



Lublin, 30.06.2021

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr **Kingi Koneckiej**
pt. „Woltamperometryczna analiza leków
z wykorzystaniem różnych elektrod węglowych”

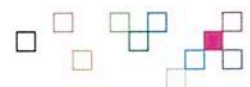
Praca została wykonana pod kierunkiem prof. dr hab. Sławomiry Skrzypek jako promotora oraz dr Marioli Brycht jako promotora pomocniczego i przedłożona Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni w dyscyplinie nauki chemiczne.

Bardzo ważną grupą substancji o potencjalnie szkodliwym dla środowiska działaniu są farmaceutyki i ich metabolity stosowane zarówno u ludzi jak i w weterynarii, środki diagnostyczne, odżywki oraz aktywne składniki produktów pielęgnacyjnych, takie jak substancje zapachowe czy substancje promieniochronne (filtry słoneczne).

Związki te są w sposób ciągły odprowadzane ze ściekami szpitalnymi, przemysłowymi i komunalnymi. Jako substancje biologicznie aktywne zaprojektowane do działania w niskich stężeniach, w środowisku naturalnym mogą wywierać niekorzystny wpływ na organizmy „niedocelowe”, a dzięki swojej tendencji do bioakumulacji są poważnym zagrożeniem dla wszystkich poziomów troficznych łańcuchów pokarmowych, w tym potencjalnie dla zdrowia człowieka. W skali globalnej nie ma w tej chwili jednoznacznych przepisów regulujących produkcję, konsumpcję i kontrolę uwalniania medykamentów do środowiska, jednak powstaje coraz więcej lokalnych aktów prawnych dotyczących potrzeby kontrolowania ich ilości w środowisku i szacowania skutków działania.

W świetle tego istotne wydaje się monitorowanie ilości i efektów działania szeroko rozumianych substancji leczniczych dostających się do ekosystemów.

Stosowanie różnorodnych czujników i procedur analitycznych pozwala w szybki i jednoznaczny sposób wykryć poszukiwaną substancję w analizowanej próbce, zarówno medycznej jak i środowiskowej. Bardzo dobrze w ten trend wpisują się techniki woltamperometryczne, które to cechuje: krótki czas pomiaru, niski koszt eksploatacji, brak konieczności wstępnej obróbki próbki oraz możliwość kontroli czułości.



Prof. dr hab. Agnieszka Nosal - Wiercińska

Katedra Chemii Analitycznej

Instytut Nauk Chemicznych

Wydział Chemii

Pl. M. Curie – Skłodowskiej 3/518

20-031 Lublin

Tel. 81 537 56 27

Mimo to w analizie cząsteczek organicznych stosowanie technik woltamperometrycznych jest dużym wyzwaniem, ze względu na np. możliwość niepożądanego adsorpcji na elektrodzie czy też trudności wynikających z transportu elektronów pomiędzy molekułą a powierzchnią elektrody.

Mając to na uwadze mgr Kinga Konecka zrealizowała badania, których celem było opracowanie czułych i selektywnych woltamperometrycznych metod analizy ilościowej wybranych substancji leczniczych z zastosowaniem nowoczesnych elektrod węglowych. Autorka dysertacji zwróciła szczególną uwagę na leki: przeciwnowotworowy imatynib (*Ima*), immunosupresyjny teryflunomid (*Trf*) oraz przeciw pasożytniczy bitionol (*Bt*), które to posiadają w swojej strukturze grupy funkcyjne o właściwościach utleniających w warunkach pomiaru woltamperometrycznego.

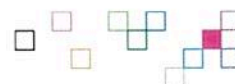
Natomiast wytypowanie do badań elektrod węglowych, takich jak:

- elektroda diamentowa domieszkowana borem aktywowana anodowo (BBDE),
- elektroda z grafitu pirolitycznego z prostopadle ułożonymi warstwami grafitowymi (EPPGE), podyktowane było takimi właściwościami jak np. wysoka stabilność chemiczna i biochemiczna, doskonała polaryzowalność powierzchni, niskie prądy tła, szeroki zakres potencjałów czy też wysoka odporność na zanieczyszczenia i dezaktywację oraz na korozję i działania mechaniczne.

Istotne wydały się być również względy środowiskowe. Zastosowanie niekonwencjonalnych, wyżej wymienionych materiałów elektrodowych doskonale wpisuje się w nurt „zielonej chemii”.

