

dr hab. inż. Barbara Szaraniec, prof. AGH

Kraków, 31 sierpnia 2023 r.

AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA

IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE

Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki

Katedra Biomateriałów i Kompozytów

RECENZJA

rozprawy doktorskiej **mgr. inż. Piotra Kowalczyka**

**pt.: "Proces otrzymywania polimerowo-ceramicznych granulatów porowatych
do odbudowy tkanki kostnej "**

na prośbę Rady Naukowej Dyscypliny *Inżynieria Chemiczna*

Uchwała RNDICH.7-26.2023 (pismo z dnia 4.07.2023 r.)

Przedstawiona praca doktorska Pana mgr. inż. Piotra Kowalczyka dotyczy tematyki biomateriałów kompozytowych przeznaczonych do regeneracji tkanki kostnej.

Doktorant podjął się otrzymania porowatych granulatów polimerowo-ceramicznych, a następnie wytworzenia z nich trójwymiarowych rusztowań dla inżynierii tkankowej. Wykorzystane w tym celu zostały popularne polimery biomedyczne takie jak: polilaktyd, kopolimer laktydu i glikolidu, polikaprolakton oraz chitozan. Jako dodatek bioaktywny wprowadzano do osnowy polimerowej β -trójfosforan wapnia w postaci proszku, a w przypadku chitozanu oprócz fosforanu wapnia wprowadzono dodatkowo zmieloną kość ludzką.

Granule polimerowe i kompozytowe otrzymywano metodą emulsyfikacji z rozdzieleniem faz indukowanym rozpuszczalnikiem (SIPS - ang. *solvent-induced phase separation*). Jest to domyślnie proces o jakim mówi tytuł niniejszej pracy, który wykorzystano do wytwarzania większości projektowanych tu biomateriałów

polimerowo-ceramicznych. Jedynie w przypadku kompozytów chitozanowych, które można potraktować jako wątek poboczny, zastosowano enkapsulację połączoną z liofilizacją.

Dla wytwarzanych materiałów określano wpływ parametrów procesu otrzymywania granulatu oraz formowania rusztowań na wybrane właściwości fizyczne i mechaniczne oraz odpowiedź biologiczną, ze szczególnym uwzględnieniem bioaktywności. Optymalizacja procesu SIPS obejmowała określenie wpływu na morfologię powstających granul, takich czynników jak: stężenie roztworu polimeru, udział cząstek ceramicznych, stężenie surfaktantu, sposób i prędkość mieszania oraz temperatura. Dla otrzymywanych w różnych warunkach granul analizowano ich porowatość, rozmiar, kulistość. Do weryfikacji skuteczności tworzenia granul polimerowych i kompozytowych zaproponowane zostały modele statystyczne oparte na danych z przygotowanego uprzednio planu eksperymentalnego.

Wybrane granulaty wykorzystano do uformowania przestrzennych rusztowań kostnych w procesie łączenia termicznego. Dodatkowo w celu poprawy odpowiedzi biologicznej przeprowadzano hydrofilizację rusztowań plazmą oraz modyfikację chemiczną powierzchni polikatecholaminami, takimi jak: polidopamina i polinorepinefryna. Badania biogodności i bioaktywności opracowanych biomateriałów zostały przeprowadzone w warunkach *in vitro* wg. wytycznych zawartych w normie ISO 10993-5 na różnym etapie prac doświadczalnych. Wykorzystano linie komórkowe: mysich fibroblastów L929, ludzkich osteoblastów MG-63 oraz ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych hMSC.

Uwzględniając formowalność, właściwości mechaniczne oraz odpowiedź biologiczną, wskazano optymalny skład i sposób wytworzenia kompozytowych granulatów polimerowo-ceramicznych o największym potencjale w regeneracji tkanki kostnej.

