



**Politechnika Warszawska**  
**Wydział Chemiczny**  
**Katedra Chemii i Technologii Polimerów**

ul. Noakowskiego 3, 00-664 Warszawa

tel. (22) 234 73 17

fax. (22) 628 27 41

e-mail: pparzuch@ch.pw.edu.pl

**dr hab. inż. Paweł Parzuchowski, prof. P.W.**

---

Warszawa, 9 kwietnia 2018 roku

**Recenzja dorobku naukowego i rozprawy habilitacyjnej doktor Małgorzaty Wszelakiej-Rylik  
z tytułem *Kompleksy inkluzyjne cyklodekstryn ze związkami aktywnymi biologicznie i  
farmakologicznie. Zastosowanie obojętnego chemicznie, nanometrycznego węglanu wapnia jako  
potencjalnego nośnika substancji aktywnej.***

***Ogólna charakterystyka działalności naukowej***

Dr Małgorzata Wszelaka-Rylik jest absolwentem Wydziału Matematyczno-Fizyczno-Chemicznego Uniwersytetu Łódzkiego. Studia magisterskie ukończyła w roku 1995 wykonując pracę magisterską pod kierunkiem dr hab. Henryka Piekarskiego i dr Pawła Góralskiego pod tytułem: "Kalorymetryczne badania oddziaływań w układach zawierających cholesterol i triglicerole w czterochlorku węgla". Następnie podjęła pracę na etacie asystenta w Zakładzie Kalorymetrii w Instytucie Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie. W roku 2001 obroniła pracę doktorską pt. "Własności termodynamiczne cytozyny i jej metylo-, hydroksy- i metoksy- pochodnych w wodzie, metanolu i N,N-dwumetyloformamidzie". Promotorem w przewodzie doktorskim był prof. dr hab. Wojciech Zielenkiewicz. W roku 2001 Habilitantka awansowała na stanowisko adiunkta w Zakładzie Fizykochemii Kompleksów Supramolekularnych, jednostki powstałej po zmianach strukturalnych w Jej macierzystym Instytucie. Roczny, podoktorski staż naukowy Habilitantka odbyła w Instytucie Biofizyki i Biochemii Polskiej Akademii Nauk w Warszawie w terminie od stycznia do grudnia 2005 roku. W 2010 dr Wszelaka-Rylik ukończywszy studia podyplomowe w Katedrze Zarządzania Jakością w Szkole Głównej Handlowej uzyskała dyplom menedżera jakości. Od lutego 2014 roku jest zatrudniona na stanowisku adiunkta naukowo-dydaktycznego w Katedrze Inżynierii Środowiska na Wydziale Biologii i Nauk o Środowisku Uniwersytetu Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie. Obecnie

pełni tam funkcję Prodziekana ds. Kształcenia oraz funkcję Kierownika Zakładu Chemii Środowiska w Katedrze Inżynierii Środowiska.

Swoją działalność naukową Habilitantka rozpoczęła już jako studentka włączając się w prace prowadzone na Uniwersytecie Łódzkim poświęcone oddziaływaniom peptydów, aminokwasów, związków koronowych, składników błon komórkowych i cholesterolu w roztworach. Wyniki tych badań dotyczących asocjacji trójglicerydów z cholesterolem stały się podstawą do Jej pracy magisterskiej. Już podczas studiów Pani Małgorzata Wszelaka-Rylik nawiązała współpracę z Zakładem Kalorymetrii Instytutu Chemii Fizycznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie kierowanym przez prof. dr hab. Wojciecha Zielenkiewicza, gdzie w 1996 roku rozpoczęła studia doktoranckie. Jej praca doktorska z obszaru badań właściwości zasad kwasów nukleinowych i ich pochodnych stała się podstawą do napisania czterech artykułów naukowych i została nagrodzona przez Komitet Naukowy Amerykańskiej Konferencji Kalorymetrycznej. Habilitantka została zaproszona do przedstawienia głównych tez swojej rozprawy doktorskiej na 54 Amerykańskiej Konferencji Kalorymetrycznej CALCON w Tallahassee na Florydzie.

