



Zachodniopomorski  
Uniwersytet  
Technologiczny  
w Szczecinie



Katedra  
Inżynierii Polimerów  
i Biomateriałów

---

Al. Piastów 45, 71-311 Szczecin

**prof. dr hab. inż. Mirosława El Fray**

tel: (+48) 91 499 48 28

fax: (+48) 91 499 40 98

Email: mirfray@zut.edu.pl

**Ocena pracy doktorskiej Pani mgr inż. Klaudii Grzywnowicz**

**pt.: „Synteza oraz charakterystyka modyfikowanych biomateriałów polimerowych w medycynie regeneracyjnej”**

zrealizowanej pod kierunkiem promotora,  
dr hab. Krzysztofa Jasika  
oraz drugiego promotora  
dr hab. Andrzeja Swinarewa

Recenzja została opracowana na podstawie uchwały Rady Naukowej Instytutu Inżynierii Materiałowej Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach z dnia 12 lipca 2023.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska ma formę rozprawy, której treści Autorka zamieściła na 164 stronach maszynopisu. Rozprawa składa się z 12 rozdziałów, z których zasadnicze to wstęp, przegląd literatury, informacja o założeniach i celu pracy oraz badania własne przedstawiające uzyskane wyniki i ich omówienie oraz wnioski. Rozprawę zamyka podsumowanie i bibliografia, na którą składa się 172 pozycje literaturowe, spis rysunków (78) i tabel (39). Praca zawiera również streszczenie w języku polskim i angielskim. Ocenę merytoryczną i naukową pracy doktorskiej pragnę przedstawić w następujących punktach.

1. Aktualność tematu
2. Analiza doboru technik eksperymentalnych i metodyk badawczych
3. Elementy nowości w pracy
4. Uwagi dyskusyjne
5. Wnioski końcowe

## **Aktualność tematu pracy**

Biomateriały polimerowe od kilku dekad w znaczący sposób poprawiają jakość życia i zdrowia pacjentów, a kolejne lata intensywnych badań naukowych przynoszą nowe generacje ulepszonych materiałów do leczenia i zastępowania chorych lub uszkodzonych tkanek, organów lub narządów. Różnorodność chemiczna i strukturalna materiałów polimerowych pociągająca za sobą szerokie spektrum właściwości spowodowała, że polimery są stosowane jako elementy wyrobów medycznych, aparatury, sprzętu jednorazowego użytku oraz implantów. Autorka dokonała przeglądu biomateriałów polimerowych, przedstawiając sposoby ich wytwarzania oraz krótko scharakteryzowała najważniejsze grupy materiałów polimerowych stosowanych do produkcji wyrobów medycznych. Doktorantka przedstawiała również polimery funkcjonalne o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, jakimi są chitozan, heparyna czy  $\epsilon$ -polilizyna (w nazwie przytoczonej przez Autorkę wkradł się błąd). Oprócz tych naturalnych, inherentnie bioaktywnych polimerów, Doktorantka dokonała przeglądu literatury pod kątem związków chemicznych i nanomateriałów, które również wykazują właściwości przeciwdrobnoustrojowe i mogą być stosowane do modyfikacji właściwości innych materiałów polimerowych. Materiałami, które szczególnie zainteresowały Panią Grzywnowicz są betulina, nanosrebro i nanokrzemionka, choć tylko te dwie pierwsze substancje mają szerokie i udowodnione działanie przeciwdrobnoustrojowe, a nanokrzemionka wymaga najczęściej określonej modyfikacji w celu uzyskania właściwości antybakteryjnych. Przegląd literatury kończy opis budowy i właściwości tkanek oporowych, jakimi są tkanka kostna i chrzęstna.

Na podstawie dokonanego przeglądu literatury, Doktorantka postanowiła wykorzystać naturalny związek, betulinę oraz nanocząstki srebra i krzemionki do modyfikacji poliwęglanu. Doktorantka wytypowała komercyjnie dostępny poliwęglan o niskiej zawartości toksycznego bisfenolu A (poniżej 0.1%), który może migrować z poliwęglanu dlatego nie jest certyfikowany na zgodność z normą ISO10993, tylko spełnia wymogi dotyczące przetwórstwa metodą wytłaczania i prasowania. Modyfikacja poliwęglanu wspomnianymi związkami betuliny i nanosrebra jest nowością w recenzowanej pracy. Istniejące nieliczne doniesienia na temat modyfikacji aromatycznego poliwęglanu nanokrzemionką nie umniejszają znaczenia nowości podejmowanych przez Doktorantkę badań.