Przedstawiona do recenzji praca została wydana jako monografia Politechniki Warszawskiej. Zawiera 159 stron, na które składa się przewodnik (68 stron) oraz przedruk czterech publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej. Przewodnik posiada klasyczny układ obejmujący w pierwszej części wprowadzenie do tematyki badawczej, który stanowi blisko 40%, zakończone celem oraz tezami badawczymi. Część druga poświęcona została procesowi otrzymywania granulatów polimerowych i polimerowo-ceramicznych, zaś część trzecia obejmuje badania rusztowań na bazie otrzymanych granulatów z uwzględnieniem ich właściwości biologicznych. Bibliografię stanowi 170 pozycji literaturowych, z których połowa to publikacje z ostatnich 10 lat. Rozprawa zawiera również

streszczenie w języku polskim i angielskim, w którym Doktorant próbuje przedstawić istotę i zakres przeprowadzonych badań.

W części teoretycznej Autor scharakteryzował tkankę kostną; jej budowę, skład oraz procesy zachodzące podczas regeneracji i przebudowy kości, a następnie sformułował wymagania stawiane biomateriałom używanym w chirurgii kostnej, zwłaszcza na rusztowania dla inżynierii tkankowej. Analiza tych dwóch zagadnień we wprowadzeniu do prac doświadczalnych jest zasadna i daje podstawy do projektowania biomimetycznych implantów kościozastępczych, w których uwzględnia się zarówno mikrostrukturę, skład, jak i pełnione przez nie funkcje, zarówno biologiczne, jak i biomechaniczne. Jako kolejne zagadnienie przedstawiony został przegląd stosowanych w chirurgii kostnej biomateriałów oraz wybranych metod formowania polimerowych form przestrzennych. W opinii Recenzenta, zabrakło wśród nich opisu metod takich jak: enkapsulacja i liofilizacja oraz szeroko pojęta separacja faz (metod wykorzystywanych w części eksperymentalnej i stanowiących kluczowe zagadnienie niniejszej pracy).

Pod koniec części pierwszej w rozdziale zatytułowanym *Idea stosowania rusztowania*, przedstawiono opis i zasadność wykorzystania procesu SIPS do otrzymywania granulatów kompozytowych, jednak dobór parametrów, jakimi można sterować w tym procesie znajduje się dopiero w drugiej części i dotyczy *stricte* prowadzonych prac badawczych. Korzystne byłoby pełniejsze przedstawienie tego zagadnienia i pokazanie rezultatów uzyskanych przez innych badaczy jeszcze w części literaturowej.

W tym samym rozdziale jako podsumowanie i wprowadzenie do części eksperymentalnej znajduje się podpunkt zatytułowany *Cel badań i tezy badawcze*. Doktorant nie sformułował jednak wprost celu czy celów pracy, ale przedstawił raczej zakres badań jakie planuje zrealizować. Możemy przeczytać: *W przedmiotowej rozprawie doktorskiej zaproponowany zostanie proces produkcji granulatów porowatych o potencjalnym zastosowaniu w naprawie defektów tkanki kostnej lub w inżynierii tkankowej kości. Granulaty zostaną otrzymane z polimerów PLA, PLGA, PCL oraz chitozanu. Do polimerów dodany zostanie osteokonduktywny β -trifosforan wapnia, minerał o wysokiej resorpcji w organizmie i chemicznie podobny do HAP, z którego zbudowane są kości. Proces SIPS stosowany obecnie do otrzymywania porowatych mikrosfer do wydzielania leków zostanie zaadaptowany z literatury i zmodyfikowany tak, aby możliwe było otrzymanie porowatych granulatów kompozytowych.* Biorąc pod uwagę przeprowadzone szerokie prace doświadczalne warto

byłoby sformułować jasno cel naukowy i cel użytkowy pracy, co zarówno Autorowi jak i czytelnikom pomogłoby w jej lekturze.