W trakcie studiów doktoranckich Pani Małgorzata Wszelaka-Rylik odbyła trzymiesięczny staż naukowy na Uniwersytecie Blaise Pascal we Francji, gdzie zajmowała się badaniami reakcji kompleksowania związków makrocyklicznych oraz dwupeptydów. Ponadto odbyła miesięczny staż w Interdyscyplinarnym Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego Uniwersytetu Warszawskiego, gdzie prowadziła obliczenia parametrów strukturalnych zasad kwasów nukleinowych i ich pochodnych.

Po ukończeniu studiów doktoranckich dr Wszelaka-Rylik za cel swoich badań obrała poznanie specyfiki oddziaływań występujących w układach biologicznych oraz pomiędzy związkami o znaczeniu biologicznym, a związkami makrocyklicznymi. Jej zainteresowania z tego okresu można podzielić na cztery główne nurty: badania termodynamiki procesów agregacji białek prostych pod wpływem różnego rodzaju elektrolitów, badania termodynamiki reakcji kompleksowania albuminy surowicy krwi ludzkiej (HSA) z jonami metali, badania termodynamiki specyficznych oddziaływań międzycząsteczkowych analogów końców 5' mRNA (kap) oraz specyficznych nukleotydów oraz badania termodynamiki procesów kompleksowania związków makrocyklicznych z substratami o znaczeniu biologicznym.

Część z tych badań była realizowana we współpracy z zagranicznymi i krajowymi jednostkami naukowymi. Dr Wszelaka-Rylik współpracowała m. in. z grupą prof. A.G. Zakharowa z Instytutu Roztworów Niewodnych Rosyjskiej Akademii Nauk, prof. J-P. E. Grolierem z Uniwersytetu Blaise Pascal w Clermont Ferrand we Francji w zakresie badania procesów kompleksowania związków makrocyklicznych, dr Y. Georgalisem z Instytutu Krystalografii,

Uniwersytetu Freie w Berlinie w tematyce procesów krystalizacji białek, prof. José Manuelem Ribeiro da Silva z Zakładu Chemii i Biochemii Uniwersytetu w Porto, w Portugalii w zakresie badań entalpii sublimacji, a także pracownikami Instytutu Biofizyki i Biochemii PAN, Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego, Instytutu Chemii Fizycznej PAN i in.

Obok prac czysto naukowych, Habilitantka może pochwalić się pokaźną listą ekspertyz i opracowań na zamówienie podmiotów przemysłowych, takich jak Science Pharma, Nobilus, Celthar, Polpharma, Vipfarm, Chemeko, Gao Management, WKG Trading i innych.

W 2005 roku dr Wszelaka-Rylik podjęła studia podyplomowe w Szkole Głównej Handlowej w Katedrze Zarządzania Jakością, gdzie zdobyła praktyczne umiejętności zarządzania ryzykiem w zintegrowanych systemach zarządzania oraz audytowaniem zintegrowanych systemów zarządzania w przedsiębiorstwie.

Ta krótka charakterystyka wskazuje wyraźnie, że dr Małgorzata Wszelaka-Rylik jest bardzo aktywnym i otwartym na nowe wyzwania naukowcem. Jej horyzonty naukowe obejmują swym zakresem znaczne obszary chemii fizycznej i biomateriałów powiązane głównym wątkiem badań nad nośnikami leków. Z analizy dorobku dr Wszelakiej-Rylik można wnioskować, że potrafi bardzo skutecznie zaplanować pomiary łącząc różne techniki analityczne i poddać gruntownej analizie ich wyniki.

