

Dr hab. inż. Agata Markowska-Szczupak, prof. ZUT
Katedra Inżynierii Chemicznej i Procesowej
Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej
Zachodniopomorskiego Uniwersytetu Technologicznego w Szczecinie
Al. Piastów 42, pok.25
71-065 Szczecin
tel. +48 91 449 41 55

Szczecin, 28.07.2023 r.

RECENZJA

rozprawy doktorskiej pt.:

„Procesy otrzymywania nanocząstek hydroksyapatytu o różnej morfologii do zastosowań biomedycznych”

mgr inż. Joanny Latochy

1. Podstawa formalna wykonania recenzji

Podstawą opracowania recenzji jest pismo prof. dra hab. inż. Tomasza Sosnowskiego, Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny Inżynieria Chemiczna Politechniki Warszawskiej z dnia 4 lipca 2023 r. (zgodnie z uchwałą RNDICH.7-17.2023), z prośbą o przygotowanie recenzji rozprawy doktorskiej pt. „Procesy otrzymywania nanocząstek hydroksyapatytu o różnej morfologii do zastosowań biomedycznych” wykonanej przez mgr inż. Joannę Latochę.

2. Podstawowe informacje o ocenianej rozprawie doktorskiej

Przesłana do recenzji rozprawa doktorska zatytułowana „Procesy otrzymywania nanocząstek hydroksyapatytu o różnej morfologii do zastosowań biomedycznych” została przygotowana przez Panią mgr inż. Joannę Latochę na Politechnice Warszawskiej pod opieką naukową profesora uczelni dra hab. inż. Pawła Sobieszuka, promotora rozprawy oraz dra inż. Michała Wojasińskiego, promotora pomocniczego.

Pani mgr inż. Joanna Latocha przedstawiła rozprawę doktorską w formie zbioru sześciu artykułów naukowych, w tym 5 opublikowanych w czasopismach naukowych o zasięgu międzynarodowym (lista Journal Citation Reports, JCR), posiadających współczynnik wpływu IF od 0,759 do 4,326 oraz jednej pracy w czasopiśmie, wydawanym we współpracy ze Stowarzyszeniem Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego oraz Stowarzyszeniem Inżynierów i Techników Mechaników Polskich, znajdującym się w chwili ukazania się artykułu

na liście B wykazu MEiN (aktualnie poza wykazem ministerialnym). Sumaryczna wartość pięcioletniego współczynnika IF (5 Year Impact Factor) dla czasopism w których swoje osiągnięcia opublikowała Doktorantka, wynosi 16,978 (średni IF/pracę = 2,829), a łączna punktacja – 625 pkt (Komunikat Ministra Edukacji i Nauki w sprawie wykazu czasopism naukowych i materiałów z konferencji międzynarodowych z dnia 17 lipca 2023 r. późn. zm.). Wszystkie wieloautorskie prace, wchodzące w skład rozprawy doktorskiej zostały opublikowane w latach 2018-2021. Pani mgr inż. Joanna Latocha jest pierwszą autorką pięciu z nich, a w pracy przeglądowej (P1) jest dodatkowo autorem korespondencyjnym. Ponadto dołączone do rozprawy oświadczenia wskazują na wiodący wkład Doktorantki w powstanie wszystkich artykułów.

Tytuł rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Joanny Latochy odpowiada tematyce artykułów wchodzących w skład zbioru. Rozprawa doktorska jest w mojej ocenie kompletna, a jej układ oceniam jako prawidłowy. Do publikacji, stanowiących osiągnięcie Doktorantki, został dołączony obszerny przewodnik. W sposób klasyczny podzielono go na wstęp, część literaturową oraz doświadczalną. W skład rozprawy wchodzi również streszczenia w języku polskim i angielskim, zestawienie dorobku naukowego Doktorantki, wykaz stosowanych w rozprawie skrótów i bibliografia. Ogółem tekst opracowania obejmuje 151 stron.

3. Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

Postęp w badaniach nad wykorzystaniem hydroksyapatytu sprawił, że coraz więcej naukowców w kraju i na świecie bada nowe procesy jego syntezy, techniki charakteryzacji i funkcjonalizacji oraz potencjalne zastosowania biomedyczne takie jak kontrolowane dostarczanie leków i genów terapeutycznych, separacja komórek czy bioobrazowanie. Według bazy Web of Science liczba publikacji związanych z „hydroksyapatytem” i „zastosowaniami biomedycznymi” wzrosła ponad trzykrotnie między 2013 (50 publikacji) a 2022 (157 publikacji) rokiem. Biorąc powyższe pod uwagę tematyka rozprawy doktorskiej, zaproponowana przez mgr inż. Joannę Latochę doskonale wpisuje się w aktualne nurty badawcze oraz odpowiada na wyzwania, przed jakimi staje współczesna medycyna. Moją szczególną uwagę zwróciło, przedstawione przez Doktorantkę, uzasadnienie wyboru inżynierii chemicznej jako dyscypliny, w którą wpisuje się tematyka rozprawy. Jak podkreśliła Autorka we wstępie swojej dysertacji problematyka współczesnej inżynierii chemicznej przenika się z zagadnieniami technologii chemicznej, inżynierii bioprosesowej, inżynierii materiałowej, biotechnologii i nauk biomedycznych. Jednak to starania inżynierów chemicznych i proponowane przez nich rozwiązania pozwalają na powiększenie skali prowadzonych procesów, co bezpośrednio przekłada się na zwiększenie dostępności nowych produktów.

Wysoko oceniam nowatorskie podejście Doktorantki do syntezy nanocząstek hydroksyapatytu w innowacyjnych reaktorach, modyfikacje funkcjonalne zwiększające wychwyt komórkowy nHAp oraz opracowanie nowych kompozytów polimerowych do zastosowań biomedycznych. Dowodem pionierskiej koncepcji badań mgr inż. Joanny Latochy są 3 zgłoszenia patentowe, związane z tematyką rozprawy doktorskiej.

W mojej opinii rozprawa Pani mgr inż. Joanny Latochy zasługuje na wysoką ocenę pod względem merytorycznym. Doktorantka umiejętnie wprowadziła czytelnika w tematykę badawczą, a wszystkie niezbędne informacje zawarto w części literaturowej dysertacji. W poszczególnych rozdziałach przedstawiono właściwości hydroksyapatytu, metody jego otrzymywania oraz sposoby modyfikacji powierzchniowych, zwiększających potencjał

aplikacji zarówno biomedycznych, jak i przemysłowych. W tej części rozprawy Autorka jasno określiła trzy główne cele poznawcze, a następnie sformułowała wynikające z nich hipotezy badawcze. W ramach swoich badań Doktorantka postanowiła opracować procesy syntezy nanocząstek hydroksyapatytu, tak aby można było projektować ich morfologię oraz wykorzystać w praktyce jako nośniki leków oraz składniki kompozytów kostnych.

W części doświadczalnej Doktorantka przedstawiła sposoby syntezy nanocząstek hydroksyapatytu (nHAp) oraz nHAp modyfikowanego lecytyną w dwóch typach reaktorów – przepływowym o geometrii Y i reaktorze typu BOX oraz metodę uzyskania płytek nHAp w procesie precypitacji/remodelowania. W ostatnim podrozdziale przedstawiono praktyczne zastosowania nHAp jako nośnika leków i składnika materiałów kompozytowych. Doktorantka po każdym podrozdziale zamieszcza syntetyczne omówienie wyników, podsumowanie oraz wnioski. Na uwagę zasługuje fakt, że w rozdziale pt. „Praktyczne zastosowanie nanocząstek” Doktorantka zamieściła i omówiła wyniki badań, których jeszcze nie opublikowano. W osobnym (ostatnim) rozdziale rozprawy Doktorantka formułuje wnioski końcowe. Do przygotowania tej części dysertacji wykorzystano łącznie 112 pozycje literaturowe. Dobór piśmiennictwa jest odpowiedni do analizy podjętego problemu badawczego. Autorka wykazała się znajomością zarówno prac opublikowanych w ubiegłym stuleciu (najstarsza pozycja została wydana w 1920 roku), jak i prac z ostatniego dziesięciolecia (42% wszystkich zamieszczonych pozycji).

Zakres rozprawy doktorskiej mgr inż. Joanny Latochy jest sformułowany prawidłowo, a poszczególne publikacje, stanowiące osiągnięcie, odpowiadają postawionym celom.