Określone zostały natomiast trzy tezy pracy mówiące, iż:

- 1. Za pomocą procesu SIPS można otrzymać porowate granulaty kompozytowe do wykorzystania jako elementy rusztowania tkankowego.*
- 2. Poprzez odpowiednią obróbkę termiczną, granulaty można wykorzystać do wytworzenia rusztowań tkankowych, które mogą następnie służyć do prowadzenia trójwymiarowych hodowli „in vitro” komórek zwierzęcych i ludzkich.*
- 3. Rusztowanie tkankowe wykonane z granulatu kompozytowego posiada potencjał bioaktywny.*

Druga część pracy dotyczy tytułowego procesu otrzymywania granulatów kompozytowych do odbudowy tkanki kostnej. Głównym zadaniem badawczym było dostosowanie warunków procesu separacji faz indukowanej rozpuszczalnikiem (SIPS) do wytworzenia porowatych granulatów z polilaktydu modyfikowanego fosforanem trójwapniowym. Doktorant przeprowadzał optymalizację stosując roztwory polimerowe o różnych stężeniach (5, 10 lub 15%), wprowadzając do nich różną ilość dodatku bioaktywnej ceramiki (20 lub 40%), zmieniając stężenie surfaktantu w układzie (1 lub 2%) oraz sterując prędkością mieszania (od 100 do 300 obrotów na minutę) i temperaturą (20, 30 lub 40°C).

Na podstawie obrazów mikroskopowych oceniona została morfologia otrzymanych granul oraz wyznaczono ich średnicę i kulistość. Badania doświadczalne oraz przeprowadzone modelowanie komputerowe z wykorzystaniem programu Statistica pozwoliły na ocenę wpływu przedstawionych powyżej czynników stanowiących zmienne procesu SIPS (tj. składu zawiesiny i warunków wytwarzania), na budowę i właściwości otrzymanych produktów.

Wyniki eksperymentalne wskazują, że budowa powstających granul zależy przede wszystkim od stężenia polimeru, ilości wprowadzonego proszku TCP oraz temperatury, tj. składowych mających istotny wpływ na lepkość układu. Inne zmienne niezależne, jak stwierdza Autor, są również ważne, jednak wyniki badań nie wskazują w ich przypadku na istotność statystyczną. Zaproponowane modele oparte na danych z planu eksperymentalnego nie pozwalają dokładnie przewidzieć rozmiaru i kształtu powstających granul. Tego typu analizę utrudnia synergiczne współdziałanie wszystkich parametrów procesu. Jako, że doświadczenia prowadzono na dwóch różnych rodzajach polilaktydu

widoczne jest, iż stopień dopasowania wyników modelowych do rzeczywistych zależy jest również od użytego polimeru. Szkoda, że Doktorant nie wyznaczył właściwości reologicznych używanych roztworów/mas lub nie zamodelował, jak zmienia się lepkość układów w zależności od stężenia polimeru, ilości dodatku ceramicznego i temperatury. Jak słusznie stwierdza w warunkach laboratorium czy warunkach hali technologicznej łatwiej jest operować stężeniami i proporcjami, niż lepkością, jednakże z punktu widzenia aspektów poznawczych wyznaczenie lepkości i powiązanie jej z morfologią powstających granул byłoby wartościowe.

Uzyskanie w procesie SIPS granул na bazie polilaktydu spełniających założenia poczynione przez Doktoranta, skłoniło Go do poszerzenia zaplecza materiałowego i wykorzystania tej metody do wytworzenia granulatów z dwóch innych tworzyw: PLGA i PCL. Dla wszystkich czterech polimerów dobrane zostały optymalne składy i warunki procesu, pozwalające na otrzymanie kul kompozytowych o wielkości dopasowanej do wytworzenia z nich rusztowań o założonej dla tkanki kostnej geometrii. W celu potwierdzenia braku negatywnego wpływu procesu SIPS (w tym rozpuszczalnika czy surfaktantu) dokonano również oceny cytotoksyczności otrzymanych granул kompozytowych o osnowie z polilaktydów. Wyniki wskazują na brak działania cytotoksycznego biomateriałów.