Głównym celem pracy była synteza oraz charakterystyka materiałów stosowanych do modyfikacji poliwęglanu. Celem stosowanych dodatków (betuliny, nanokrzemionki i nanosrebra) miało być uzyskanie właściwości przeciwdrobnoustrojowych i biogodności komórkowej *in vitro* poliwęglanu poddanego modyfikacji w procesie wytłaczania, a potem przetwórstwa techniką addytywnego wytwarzania (druku 3D). Uwaga Doktorantki była skupiona przede wszystkim na wykazaniu braku zmian degradacyjnych (degradacji termicznej) dla materiałów badawczych wytworzonych w/w technikami i wykazaniu aktywności przeciwdrobnoustrojowej po procesach przetwórstwa.

## **Analiza doboru technik eksperymentalnych i metodyk badawczych**

Kluczowym elementem prac badawczych prowadzonych przez Doktorantkę była izolacja betuliny z kory brzozy brodawkowej oraz przygotowanie dyspersji nanocząstek

w gwiaździstym polioliu wg. patentu autorstwa Swinarew i in. (2016), które następnie zostały wykorzystane do modyfikacji poliwęglanu typu Makrolon 2600 w procesie wytłaczania. Tak wytworzone filamenty zostały następnie wykorzystane w technologii druku 3D do wytworzenia materiału badawczego. W celu wytworzenia kształtek do badań, Doktorantka zaprojektowała modele, które posłużyły jej do wykonania wydruków. Doktorantka zastosowała szereg nowoczesnych metod badawczych do scharakteryzowania struktury i właściwości materiałów polimerowych poddawanych modyfikacji, w tym chromatografię gazową i żelową, spektroskopię w podczerwieni, spektrofluorymetrię, spektrometrię mas MALDI-ToF. Dokonała również charakterystyki nanocząstek srebra i krzemionki stosowanych do badań. Doktorantka przeprowadziła pomiary twardości, udarność i właściwości wytrzymałościowych podczas quasi-statycznego rozciągania. Doktorantka wykonała również testy mikrobiologiczne i badania cytotoksyczności. Połączenie tych technik pozwoliło Doktorantce dosyć dobrze scharakteryzować badane materiały polimerowe.

Podsumowując, należy stwierdzić, że zastosowane zostały nowoczesne techniki eksperymentalne i metody badawcze, które pozwoliły Doktorantce na wyciągnięcie wniosków.

### **Elementy nowości w pracy**

Przedmiotem badań Doktorantki był komercyjnie dostępny poliwęglan – Makrolon 2600, modyfikowany wyekstrahowaną przez Doktorantkę betuliną oraz nanocząstkami srebra i krzemionki. Przeprowadzenie badań nad właściwościami zmodyfikowanych polimerów i poddawanych przetwórstwu: najpierw wytłaczania a potem wytwarzania addytywnego z zastosowaniem techniki FDM, w tym właściwości mechanicznych (wytrzymałość na rozciąganie, twardość i udarność) oraz właściwości biologicznych dostarczyło nowych wyników dla tych konkretnych układów. Jednak wyniki te nie zostały odniesione do niemodyfikowanych materiałów, co znacząco zawężyło dyskusję. Doktorantka przeprowadziła również badania mikrobiologiczne i biologiczne dla nowych układów poliwęglanu aromatycznego modyfikowanego betuliną i nanocząstkami krzemionki i srebra.

### **Uwagi dyskusyjne**

W pracy Doktorantka zajęła się modyfikacją poliwęglanu (PC) na bazie aromatycznego bisfenolu A o nazwie handlowej Makrolon. Biostabilność i przezroczystość PC powoduje, że w sukcesem jest on stosowany do produkcji wyrobów medycznych, np. urządzeń do hemodializy, choć zaleca się aby stosować, w miarę możliwości, wyroby medyczne, które nie wymywają bisfenolu A.