Pierwsza praca ze zbioru pt. „**Synthesis of hydroxyapatite in a continuous reactor: a review**” (w: Chemical and Process Engineering) jest pracą przeglądową prezentującą stan wiedzy na temat syntezy nHAp oraz rozwiązania technologiczne stosowane na świecie. Druga praca pt. „**Precipitation of hydroxyapatite nanoparticles in 3D-printed reactors**” (w: Chemical Engineering and Processing: Process Intensification) zawiera wyniki badań nad ciągłą precypitacją nanocząstek hydroksyapatytu w reaktorze przepływowym o geometrii Y, otrzymanym na drodze druku 3D. W trzeciej pracy zatytułowanej „**Zastosowanie metody ChZT do oznaczania stężenia lecytyny w syntetycznym hydroksyapatycie**” (w: Inżynieria i Aparatura Chemiczna) opisano procedury zastosowane do ilościowej analizy dodatku lecytyny do nHAp. W pracy czwartej pt. „**Scaled-up 3D-printed reactor for precipitation of lecithin-modified hydroxyapatite nanoparticles**” (w: Industrial & Engineering Chemistry Research) Doktorantka powróciła do tematyki związanej z syntezą nanocząstek nHAp niemodyfikowanych i modyfikowanych lecytyną (nHAp-LE), tym razem wybierając nowy reaktor typu BOX, również otrzymany na drodze druku 3D. W kolejnej pracy „**Impact of morphology-influencing factors in lecithin-based hydroxyapatite precipitation**” (w: Ceramics International) Doktorantka zajęła się określeniem parametrów istotnie wpływających na morfologię cząstek HAp oraz poszukiwaniami najbardziej korzystnych warunków do syntezy kulistych nHAp-LE. W ostatniej pracy ze zbioru pt. „**Morphology-controlled precipitation/remodeling of plate and rod-shaped hydroxyapatite nanoparticles**” (w: AIChE Journal), Pani mgr Joanna Latocha przedstawiła metodę otrzymywania nHAp w postaci płytek i pręcików oraz określiła wpływ temperatury, pH na ich właściwości.

Wszystkie 6 artykułów stanowiących rdzeń dysertacji Pani mgr inż. Joanny Latochy są wartościowymi opracowaniami, tworzącymi oryginalny, dobrze zaprojektowany zbiór badań

nad procesami syntezy nanocząstek hydroksyapatytu o różnej morfologii w reaktorach, otrzymywanych na drodze druku 3D. Z wielką ciekawością będę oczekiwała na zapowiedziany przez Doktorantkę artykuł dotyczący zastosowań biomedycznych wytworzonych materiałów. Całość rozprawy doktorskiej wskazuje, że Pani mgr inż. Joanna Latocha posiada niezbędną wiedzę teoretyczną oraz, że umie samodzielnie prowadzić prace naukowe.

Wszystkie artykuły naukowe stanowiące rozprawę doktorską Pani mgr inż. Joanny Latochy zostały już ocenione przez recenzentów czasopism w których się ukazały, dlatego trudno mieć do nich zastrzeżenia merytoryczne.

Uwag natury typograficznej i redakcyjnej jest niewiele co świadczy o dużej staranności przygotowania opracowania, stanowiącego rozprawę doktorską Pani mgr inż. Joanny Latochy. Poniżej zamieszczam krótką listę znalezionych niedociągnięć:

- na rysunkach 8 i 18 część etykiet osi oraz legendy jest niewidoczna,
- na rysunkach 6, 11, 12 i 15 brakuje podziałki liniowej.

Ponadto na stronie 29 w opisie zalet nanocząstek fosforanów wapnia pojawiło się kilka skrótów myślowych, które z obowiązku recenzenta chciałabym wskazać. Po pierwsze zamiast „środków dostarczających” geny lepiej użyć sformułowania „systemy dostarczające geny terapeutyczne”. Po drugie zdanie, że „nHAp są mniej toksyczne niż kropki kwantowe ale bardziej stabilne niż liposomy” jest zbyt dużym uogólnieniem. Przyjmując za definicję trucizny słowa Paracelsusa, że „tylko dawka czyni truciznę” (łac. *Sola dosis facit venenum*) należy przyjąć, że bez wiedzy na temat wielkości dawki i rodzaju kropek kwantowych oraz nHAp nie możemy wnioskować, który z nośników będzie bezpieczniejszy. Z kolei stabilność liposomów zależy od wielu czynników takich jak sposób formulacji, dostępność tlenu, pH czy temperatura.

