

Kraków, dn. 03.08.2020r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Karoliny Jakubczyk
pt. „Właściwości elektrochemiczne wybranych konserwantów
oraz ich woltamperometryczne oznaczanie w preparatach
farmaceutycznych i kosmetycznych”**

Recenzowana praca doktorska została wykonana w Zakładzie Chemii Analitycznej i Geochemii Środowiska na Wydziale Nauk Ścisłych i Przyrodniczych Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach, pod kierunkiem dr hab. Sławomira Michałkiewicza prof. UJK. W grupie badawczej, której założycielem był wybitny naukowiec Profesor Jan Małyszko, wychowanek Profesora Wiktora Kemuli, niestrudzony badacz procesów elektrodowych, uznany i powszechnie szanowany propagator instrumentalnych metod elektroanalitycznych i spektroskopowych. Praca mgr Magdaleny Jakubczyk doskonale wpisuje się w ten interesujący aczkolwiek bardzo trudny kierunek badawczy i dotyczy eksperymentalnych studiów oceny właściwości elektrochemicznych estrów kwasu *p*-hydroksybenzoesowego (PHB) tj. metylo- (MP), etylo- (EP), propylo- (PP) i butyloparabenu (BP), fenoksyetanolu (PE) oraz syntetycznych antyutleniaczy jak butylohydroksyanizol (BHA) i butylohydroksytoluen (BHT), a także ich wykrywania i oznaczania w komercyjnie dostępnych preparatach farmaceutycznych i kosmetykach. Odpowiednio wysoką czułość, selektywność, korzystny stosunek sygnału do szumu i niski wpływ matrycy na rejestrowany sygnał analityczny Doktorantka osiągnęła na drodze konsekwentnej optymalizacji środowiska i warunków pomiaru oraz doboru elektrody pracującej. Praca ma niewątpliwie bardzo duży potencjał aplikacyjny, stąd proponowane procedury analityczne są rzetelnie udokumentowane, logicznie skomentowane i co równie ważne poprawnie zwalidowane. Uważam, że podjęta tematyka badawcza jest aktualna, interesująca i w pełni uzasadniona.

Rozprawa doktorska Pani mgr Magdaleny Karoliny Jakubczyk została przedłożona jako spójny tematycznie cykl pięciu artykułów naukowych, opublikowanych w prestiżowych czasopismach z bazy *Journal Citation Reports* ($\Sigma IF(5\text{-Year}) = 8.119$, Punkty MNI_{SW}(2019) = 260), który poprzedza 80-stronicowe wprowadzenie w problematykę doktoratu. Spis literatury obejmuje 225 prac, w tym nieliczne artykuły naukowe o znaczeniu historycznym i w przeważającej liczbie publikacje z ostatnich dwóch dekad. W spisie literatury znalazły się też 4 odwołania do aktualnych stron www. Z satysfakcją stwierdzam, że Doktorantka dokonała właściwego wyboru, a dyskusja podjęta na wstępie dysertacji potwierdza wybitne umiejętności krytycznej analizy ogólnie dostępnej wiedzy.



W dysertacji Doktorantka zamieściła przedruki artykułów, które stanowią podstawę rozprawy doktorskiej i ukazały się w następujących czasopismach: *International Journal of Electrochemical Science* (IF_{5-Year} =1.445, 3 prace), *Journal of The Electrochemical Society* (IF_{5-Year} =3.405, 1 praca), *Przemysł Chemiczny* (IF_{5-Year} =0.379, 1 praca).