W kolejnym etapie pracy Doktorant podjął się wytworzenia rusztowań z otrzymanych granulatów kompozytowych. Jako, że zastosowane polimery są termoplastami, wykorzystał do ich łączenia proces termiczny. Nadtopione w podwyższonej temperaturze kule spajane były w cylindrach bez dodatkowego obciążania, w wyniku czego otrzymywano walce o porowatości rzędu 70-90%. Trudno znaleźć informację w jaki sposób zoptymalizowano warunki otrzymywania rusztowań, jaki był rozkład wielkości porów, ich geometria i rozwinięcie powierzchni. Cenne byłoby przedstawienie wielkości porów w postaci histogramów, które zapewne pokazałyby wielomodalny rozkład związany z porowatością samych granул oraz przestrzeni między nimi. Jest to o tyle ważne, że dopasowanie mikrostruktury wszczepu do naturalnej tkanki kostnej stanowi jedno z założeń projektowania materiałów biomimetycznych.

Ze względu na to, że pierwsze eksperymenty z zasiedleniem podłoży komórkami nie przyniosły zadowalających rezultatów, Doktorant zaproponował modyfikację powierzchni w celu zwiększenia jej aktywności. Realizował to poprzez zastosowanie plazmy atmosferycznej lub pokrycie polidopaminą lub polinorepinefryną. Zgodnie z założeniem,

każda z zastosowanych modyfikacji wpłynęła na poprawę adhezji i wzrostu komórek na podłożach. Stwierdzono jednak, że korzystniejsze jest pokrycie powierzchni polikatecholaminami niż zastosowanie plazmy, ponieważ nie wpływa ono na zmiany w mikrostrukturze rusztowania, w przeciwieństwie do drugiej z technik. Nie wszystkie zaplanowane badania komórkowe dały jednoznaczne wyniki, które mogłyby posłużyć do analizy choćby porównawczej badanych układów. Tu przykładem mogą być: ocena aktywności fosfatazy alkalicznej w hodowli hMSC, gdzie dla jednego materiału uzyskuje się wysoki poziom białka, przy równoczesnej niskiej aktywności enzymatycznej, co jak zauważa sam Autor, może wskazywać na fałszywe wyniki, czy porównanie ekspresji genów osteogenicznych za pomocą techniki qRT-PCR, gdzie ilość pozyskanego materiału genetycznego jest zbyt mała do przeprowadzenia oznaczeń. Przeprowadzone badania komórkowe w opinii Recenzenta nie pozwalają jednoznacznie potwierdzić wpływu ceramiki bioaktywnej, za jaką uznano trójfosforan wapnia, na działanie osteogenne kompozytów. Wydaje się, że na poprawę odpowiedzi komórkowej (tj. zwiększenie aktywności biomateriału) większy wpływ niż dodatek TCP ma przeprowadzona modyfikacja powierzchni. I tu rodzi się pytanie dlaczego przed przystąpieniem do badań komórkowych nie wykonano znacznie prostszych badań *in vitro* w płynach. Pierwszą weryfikację działania bioaktywnego mogłaby stanowić inkubacja w sztucznym osoczu (płynie SBF). Dodatkowo mając na uwadze, że wytworzone biomateriały są biowchłaniające (zarówno użyte polimery jak i ceramika) konieczne wydaje się przeprowadzenie badań trwałości granulatów i/lub rusztowań w środowisku wodnym. Takie badania powinny trwać minimum 4 tygodnie tj. przez okres potrzebny do uzyskania pierwotnego zrostu kostnego. Istnieje wiele parametrów jakie podczas inkubacji można monitorować, m.in. zmiany masy, objętości, zmiany w mikrostrukturze (zwłaszcza porowatości), zmiany pH czy składu medium. Również ocena wpływu sterylizacji na trwałość materiałów (zwłaszcza zaproponowanej przez Autora, niezbyt bezpiecznej dla polimerów sterylizacji w autoklawie) jest niezwykle ważna. Szczegółowe wytyczne co do sposobu i zakresu prowadzenia badań biozgodności, bioaktywności czy trwałości materiałów biomedycznych zawierają normy, m.in. cytowana i stosowana w niniejszej pracy norma ISO 10993 *Biological evaluation of medical devices — Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices* czy norma ISO 13781 *Implants for surgery — Homopolymers, copolymers and blends on poly(lactide) — In vitro degradation testing*.