Dla każdego badanego związku Pani magister zoptymalizowała warunki pomiarów oraz parametry technik woltamperometrii pulsowo-różnicowej (*Ima* oraz *Trf*), woltamperometrii fali prostokątnej i adsorpcyjnej woltamperometrii strippingowej fali prostokątnej (*Bt*). Opracowała analityczne procedury ich oznaczania, a także przeprowadziła walidację uzyskanych procedur.

Dodatkowo ważnym elementem realizowanych prac było zweryfikowanie ich poprawności poprzez oznaczenie leków w próbkach moczu z dodatkiem analitu oraz zbadanie wpływu różnych interferentów na oznaczanie każdego leku. Badania wykonane różnorodnymi technikami woltamperometrycznymi oraz techniką elektrochemicznej spektroskopii impedancyjnej dostarczyły informacji



Prof. dr hab. Agnieszka Nosal - Wiercińska

Katedra Chemii Analitycznej

Instytut Nauk Chemicznych

Wydział Chemii

Pl. M. Curie – Skłodowskiej 3/518

20-031 Lublin

Tel. 81 537 56 27

dotyczącej charakteru prądu i procesu elektrodowego oraz mechanizmu utleniania leku zachodzącego na elektrodzie roboczej.

Przeprowadzona została także analiza topograficzna powierzchni stosowanych elektrod z użyciem mikroskopu sił atomowych oraz analiza morfologiczna powierzchni EPPGE z wykorzystaniem skaningowego mikroskopu elektronowego.

Przedłożona do recenzji dysertacja, licząca 199 strony, została napisana w układzie obejmującym: wykaz najważniejszych skrótów, wstęp, cel pracy, część literaturową, eksperymentalną, podsumowanie i wnioski końcowe oraz charakterystykę sylwetki doktorantki.

Wstęp uzasadnia wybór tematyki badawczej oraz wskazuje na jej istotne znaczenie.

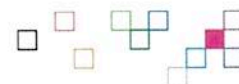
W kolejnym rozdziale jasno postawiono *cel pracy* definiując jednocześnie niezbędne do realizacji tego celu szereg czynności badawczych.

Studia literaturowe przedstawione na 43 stronach oparto o 165 pozycje bibliograficzne. Zawierają one charakterystykę węgla głównie w aspekcie jego odmian alotropowych i ich zastosowania jako materiałów elektrodowych oraz szczegółowy opis stosowanych technik badawczych w pracy. W końcowych fragmentach tego działu umiejętnie zainteresowano czytelnika lekami, które to zostały objęte tematyką badawczą. Ta część pracy napisana jest w sposób logiczny i spójny, co świadczy o dobrym opanowaniu literatury przedmiotu przez Doktorantkę.

Obszerną część pracy stanowi *część doświadczalna*. Autorka opisała aparaturę badawczą, sprzęt laboratoryjny, używane odczynniki czy szczegółowy etap przygotowania roztworów. Charakterystyka mikroskopowa powierzchni stosowanych elektrod oraz ich charakterystyka elektrochemiczna dopełniły etap przygotowania elektrod do dalszego eksperymentu.

Kolejne, szczegółowo omawiane rozdziały, w których przeprowadzono ciekawą i szeroką dyskusję kończącą się podsumowaniem, oparto o najnowszą literaturę.

Każdy z tych rozdziałów dedykowany innemu badanemu medykamentowi, skonkretyzowano w odniesieniu do: zbadania charakteru procesu elektrodowego i zaproponowania mechanizmu utleniania leku na elektrodzie, zoptymalizowania rodzaju elektrolitu podstawowego i jego pH oraz parametrów odpowiednio dobranych technik



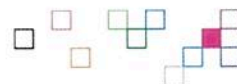
woltamperometrycznych, sporządzenia prostej wzorcowej, analizy ilościowej leku w próbce moczu z dodatkiem analitu i zbadania wpływu interferentów na oznaczanie leku.

Autorka stwierdziła, że wszystkie przebadane medykamenty są związkami elektrochemicznie aktywnymi. *Ima* ulega utlenieniu na elektrodzie diamentowej domieszkowanej borem aktywowanej anodowo, natomiast *Trf* oraz *Bt* na elektrodzie z grafitu pirolitycznego z prostopadle ułożonymi warstwami grafitowymi. Przeprowadzone badania jednoznacznie potwierdziły nieodwracalny charakter procesu elektrodowego związków. Wskazały również na dyfuzyjną drogę *Ima* oraz *Trf* i adsorpcyjną drogę *Bt* od/do powierzchni elektrody. W oparciu o przegląd literaturowy Doktorantka trafnie zaproponowała mechanizmy utleniania tych związków na elektrodach. Natomiast opracowane metody oznaczania wszystkich leków charakteryzują się stosunkowo szerokim zakresem liniowości, niską granicą wykrywalności oraz wysoką precyzją.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że zaproponowane woltamperometryczne procedury oznaczania wszystkich leków z wykorzystaniem wskazanych w pracy elektrod mogą być z powodzeniem zastosowane do analizy tych leków w moczu, co w mojej ocenie stanowi jedno z najważniejszych osiągnięć recenzowanej rozprawy ze względu na aspekt praktyczny badań.