Stwierdzam, że cykl ten jest zbiorem ściśle tematycznie powiązanych prac, co stanowi wymóg Ustawy, jest też bardzo dobrym przykładem logicznie zaprojektowanego i rzetelnie zrealizowanego zadania badawczego. Oprócz ww. artykułów Doktorantka jest również współautorem 1 publikacji w czasopiśmie z bazy JCR (IF_{5-Year} =0.379), 4 recenzowanych artykułów w wydawnictwach pokonferencyjnych oraz 10 rozdziałów w monografiach, w tym cztery znalazły się w książkach poświęconych ściśle zagadnieniom praktycznej elektrochemii i elektroanalizy, jak *Elektrochemia stosowana*, *Postępy elektroanalizy*, *Nowe strategie w elektroanalizie chemicznej* oraz *Współczesne metody i sensory elektrochemiczne* Wydawnictwa Naukowego AKAPIT w Krakowie. Szacunek wzbudza fakt, iż Doktorantka i Jej Opiekun naukowy uzyskali w 2019 r. Patent krajowy (PL.417079 *Sposób bezpośredniego woltamperometrycznego oznaczania fenoksyetanolu w preparatach farmaceutycznych i kosmetycznych*) i zgłosili przyjęte zastrzeżenie patentowe (P.422550 *Sposób bezpośredniego woltamperometrycznego oznaczania tymolu zwłaszcza w preparatach farmaceutycznych*). Tym samym uzyskane rezultaty jednoznacznie wskazują jak ważną rolę w służbie gospodarki i społeczeństwa odgrywają badania prowadzone przez zespół prof. Sławomira Michałkiewicza z udziałem promowanej Doktorantki.

Godna uwagi jest też wyjątkową aktywność naukowa Doktorantki, której dowodzi liczba 14 referatów i 22 komunikatów wygłoszonych na konferencjach krajowych i międzynarodowych, dwa z nich uzyskały wyróżnienie, była też współwykonawcą w czterech i kierowała dwoma projektami badawczymi finansowanymi przez Ministerstwo NiSW (Projekt *Młoda Kadra*) oraz Prorektora ds. Nauki i Współpracy UJK. W uznaniu ponadprzeciętnych osiągnięć naukowych mgr Magdalena Jakubczyk otrzymała także nagrodę „Prodomus” i stypendium Rektora UJK dla najlepszych doktorantów oraz stypendium z dotacji projakościowej.

Cztery artykuły stanowiące podstawę doktoratu mgr Magdaleny Jakubczyk są dwuautorskie, jeden artykuł miał trzech współautorów, stąd do dysertacji dołączono stosowne oświadczenia o procentowym udziale wnoszonym przez poszczególnych współtwórców. Zgodnie z zaleceniami Centralnej Komisji ds. Stopni i Tytułów oświadczenia te jednoznacznie określają wkład Doktorantki w powstanie publikacji. Na ich podstawie stwierdzam, że indywidualny wkład mgr Magdaleny Jakubczyk w merytoryczną część pracy, która stanowi istotę podjętych badań jest wiodący. W dwóch artykułach Doktorantka jest autorem korespondencyjnym, w jednym pierwszym autorem, natomiast w pozostałych dwóch artykułach była zaangażowana na każdym z etapów ich powstawania, stąd Jej drugie miejsce wśród wymienianych autorów.

Doceniam zwięzłe i rzeczowe sformułowanie celu, zakresu i zasadności prowadzonych badań, które rozwinięto w poszczególnych sekcjach autoreferatu. Stąd bardzo przychylnie odnoszę się do przedłożonej rozprawy. Materiał przedstawiony w części wprowadzającej dowodzi spełnienia wymagań Ustawy w zakresie rozeznania literatury i opanowania odpowiedniego zakresu wiedzy i dobrze uzasadnia celowość podjętych badań. Tym samym mgr Magdaleny Jakubczyk dowiodła, że osiągnęła odpowiedni wysoki poziom wiedzy w reprezentowanej dyscyplinie nauki.