Kolejnym kryterium porównawczym dla otrzymanych biomateriałów były ich właściwości mechaniczne. Badania obejmujące próbę jednoosiowego ściskania rusztowań mających formę walców pozwoliły wyznaczyć naprężenia przy maksymalnej sile oraz moduły sprężystości (o ile badania były prowadzone wg odpowiedniej normy). W publikacji P3 Autorzy stwierdzają, że wprowadzenie proszku β -TCP do polimerów (w tym przypadku polilaktydów) nie zmieniło znacząco właściwości mechanicznych rusztowań z nich wykonanych. Trudno jednak odnieść się do takiego wniosku, kiedy odchylenia od wartości średniej są większe niż sama wartość. Może to świadczyć o małej powtarzalności procesu termicznego łączenia granul i powinno skłonić Eksperymentatorów do zoptymalizowania tego procesu lub odrzucenia skrajnych wyników np. poprzez wstępne obciążanie i eliminowanie najsłabszych próbek (*proof testing*). Przy tak dużej niepewności pomiarowej warto byłoby również rozważyć zwiększenie ilości próbek. Wyniki badań mechanicznych znajdujemy również w publikacji P4. Odnoszą się one do rusztowań z trzech rodzajów kompozytów: PLA/TCP, PLGA/TCP i PCL/TCP modyfikowanych powierzchniowo (plazmą, polidopaminą lub polinorepinefryną). W tym przypadku wyniki są obarczone mniejszymi błędami i wskazują, że największą wytrzymałość i najwyższy moduł sprężystości posiadają kompozyty na bazie PLA, następnie PLGA, a najniższe o osnowie z PCL. Szkoda, że w przewodniku nie zestawiono właściwości mechanicznych wszystkich badanych materiałów, z pewnością ułatwiłoby to analizę tego zagadnienia.

Praca zakończona jest podsumowaniem oraz wnioskami, jakie wyciągnięto na podstawie przeprowadzonych badań doświadczalnych. Autor stwierdza, iż otrzymane granulaty mogą być stosowane jako alternatywa dla wypełniaczy kostnych, takich jak BioOss. Ich sferyczna budowa i zdefiniowana wielkość pozwalają na tworzenie rusztowań o wysokiej porowatości i optymalnej mikrostrukturze, przy czym najbardziej obiecującym biomateriałem kompozytowym jest polilaktyd Resomer z β -TCP pokrywany polidopaminą lub polinorepinefryną.

W ocenie Recenzenta rozprawa doktorska zawiera oryginalne wyniki mogące znaleźć zastosowanie praktyczne, wśród których za najważniejsze można uznać:

1. Opracowanie metody otrzymywania porowatych granulatów polimerowo-ceramicznych mogących znaleźć zastosowanie w medycynie regeneracyjnej tkanki kostnej.

2. Potwierdzenie tezy, że poprzez odpowiednią obróbkę termiczną, granuląt można wykorzystać do wytworzenia rusztowań tkankowych przy zachowaniu mikroporowatości granul.

3. Poprawę odpowiedzi biologicznej poprzez modyfikację polidopaminą lub polinorepinefryną powierzchni rusztowań wytworzonych z opracowanych granulątów kompozytowych.