Wyniki eksperymentalne zostały jasno przedstawione, wyczerpująco omówione oraz odniesione do istniejącego stanu wiedzy. Podsumowanie przeprowadzonych doświadczeń poświęcone konkretnej substancji stanowiło dopełnienie tego fragmentu dysertacji. Natomiast całościowe *podsumowanie i wnioski końcowe* stanowią, według mojej oceny niepotrzebne powtórzenia związane z celem rozprawy, stosowanymi elektrodami czy technikami elektrochemicznymi. Autorka ponownie wymienia zadania badawcze, które wcześniej zaproponowała w pracy, przez co trudno doszukać się meritum rozprawy.

Końcowe fragmenty pracy zawierają spis cytowanej literatury oraz rozdział poświęcony przedstawieniu sylwetki Doktorantki wraz z publikacjami, które stanowią podsumowanie wyników przeprowadzonych badań. Pragnę zauważyć, że praca oparta jest na 188 pozycjach bibliograficznych, z których większość pochodzi z ostatnich lat, co świadczy o dużej aktualności podjętych badań.



Prof. dr hab. Agnieszka Nosal - Wiercińska

Katedra Chemii Analitycznej

Instytut Nauk Chemicznych

Wydział Chemii

Pl. M. Curie – Skłodowskiej 3/518

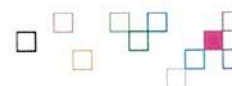
20-031 Lublin

Tel. 81 537 56 27

Recenzowana rozprawa Pani mgr Kingi Koneckiej jest w mojej ocenie pracą bardzo dobrą. Wszystkie postawione w niej cele zostały w pełni zrealizowane. Przedstawiony materiał doświadczalny oraz jego interpretacja wnoszą znaczący element nowości naukowej w obecny stan wiedzy, a przeprowadzone badania odznaczają się oryginalnością i mają duży potencjał w aspekcie ich zastosowania w praktyce.

Niezależnie jednak od mojej wysokiej oceny jakości badań zaprezentowanych w rozprawie doktorskiej nasunęły mi się w czasie jej lektury drobne uwagi i pytania. Dotyczą one następujących zagadnień.

- Czy zastosowanie dłuższego czasu aktywacji elektrochemicznej elektrody mogłoby mieć wpływ na sygnał woltamperometryczny? Czy aktywację elektrochemiczną BDDE można rozpatrywać jako sposób wzmocnienia czułości oznaczenia? Przy okazji, podpis pod Rys. 33 na str 81 obarczony jest błędem.
- Przy oznaczeniu imatynibu Autorka korzystała z elektrody diamentowej domieszkowanej borem w której stosunek B/C w fazie gazowej wynosił 1000ppm. Czy zdaniem Autorki zwiększenie ilości domieszkowanego boru wpłynęłoby na wynik oznaczenia?
- Ilościowe oznaczenie teryflunomidu Doktorantka przeprowadziła stosując elektrodę z grafitu pirolitycznego (EPPGE) o powierzchni 0,071 cm². Dokładnie taką samą powierzchnię miała elektroda diamentowa domieszkowana borem (str. 62). Dodatkowo z mikroskopowej charakterystyki powierzchni (AFM) w/w elektrod roboczych wynika (str. 70 i 75), że elektroda BDD miała niższy współczynnik chropowatości, współczynnik rozwinięcia powierzchni czy nawet maksymalną różnicę w wysokościach niż elektroda EPPG. Z drugiej strony, wyniki oznaczenia imatynibu na BDDE są dużo lepsze niż teryflunomidu na EPPGE. Czy stosując BDDE do oznaczenia teryflunomidu można byłoby oczekiwać jeszcze lepszych wyników niż na EPPG przy zachowaniu tej samej powierzchni elektrod? W obydwu przypadkach Doktorantka zastosowała tę samą technikę DPV. Proszę o krótką dyskusję.
- Badania adsorpcyjne z wykorzystaniem elektrochemicznej spektroskopii impedancyjnej zdecydowanie wskazują na zjawiska zachodzące na granicy faz elektroda/elektrolit podstawowy w obecności *Bt*. Pragnę jednak dodać, że wzrost