W literaturze światowej najbardziej znane są jej prace dotyczące konstrukcji przyrządu do wyznaczania entalpii sublimacji, umożliwiającego prowadzenie pomiarów substancji, dostępnych w bardzo małych ilościach. (Zielenkiewicz, X., G. L. Perlovich, and M. Wszelaka-Rylik. "The vapour pressure and the enthalpy of sublimation: determination by inert gas flow method." *Journal of thermal analysis and calorimetry* 57.1 (1999): 225-234.) (IF=2,04) oraz termodynamiki reakcji kompleksowania albuminy surowicy krwi ludzkiej z jonami kobaltu (II) (Sokołowska, M., Wszelaka-Rylik, M., Poznański, J., Bał, "Spectroscopic and thermodynamic determination of three distinct binding sites for Co (II) ions in human serum albumin." *Journal of inorganic biochemistry* 103.7 (2009): 1005-1013).(IF=3,44) Ukazały się one m.in. w znanych branżowych czasopismach i zostały zauważone przez innych badaczy. Były one cytowane dotychczas odpowiednio 54 i 44 razy. W sumie sześć artykułów Habilitantki ma obecnie więcej niż 10 cytowań, co świadczy o tym, że tematyka podejmowanych przez Nią badań jest interesująca dla pewnej grupy środowiska naukowego. Jednak krąg odbiorców nie jest bardzo szeroki. Dr Małgorzata Wszelaka-Rylik ma w swoim dorobku też pozycje słabsze, publikowane w czasopismach o bardziej ograniczonym kręgu czytelników oraz 36 prac prezentowanych na konferencjach krajowych i zagranicznych. W dokumentacji Habilitacyjnej brak jest informacji na temat sposobu prezentacji wyników na

konferencjach oraz osoby prezentującej, co utrudnia ocenę wkładu Habilitantki. Nie dopatrzyłem się informacji na temat prowadzenia przez dr Wszelakę-Rylik wykładów na zaproszenie.

Na korzyść Habilitantki może natomiast świadczyć wzrost dynamiki cytowań w ostatnich trzech latach. Należy mieć nadzieję, że ten trend będzie utrzymany w kolejnych latach.

Biorąc pod uwagę aplikacyjne walory otrzymywanych przez Habilitantkę materiałów dr Wszelaka-Rylik może pochwalić się tylko jednym patentem i trzema zgłoszeniami patentowymi, co jest wynikiem raczej umiarkowanym. Przy czym w dokumentacji nie podano numeru jednego zgłoszenia patentowego.

Do momentu złożenia dokumentacji awansowej dr Małgorzata Wszelaka-Rylik opublikowała **30** prac, w czasopismach notowanych na Liście Filadelfijskiej. Sumaryczny współczynnik wpływu dla tych publikacji podany przez Habilitantkę wynosi **57,02**. Prace dr Małgorzaty Wszelakiej-Rylik były cytowane przez innych autorów **236** razy (wg najnowszych danych Web of Science, średnio rocznie około 23 cytowań w ostatnich 5 latach), a współczynnik Hirscha, uważany za miarę oddźwięku wszystkich prac uczonego w świecie nauki, wynosi **8**. Te standardowe parametry statystyczne opisujące plon Jej ponad dwudziestoletniej działalności naukowej należy uznać za niskie, co może być przeszkodą w uzyskaniu finansowania dalszych badań naukowych, ale pod względem formalnym spełniają wymogi stawiane kandydatom ubiegającym się o uzyskanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk chemicznych.

Na uwagę zasługuje też udział Habilitantki w 7 projektach badawczych krajowych oraz finansowanych przez Unię Europejską. Jednak dr Małgorzata Wszelaka-Rylik osobiście nie wykazała się do tej pory zdolnością do pozyskiwania środków na badania na szerszą skalę. Kierowała tylko jednym projektem w ramach dotacji statutowej. Jej rola w pozostałych projektach ograniczała się do roli wykonawcy.