Doktorantka rozpoczęła swoje badania od ekstrakcji betuliny, którą potem wykorzystwała do modyfikacji poliwęglanu. Materiały polimerowe modyfikowane betuliną zostały scharakteryzowane m.in. z wykorzystaniem chromatografii wykluczenia (SEC), jednak Doktorantka nie interpretuje wpływu dodatku betuliny na masy cząsteczkowe, dlatego w części dyskusyjnej proszę o odniesienie się do tych analiz.

Próbki do badań zostały wykonane w technologii FDM (*fused deposition modeling*) czyli popularną techniką druku 3D. Analizę wyników uzyskanych w badaniach metodą spektroskopii w podczerwieni pod kątem ewentualnych zmian w budowie chemicznej,

które mogą wystąpić po przetwórstwie, Autorka nazywa „stabilnością termiczną”. Jest to mylne stwierdzenie, gdyż inne techniki badawcze należy zastosować, aby stwierdzić jak obróbka termiczna wpływa na przemiany fazowe (topnienie, zeszklenie, krystalizację) polimerów. Proszę zatem aby Doktorantka podczas obrony przedstawiła charakterystykę metod wykorzystywanych w badaniach stabilności termicznej polimerów i zjawisk towarzyszących degradacji termicznej.

Przeprowadzając testy aktywności przeciwdrobnoustrojowej poliwęglanu po modyfikacji różnymi metodami i substancjami Doktorantka stwierdziła, że najlepszy wynik uzyskała dla nanokrzemionki, która z natury jest bioinertna. Jakże zatem inne czynniki mogły sprawić, że materiał ten wykazał najniższą adhezję komórek bakterii?

W pracy można znaleźć sporo nieścisłości, chociażby błędną nazwę  $\epsilon$ -polilizyny (jako  $\epsilon$ -polizyna), różne błędy ortograficzne – błędna pisownia „ponadto” czy błędy interpunkcyjne (zasady stawiania przecinka przed „że”, „który”), kolokwializmy, np. struna zamiast filament, itp.

Podsumowując stwierdzam, że interpretacja uzyskanych wyników jest dosyć powierzchowna i wiele wniosków wymagałoby przeprowadzenia dodatkowych badań. W pracy można jednak doszukać się licznych walorów poznawczych.

### **Wnioski końcowe**

Doktorantka zrealizowała program badań eksperymentalnych zakładający wytworzenie materiałów z poliwęglanu na podstawie bisfenolu A, modyfikowanych betulina, nanokrzemionką i nanosrebrem w procesie wytłaczania, a następnie ponownego ich przetworzenia techniką druku 3 D. Praca wnosi wiedzę ogólną z zakresu przetwórstwa polimerów metodą wytłaczania i druku 3D i wykorzystania wybranych metod do oceny budowy chemicznej i właściwości tak wytworzonych materiałów. Praca nosi znamiona pracy interdyscyplinarnej, co potwierdza fakt pełnienia funkcji promotorów przez specjalistów z zakresu mikrobiologii i biotechnologii oraz inżynierii materiałowej. Zakres badań obejmuje więc zagadnienia z obszaru technologii przetwórstwa, badań strukturalnych i mechanicznych materiałów oraz oceny właściwości biologicznych modyfikowanych materiałów polimerowych.

Doktorantka wykazała, że możliwe jest wytworzenie modyfikowanych filamentów poliwęglanowych, które następnie mogą być wykorzystywane w technice addytywnego wytwarzania FDM. Wykazała również, że zarówno betulina jak i nanocząstki korzystnie wpływają na przeżywalność komórek *in vitro* testowanych wyciągów, natomiast najlepsze właściwości bakteriostatyczne wykazuje materiał modyfikowany nanokrzemionką.

Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, stwierdzam iż przedłożona do recenzji praca doktorska mgr inż. Klaudii Grzywnowicz spełnia minimalne wymagania przewidziane ustawą o stopniach naukowych i tytule naukowym (art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. Dz.U. z 2003 r., nr.65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) i rekomenduję przyjęcie rozprawy i dopuszczenie Pani mgr inż. Anny Krokos do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz publicznej obrony.

Szczecin, 26.08.2023 r.



wpięnięto 04.09.2023r. pld