Znaczenie podjętej tematyki

W skład wszystkich produktów farmaceutycznych i kosmetyków oprócz substancji czynnych wchodzi również liczne składniki pomocnicze, wśród których wymienić należy antyutleniacze i konserwanty. Rolą tych ostatnich jest zapewnienie produktom odpowiednio wysokiej jakości, ochrony przed proliferacją mikroorganizmów, pożądanymi cechami organoleptycznymi, przy jak najdłuższym okresie ich trwałości. Jest to o tyle istotne, iż wszystkie produkty zawierające w swoim składzie wodę, związki organiczne a nawet nieorganiczne, są narażone na utlenianie i skażenie mikrobiologiczne. Jednakże słabo rozpoznany, choć podejrzewany o toksyczny wpływ konserwantów i antyutleniaczy na organizm ludzki sprawia, że konieczne jest poszukiwanie nowych metod i narzędzi ich wykrywania i rzetelnego oznaczania. W tym kontekście badania Pani mgr Magdaleny Jakubczyk należy uznać za nowatorskie i dobrze wpisane w aktualny kierunek rozwoju współczesnej elektroanalizy chemicznej i strategii monitorowania jakości, toksyczności i trwałości produktów spożywczych, farmaceutyków i kosmetyków.

Osiągnięcia pracy

Podsumowując osiągnięcia naukowe mgr Magdaleny Jakubczyk należy zauważyć, iż celem recenzji tak przedłożonej rozprawy doktorskiej nie jest ocena Jej dorobku, który odzwierciedla liczba opublikowanych prac i wystąpień na konferencjach, ale ocena osiągnięcia naukowego, które w tym przypadku jest rezultatem konsekwentnej realizacji konkretnego zadania badawczego. Dlatego podejmując się recenzji oceniłem plan i przebieg badań, szczegółowej analizie poddałem uzyskane wyniki oraz sformułowane wnioski. Do najważniejszych, wręcz spektakularnych osiągnięć mgr Magdaleny Jakubczyk, które bez wątplenia stanowią elementy nowości naukowej zaliczam:

- 1) Dokonanie pełnej charakterystyki elektrochemicznych właściwości najbardziej popularnych konserwantów stosowanych w produkcji preparatów farmaceutycznych i kosmetyków.
- 2) Szczegółowe opisanie mechanizmów reakcji elektrodowych utleniania konserwantów na mikro- i makroelektrodach węglowych i metalicznych, w różnych warunkach pomiaru. Opisanie i wyjaśnienie reakcji następczych w przypadku nietrwałych produktów procesów elektrodowych.
- 3) Zaproponowanie składu i stężenia różnych kombinacji mieszanin rozpuszczalników i soli jako środowiska, w którym stałe i ciekłe konserwanty mogą być oznaczane woltamperometrycznie z pominięciem etapu wstępnego przygotowania próbki.
- 4) Perfekcyjnie przemyślane i udokumentowane pionierskie zastosowanie mikroelektrod roboczych w rutynowej elektroanalizie konserwantów.
- 5) Opracowanie, zwalidowanie i wdrożenie do praktyki laboratoryjnej oryginalnych procedur woltamperometrycznego oznaczania czterech estrów kwasu *p*-hydroksybenzoesowego (PHB), tj. metylo- (MP), etylo- (EP), propylo- (PP) i butyloparabenu (BP)) oraz fenoksyetanolu (PE), a także syntetycznych antyutleniaczy jak butylowany hydroksyanizol (BHA) i butylowany hydroksytoluen (BHT) w preparatach farmaceutycznych i kosmetykach.

- 6) Osiągnięcie porównywalnych wartości granic wykrywalności (LOD) i oznaczalności (LOQ) dla ww. analitów analizowanych metodami woltamperometrycznymi, co ważne bez wstępnego przygotowania próbek, jak w przypadku rutynowo stosowanych metod chromatografii cieczowej i gazowej oraz metod spektrofotometrycznych i elektromigracyjnych.
- 7) Uzyskanie zdecydowanie szerszych lub porównywalnych zakresów liniowości, co sprawia, że opracowane metody elektroanalizy konserwantów zyskują na uniwersalności.
- 8) Wniesienie istotnego wkładu w rozwój nowych metod elektroanalizy chemicznej i procedur analitycznych zgodnych z obowiązującymi zasadami *zielonej chemii analitycznej* (GAC).