Dr Małgorzata Wszelaka-Rylik była również zaangażowana w realizację procesu dydaktycznego w zatrudniających Ją jednostkach. Osiągnięcia w tym zakresie należy uznać też za dość umiarkowane. Polegały one głównie na roli opiekuna pomocniczego w realizacji prac magisterskich i inżynierskich. Osobiście Habilitantka wypromowała tylko 6 inżynierów i jednego magistra. Do innych osiągnięć dydaktycznych należy zaliczyć prowadzenie zajęć laboratoryjnych z chemii ogólnej, chemii fizycznej i analitycznej oraz monitoringu środowiska. Za najcenniejsze osiągnięcie w dorobku dydaktycznym Habilitantki należy uznać opracowanie wykładów z termodynamiki technicznej, chemii ogólnej oraz chemii organicznej prowadzonych na różnych kierunkach studiów na Wydziale Biologii i Nauk o Środowisku Uniwersytetu Kardynała Stefana

Wyszyńskiego w Warszawie. Ponadto Habilitantka zaangażowała się w prowadzenie zajęć edukacyjnych dla młodzieży gimnazjalnej i licealnej.

Za swoją działalność dydaktyczną została wyróżniona w 2017 roku nagrodą przyznawaną przez Samorząd Studentów UKSW i tytułem „Belfra Roku” w kategorii najlepszy wykładowca.

Habilitantka angażowała się też w prace organizacyjne na terenie Wydziału. Od 2015 roku pełni funkcję Prodziekana ds. Kształcenia Wydziału Biologii i Nauk o Środowisku UKSW oraz funkcję Kierownika Zakładu Chemii Środowiska w Katedrze Inżynierii Środowiska WBNS UKSW. Sprawuje nadzór nad jakością kształcenia, nad działalnością Kół Naukowych oraz nad praktykami studenckimi. Ponadto uczestniczyła w pracach komisji ds. Promocji Wydziału Biologii i Nauk o Środowisku UKSW. Od roku 2014 roku jest przewodniczącą Wydziałowej Komisji Rekrutacyjnej. Jest również członkiem Uczelnianej i Wydziałowej Komisji ds. Jakości Kształcenia oraz Wydziałowej Rady Biznesu.

W swoim środowisku naukowym Habilitantka jest w pewnym stopniu rozpoznawalna, o czym może świadczyć kilkanaście recenzji artykułów naukowych, m.in. dla *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* oraz *Journal of Molecular Liquids*.

Biorąc pod uwagę wszystkie dokonania zawodowe dr Małgorzaty Wszelakiej-Rylik należy stwierdzić, że spełnia Ona formalne wymagania by pełnić obowiązki samodzielnego pracownika naukowego.

### **Ocena rozprawy habilitacyjnej**

Rozprawę habilitacyjną dr Małgorzaty Wszelakiej-Rylik stanowi zbiór dziesięciu publikacji i jednego patentu zatytułowany: „Kompleksy inkluzyjne cyklodekstryn ze związkami aktywnymi biologicznie i farmakologicznie. Zastosowanie obojętnego chemicznie, nanometrycznego węgla wapnia jako potencjalnego nośnika substancji aktywnej.”.

Artykuły te zostały opublikowane w latach 2008-2017 w czasopismach: *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* (6), *Journal of Molecular Structure* (1), *Chemical Physics Letters* (1), *Chemical Engineering Science* (1), *Journal of Physical Organic Chemistry* (1), Współczynniki oddziaływania tych czasopism zawierają się w zakresie od 1,22 do 2,66 z przewagą tych o IF ok.1,8. Jeden artykuł jest monoautorski, w czterech artykułach dr Wszelaka-Rylik jest pierwszym autorem, a tylko w dwóch autorem korespondencyjnym, co jest wynikiem zaledwie satysfakcjonującym.

