doktorant w pełni wywiązał się z postawionych zadań. Prace oceniam wysoko, pomimo szeregu drobnych błędów edytorskich, które jednak nie umniejszają merytorycznej, bardzo pozytywnej oceny pracy. Znaczna część pracy doktorskiej została opublikowana w bardzo dobrych czasopismach z listy filadelfijskiej (Journal of Material Chemistry, RCS Advances). Doktorant posiada także dorobek naukowy, który nie został bezpośrednio uwzględniony w pracy doktorskiej, stanowi to jednak ważny element w doświadczeniu naukowym kandydata. Mgr Marcin Maćkiewicz prezentował wyniki swojej pracy na szeregu konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych.

Podsumowując, stwierdzam, że rozprawa doktorska mgra Marcina Maćkiewicza w pełni spełnia wymogi ustawy „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach w zakresie sztuki” (Dz. U. nr 65 poz. 595) i wnioskuję do Rady Wydziału Chemii, Uniwersytetu Warszawskiego o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego

T. Ossowski