Prof. dr hab. Agnieszka Nosal - Wiercińska

Katedra Chemii Analitycznej

Instytut Nauk Chemicznych

Wydział Chemii

Pl. M. Curie – Skłodowskiej 3/518

20-031 Lublin

Tel. 81 537 56 27

stężenia adsorbentu i związane z tym obniżenie pojemności różniczkowej należy wiązać również ze zmianą orientacji molekuly na powierzchni elektrody. Doktorantka wskazuje jedynie na silne właściwości adsorpcyjne oraz polimeryzację obojętnego produktu utleniania *Bt* na powierzchni EPPGE.

- Oznaczając bitinol, Autorka badała w płym potencjalnych interferentów (leki weterynaryjne i sole nieorganiczne) na sygnał pochodzący od bitinolu. Na str 164 podsumowała swoje wyniki pisząc, że opracowana procedura oznaczania *Bt* odznacza się bardzo dobrą selektywnością. Pozwolę się nie zgodzić z tym stwierdzeniem, maksymalne, nadmiarowe stosowane stężenie interferentów było tylko 10 razy większe niż stężenie bitinolu. Czy Doktorantka badała wpływ interferentów o stężeniu większym np. 100 czy 200 razy niż stężenie bitinolu?
- Doktorantka nie podaje informacji, czy możliwa jest jednoczesna voltamperometryczna analiza wszystkich lub znacznej części badanych leków.

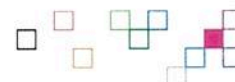
Błędy interpunkcyjne i edytorskie pojawiają się w pracy rzadko, dlatego nie wydaje się zasadne ich przytaczanie.

Powyższe uwagi, sugestie i zapytania nie umniejszają jednak wartości merytorycznej prezentowanych rezultatów oraz mojej bardzo pozytywnej oceny.

Chciałabym również podkreślić znaczący dorobek naukowy Doktorantki. Pani mgr Kinga Konecka jest współautorem 7 oryginalnych publikacji naukowych, spośród których w 2 występuje jako pierwszy autor. Prace te ukazały się w renomowanych czasopismach z listy filadelfijskiej. Dorobek naukowy Doktorantki stanowią również: 3 rozdziały w monografiach oraz 40 prezentacji na konferencjach międzynarodowych i krajowych, w tym 18 wystąpień ustnych. Naukowy potencjał Doktorantka prezentuje również jako wykonawca w dwóch grantach dla młodych naukowców oraz w odbytych stażach na Uniwersytecie w Lublinie.

Na duże wyróżnienie zasługuje Jej aktywność organizacyjna i działania na rzecz promocji Wydziału Chemii i Uniwersytetu Łódzkiego. Imponująca wydaje się być liczba nagród/stypendiów przyznana za działalność zarówno naukową jak i organizacyjną.

Reasumując, uważam, że założony przez Panią mgr Kingę Konecką cel badań został zrealizowany, a otrzymane wyniki w znacznym stopniu poszerzają dotychczasowy stan wiedzy w dziedzinie elektrochemii, elektroanalizy i chemii analitycznej. Przeprowadzone



Prof. dr hab. Agnieszka Nosal - Wiercińska

Katedra Chemii Analitycznej

Instytut Nauk Chemicznych

Wydział Chemii

Pl. M. Curie – Skłodowskiej 3/518

20-031 Lublin

Tel. 81 537 56 27

w ramach pracy doktorskiej badania mogą zostać wykorzystane w praktyce stanowiąc pewien rodzaj alternatywy do powszechnie znanych i stosowanych metod diagnostyki laboratoryjnej.

W podsumowaniu stwierdzam, że recenzowana przeze mnie rozprawa doktorska Pani mgr Kingi Koneckiej w pełni odpowiada warunkom określonym w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (z późniejszymi zmianami). Dlatego też wnioskuję do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni w dyscyplinie nauki chemiczne o przyjęcie pracy i dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto biorąc pod uwagę istotę pracy doktorskiej, dorobek naukowy oraz niezwykle staranne i przejrzyste przygotowanie rozprawy Pani mgr Kingi Koneckiej wnioskuję do Komisji Uniwersytetu Łódzkiego do spraw stopni w dyscyplinie nauki chemiczne o wyróżnienie przedstawionej do recenzji dysertacji.

Prof. dr hab. Agnieszka Nosal – Wiercińska