Analiza oświadczeń współautorów pozwala na stwierdzenie, że ich udział w powstaniu prac wchodzących w skład dzieła polegał głównie na konsultacjach naukowych, wykonaniu specjalistycznych pomiarów i ich analizie, przygotowaniu próbek oraz udziału w edycji

manuskryptów itp. Wyjątkiem są prace **H2** i **H3**, w których wiodącą rolę pełniła dr Magdalena Ceborska, co nie wyklucza znacznego wkładu w ich powstanie ze strony Habilitantki. Potwierdzają to oświadczenia dr Wszelakiej-Rylik, w których stwierdza, że odegrała istotną rolę w powstaniu koncepcji badań we wszystkich publikacjach, wykonała znaczną część eksperymentów oraz nadzorowała proces analizy danych i przygotowania finalnych wersji publikacji. W moim przekonaniu doktor Małgorzata Wszelaka-Rylik miała formalne i moralne prawo do wykorzystania wybranych przez nią publikacji w swojej rozprawie habilitacyjnej.

Punktem stycznym wszystkich dziesięciu publikacji i jednego patentu składających się na rozprawę habilitacyjną są zagadnienia związane otrzymywaniem i charakterystyką nośników leków bazujących na kompleksach cyklodekstryn z substancjami czynnymi biologicznie i nanocząstkach z węglanu wapnia. Kluczowa jest tu publikacja **H1**, która wiąże kilka luźnych wątków badawczych w jedną całość podporządkowaną jednemu celowi.

Tematyka zaproponowana przez Habilitantkę znajduje się trochę z boku głównych nurtów badawczych bazujących na wykorzystaniu  $\text{CaCO}_3$  do wytwarzania cząstek o budowie porowatej lub pustych w środku do zastosowania jako nośniki leków. Pokrywanie nośnika nieorganicznego kompleksami cyklodekstryny i leku jest dla tych rozwiązań pewną alternatywą. Tworzenie kompleksów z cyklodekstryną wpływa na parametry fizykochemiczne substancji, takie jak rozpuszczalność, szybkość rozpuszczania czy trwałość związku. Większość substancji w formie skompleksowanej wykazuje większą biodostępność niż forma nieskompleksowana, co daje możliwość zmniejszenia stosowanej dawki leku. Cyklodekstryny mogą również pełnić rolę ochronną dla substancji czynnej. Natomiast nośnik pokryty dodatkowymi warstwami traci częściowo swoją funkcjonalność. Może być to spadek wrażliwości na pH, wskutek czego lek nie będzie selektywnie uwalniany w komórkach zmienionych chorobowo, czy brak wydłużonego czasu uwalniania leku, dla leku umieszczonego tylko powierzchniowo. Kwestią do dyskusji jest również sposób immobilizacji makrocykli na powierzchni nośnika z wykorzystaniem wiązań kowalencyjnych.

W dorobku habilitacyjnym dr Małgorzaty Wszelakiej-Rylik dominują prace o charakterze rutynowym, polegające na opisie termodynamicznym tworzonych kompleksów i ich stechiometrii. Należy jednak przyznać, że prace te zostały napisane solidnie i bazują na wykorzystaniu wielu wzajemnie uzupełniających się technik pomiarowych. Najczęściej stosowaną przez Habilitantkę techniką jest izotermiczne miareczkowanie kalometryczne. Pozwala ona na obserwację słabych efektów cieplnych związanych z tworzeniem kompleksów i obliczenie podstawowych parametrów termodynamicznych. (np. prace **H4**, **H7**) Poza tym stosowano techniki miareczkowania NMR (np. **H2**), rentgenografii strukturalnej (np. **H3**), spektrometrii mas (np. **H2**), HPLC (np. **H3**), czy spektroskopii UV (np. **H5**) uzyskując spójne wyniki.

Dość ciekawą pracą dotyczącą kompleksów inkluzyjnych jest praca **H5**, która uwzględnia nie tylko izolowane oddziaływania gość - gospodarz, ale również wpływ biologicznie czynnych anionów na ich tworzenie, co zbliża nas do układów rzeczywistych. Praca ta zawiera ponadto elementy modelowania molekularnego.