Pragnę jednak podkreślić, że przedstawione uwagi w żadnym stopniu nie wpływają na wartość merytoryczną pracy.

Przy lekturze rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Joanny Latochy nasuwają się też pewne pytania, o odpowiedź na które prosiłabym podczas publicznej obrony:

1. Czy możliwe są inne pozamedyczne zastosowania otrzymanych nanocząstek hydroksyapatytu? Czy zaproponowana przez Panią metoda produkcji nanocząstek hydroksyapatytu w reaktorze typu BOX może być traktowana jako uniwersalna?
2. W swojej pracy przeglądowej dotyczącej metod ciągłej syntezy nanocząstek hydroksyapatytu (P1) sporo pisze Pani o kosztach, zatem nasuwa się oczywiste pytanie dotyczące estymacji kosztów zaproponowanej metody i ilości uzyskiwanego produktu?
3. W swoich badaniach dotyczących praktycznych zastosowań nHAp dokonywała Pani pomiarów potencjału zeta [mV], który wykorzystano do oceny tendencji cząstek do aglomeracji. Chciałabym poznać Pani zdanie na temat znaczenia potencjału zeta, wprowadzanych do organizmu żywego, nanocząstek na ich adsorpcję na powierzchni komórek żywych np. kości?

4. Podsumowanie

Reasumując recenzowana rozprawa doktorska jest kompleksowym opracowaniem, stanowiącym oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Do niewątpliwych osiągnięć Doktorantki należy zaliczyć:

- opracowanie prostych, jednoetapowych procesów syntezy nanocząstek hydroksyapatytu o różnej morfologii w reaktorach otrzymanych z druku 3D;

- przeprowadzanie optymalizacji procesów syntezy nHAp i dobór odpowiednich warunków ich prowadzenia;
- wskazanie metody ChZT, jako sposobu ilościowej analizy dodatków organicznych związanych z hydroksyapatytem (np. lecytyny);
- wskazanie praktycznych zastosowań modyfikowanych nanocząstek hydroksyapatytów jako systemów dostarczania leków przeciw osteoporozie lub nowych kompozytów.

Otrzymane w trakcie przygotowywania rozprawy doktorskiej wyniki, wnoszą istotny wkład w wiedzę dotyczącą wielofunkcyjnych nanocząstek hydroksyapatytu i mogą się przyczynić się do rozwiązania wielu problemów inżynierii medycznej w obszarze biomimetycznych rusztowań strukturalnych oraz systemów dostarczania leków.

5. Ocena dorobku doktorantki

Cały dorobek naukowy Pani mgr inż. Joanny Latochy w oparciu o bazę Web of Science (27.07.2023 r.) obejmuje 7 prac z listy JCR (w tym 5 wchodzących do zbioru, stanowiącego rozprawę doktorską). Łączne wskaźniki dla tych artykułów to: IF = 27,413 i 870 punktów MEiN (Komunikat Ministra Edukacji i Nauki w sprawie wykazu czasopism naukowych i materiałów z konferencji międzynarodowych z dnia 17 lipca 2023 r. późn. zm.). Index Hirscha wynosi 5, a liczba cytowań – 40 (bez autocytowań). Pozostały dorobek Doktorantki obejmuje: 2 artykuły spoza listy JCR (w tym 1 wchodzący w cykl stanowiący rozprawę doktorską), 3 zgłoszenia patentowe oraz 5 wystąpień konferencyjnych na konferencjach krajowych. Doktorantka była wykonawcą w 3 projektach badawczych.

6. Wniosek końcowy

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Joanny Latochy, stanowiąca spójny tematycznie zbiór publikacji naukowych pod wspólnym tytułem „Procesy otrzymywania nanocząstek hydroksyapatytu o różnej morfologii do zastosowań biomedycznych”, spełnia wszystkie kryteria stawiane rozprawom doktorskim przez Ustawę 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, z późn. zm.). W związku z powyższym wnioskuję do Rady Naukowej Dyscypliny Inżynieria Chemiczna Politechniki Warszawskiej o dopuszczenie mgr inż. Joanny Latochy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na kompleksowość przeprowadzonych badań, wartościowe wyniki oraz publikacje w międzynarodowych czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

Agneta Markowska-Szumala