Ocena końcowa

Praca doktorska Pani mgr Magdaleny Jakubczyk wnosi istotny wkład do dziedziny elektrochemii i elektroanalizy związków organicznych. Posiada szereg walorów poznawczych, związanych z wyjaśnianiem mechanizmów elektrodowych dla procesów utleniania estrów kwasu *p*-hydroksybenzoesowego, fenoksyetanolu oraz butylohydroksyanizolu i butylohydroksytoluenu z odniesieniem do warunków transportu liniowego i sferycznego. Aspekt praktyczny pracy to między innymi aplikacja opracowanych kompletnych procedur analitycznych do oznaczania ww. konserwantów w wybranych preparatach farmaceutycznych i kosmetykach.

Analizując rezultaty badań Doktorantki, należy zwrócić uwagę na bardzo duży wkład pracy własnej zarówno na etapie planowania i prowadzenia eksperymentów jak i przetwarzania sygnałów, interpretacji danych i analizy statystycznej wyników. W mojej opinii każde z tych działań należy uznać za ważny przyczynek do rozwoju współczesnej elektroanalizy chemicznej.

Rozprawa Pani mgr Magdaleny Jakubczyk jest napisana wyjątkowo rzetelnie i starannie, w nienagannym stylu, bez typowych dla współczesnej młodzieży błędów językowych i zwrotów żargonowych. Na bardzo wysoką ocenę zasługują układ pracy, w tym przede wszystkim spójna chronologia omawianych zagadnień i bogata szata graficzna. Wykaz skrótów, zamieszczone wykresy i stosowne zestawienia tabelaryczne zaspakajają wszelkie oczekiwania każdego recenzenta, gdyż stanowią swoisty przewodnik po badaniach i osiągnięciach Doktorantki w odniesieniu do wyników prezentowanych w aktualnej literaturze.

Reasumując, mgr Magdalena Jakubczyk jest współautorem 6 artykułów z tzw. *Listy filadelfijskiej*. Sumaryczny $IF_{5\text{-year}}$ wszystkich prac to 8.498, łączna liczba punktów MNiSW to 300. Prace te do dnia 03.08.2020 były cytowane 11 razy wg bazy WoS i Scopus. Jest także współautorem 1 patentu krajowego, 1 zastrzeżenia, 4 artykułów w wydawnictwach pokonferencyjnych oraz 10 rozdziałów w monografiach. Wygłosiła 13 referatów i 19 komunikatów na konferencjach krajowych oraz 1 referat i 3 komunikaty na konferencjach międzynarodowych, co świadczy o wyjątkowej i pożądanej obecnie umiejętności prezentowania własnych wyników badań.

Uwagi i komentarze do pracy

Recenzowanie pracy doktorskiej opartej na jednolitym cyklu spójnych tematycznie publikacji to bardzo komfortowa sytuacja dla recenzenta, gdyż prezentowane wyniki, ich interpretacja, dyskusja i stawiane wnioski były już przedmiotem wnikliwej oceny innych, kompetentnych osób i środowiska naukowego. Nie mniej z obowiązku recenzenta proponuje kilka punktów do dyskusji:

- 1) Opis Tabeli 1 „Częstość stosowania konserwantów w kosmetykach [29]” nie jest zrozumiała, stąd proponuje inne sformułowanie np. „Ogólna liczba zarejestrowanych kosmetyków, które zawierają konserwanty”.
- 2) Pisząc o parabenach Doktorantka używa wymiennie terminu „nipaginy”. W Tabeli 2 odnajduje takie synonimy jak Nipagin M, A i P, ale już butyloparaben otrzymał nazwę Nipabutyl B, stąd w mojej opinii synonim „nipaginy” nie obejmuje tego związku.
- 3) Intrygująca jak dla mnie jest podana na stronie 22 informacja, że „łączna dzienna ekspozycja osoby dorosłej o wadze 60 kg na parabeny wynosi około 76 mg, z czego aż 50 mg pochodzi z preparatów kosmetycznych, zaś z leków i produktów spożywczych odpowiednio 25 i 1 mg.” Dlatego bardzo proszę o rozwinięcie tej informacji.
- 4) Wyrażając procentowe stężenia konserwantów Doktorantka podaje lub opuszcza informacje, iż chodzi o procent masowy (m/m), patrz strona 26.
- 5) Strona 27: zamiast Tabela 2 powinna być przywołana Tabela 3.
- 6) Zestawiane stężenia (Str. 27, Tabela 3), zapewne cytowane za literaturą, np. $3200 \mu\text{g mL}^{-1}$, nie mają w mojej opinii nic wspólnego z niepewnością pomiaru i podstawowymi zasadami podawania liczb znaczących, dlatego uważam, że Doktorantka powinna podejść krytycznie nawet do danych literaturowych i podawać stężenia w mg L^{-1} , np. 3.2 mg L^{-1} .
- 7) Za dość niefortunny uważam bardzo często stosowany przez Doktorantkę zwrot „anodowe utlenianie” gdyż nie mamy „katodowego utleniania”, choć utlenianie może zachodzić w zakresie ujemnych potencjałów, ale mówimy wówczas o utlenianiu w cyklu anodowym gdy potencjał polaryzacji elektrody zmienia się w kierunku od niższych do wyższych wartości potencjału.
- 8) Dlaczego jako elektrolit wewnętrzny elektrody referencyjnej Ag|AgCl stosowano 1 M roztwór NaCl, a nie KCl, który gwarantuje niższy potencjał dyfuzyjny ze względu na zbliżoną ruchliwość jonów K^+ i Cl^- .
- 9) Zależności przedstawione na Rysunku 15 C, przypisane im komentarze i wnioski wymagają jak dla mnie głębszego wyjaśnienia gdyż są kontrowersyjne.
- 10) W zdaniu „Potwierdzeniem tego są także liniowe zależności $I_p = f(\log v)$...” wkraść się błąd chodzi o zależność $\log I_p = f(\log v)$ (Str. 62).
- 11) Za optymalne warunki voltamperometrycznego oznaczania konserwantów techniką DPV, Doktorantka uznała amplitudę impulsu $dE = 20 \text{ mV}$ i czas impulsu $t_{\text{imp}} = 80 \text{ ms}$. Jak dla mnie takie warunki pomiaru powinny być raczej niekorzystne? Proszę o wyjaśnienie. (Str. 64)
- 12) Na stronie 69 pomyłono odwołanie, chodzi mianowicie o *Podrozdział 2.3*, a nie 2.4.

W odniesieniu do meritum pracy, wymienione powyżej drobne niedociągnięcia nie umniejszają jej wartości naukowej i nie rzutują na moją bardzo wysoką ocenę.

Wniosek końcowy

W mojej ocenie rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie przynajmniej kilku kluczowych problemów analitycznych, potwierdza też szeroką interdyscyplinarną wiedzę Doktorantki w reprezentowanej dyscyplinie, a także Jej wybitne umiejętności prowadzenia pracy naukowej. Dlatego z pełnym przekonaniem stwierdzam, że rozprawa mgr Magdaleny Karoliny Jakubczyk pt. „*Właściwości elektrochemiczne wybranych konserwantów oraz ich voltamperometryczne oznaczanie w preparatach farmaceutycznych i kosmetycznych*” **spełnia wszystkie wymagania odpowiednich przepisów prawnych i zwyczajowych stawianych pracom doktorskim i wnioskuje do Rady Naukowej Instytutu Chemii Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach o dopuszczenie mgr Magdaleny Karoliny Jakubczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Kraków, 03.08.2020 r.