Drugim odrębnym wątkiem tematycznym opisanym w osiągnięciu habilitacyjnym są badania i charakterystyka nanokrystalitów  $\text{CaCO}_3$  oraz produktów ich powierzchniowej modyfikacji. Kluczowa jest tu publikacja **H6** oraz **patent**, gdzie opisano sposób wytwarzania oraz zaproponowano model teoretyczny tworzenia nanocząstek. Charakterystyka materiału została wykonana wzorcowo z wykorzystaniem technik dynamicznego rozpraszania światła, dyfrakcji rentgenowskiej (XRD), mikroskopii skaningowej (SEM) i termogravimetrii. O ile wartość merytoryczna nie budzi tu wątpliwości, to mam uwagę do zastrzeżeń patentowych. Autorka powinna zwracać większą uwagę na ochronę swoich dóbr intelektualnych. Zastrzeżenia patentowe zostały napisane w sposób umożliwiający ich łatwe obejście.

Podsumowując, oryginalne publikacje wchodzące w skład osiągnięcia habilitacyjnego zostały napisane bardzo dobrze. Natomiast w dokumentacji Habilitantka nie ustrzegła się błędów, slangu naukowego i lapsusów językowych.

Rażące jest zamienne stosowanie terminu nanocząstki i nanocząsteczki (zał. 2, str.11, str.21 itd.) w odniesieniu zarówno do cząstek nieograniczonych, jak i cząsteczek chemicznych, co jest nagminnym błędem dziennikarzy naukowych, ale nie powinno się zdarzyć osobie aspirującej do tytułu naukowego doktora habilitowanego. Ponadto, nie mogę zgodzić się z argumentacją, że sam fakt, że coś do tej pory nie zostało zrobione jest wystarczającym powodem, podjęcia badań naukowych (zał. 2, str. 13). W opisie osiągnięć naukowych zabrakło uzasadnienia, wg jakiego klucza dobierane były substancje aktywne do badań kompleksów inkluzyjnych. Wyjaśnienia wymaga również, co konkretnie Habilitantka miała na myśli pisząc, że metody analizy termicznej pozwalają na określenie morfologii zaadsorbowanych warstw (zał. 2, str.10)? (Morfologia (*gr. morphē* = kształt, *logos* = nauka) – nauka o kształtach.)

Można też przytoczyć wpadki językowe jak np. "uzyskanie stabilnych nanokryształów, które natychmiast agregują" (zał. 2, str. 22), czy "badania magnetycznym rezonansem jądrowym" (zał. 2, str. 17) oraz stosowanie skrótu  $\text{dcm}^3$  zamiast  $\text{dm}^3$ , co jest szkolnym błędem.

Pomimo tych uwag, biorąc pod uwagę wszystkie wątki przedstawione w wybranych do oceny publikacjach uważam, że jest to dobra rozprawa habilitacyjna. Posiada walory zarówno poznawcze, jak i aplikacyjne. Jej Autorka pokazała, że jest w stanie skutecznie połączyć różne tematyki badawcze i wnieść istotne elementy nowości naukowej w ważnym nurcie współczesnej

chemii biomateriałów oraz przedstawić swoje idee na łamach czasopism publikujących prace z tej dziedziny i wzbudzić zainteresowanie nimi międzynarodowego środowiska naukowego. Równocześnie pokazała, że potrafi umiejętnie wykorzystać wyniki badań podstawowych do realizacji ważnych celów praktycznych.

Biorąc pod uwagę dobry poziom merytoryczny recenzowanej rozprawy habilitacyjnej oraz wartościowy dorobek naukowy Kandydatki, zwracam się z wnioskiem do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Warszawskiej o dopuszczenie doktor Małgorzaty Wszelakiej-Rylik do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