Strona redakcyjna pracy nie budzi większych zastrzeżeń, jednakże wprowadzenie numerowanego spisu treści, podkreślenie najważniejszych elementów pracy, takich jak: cel czy wnioski, konsekwentne tłumaczenie używanych skrótów i zamieszczenie indeksu skrótów na początku pracy, pomogłyby w usystematyzowaniu zawartych w niej informacji. Biorąc pod uwagę, że istotną część rozprawy doktorskiej stanowią cztery różne publikacje współautorstwa Doktoranta, a w przewodniku zawarto tylko odniesienia do opisanych w nich badań, warto byłoby dla większej czytelności przedstawić schemat wszystkich prac eksperymentalnych (rodzaj i skład wytworzonych granulątów i rusztowań, zakres badań jakim były poddawane materiały). Tu dobrym przykładem może być tabela 4 obejmująca zestawienie próbek z polilaktydu wg przyjętego planu badawczego, będąca jednak jedynie niewielkim wycinkiem całości. Istnieją też rozbieżności między danymi zawartymi w różnych publikacjach np. naprężenie maksymalne dla tego samego kompozytu PLA/TCP w publikacji P2 i P3, czy wartości zmiennych zależnych w planie badawczym. Wyjaśnienie tych rozbieżności w przewodniku i zebranie uzyskanych wyników na jednym wykresie czy w tabeli, zaoszczędziłoby Recenzentowi żmudnej pracy poszukiwawczej.

Odbiór pracy istotnie utrudnia używany przez Autora język, często potoczny i nieprecyzyjny, nie pozbawiony błędów stylistycznych i rzeczowych. Poniżej pozwolę sobie przytoczyć zaledwie kilka przykładów.

- str. 36 użyte pojęcia *stopy kobaltowe* i *stopy tytanowe* zamiast stopy kobaltu i stopy tytanu, *moduł elastyczności* zamiast moduł sprężystości (zapewne Autor ma tu na myśli moduł sprężystości podłużnej, tj. moduł Younga),

- str. 35, 39 *parametry procesowe* zamiast parametry procesu,

- str. 37 *biopolimer kolagenu*,

- str. 41 *lepkość wewnętrzna*,

- str. 50 *kwadratowy wpływ temperatury*,

Wielokrotnie w pracy (np. str. 50) Autor używa pojęcia *stężenie fosforanu wapnia* czy *stężenie ceramiki* podczas, gdy należałoby użyć pojęcia udział procentowy fosforanu wapnia, skoro fosforan wapnia jest w kompozycie w postaci stałych nierozpuszczalnych cząstek. Również niepoprawne, a często występujące w pracy jest używanie pojęcia struktura w odniesieniu do mikrostruktury materiału (np. str. 29). O strukturze materiału w *Nauce o materiałach* czy *Inżynierii Materiałowej* mówi się zwykle rozważając skalę atomową, analizując przestrzenny rozkład atomów, jonów czy cząsteczek, opisując typy i symetrię sieci przestrzennych. Może warto byłoby użyć pojęć takich jak: geometria rusztowania, forma przestrzenna czy po prostu mikrostruktura materiału. Jest to szczególnie ważne, aby sprecyzować jaki parametr jest omawiany, zwłaszcza, że w pracy zawarte są zarówno badania strukturalne, jak FTIR, jak i badania mikrostrukturalne, jak obrazowanie mikroskopowe czy mikrotomografia komputerowa. Przykładem mogących pojawić się nieporozumień niech będzie tu cytat z pracy (str. 51): *porównanie materiałów zawierających i nie zawierających dodatek ceramiki miało na celu pokazanie zmian w strukturze, które pojawiają się po dodaniu β -TCP*. Czytelnik, który pomyślałby, że fosforan wapnia rozpuścił się w roztworze polimeru (wszak wcześniej podano stężenie TCP), mógłby oczekiwać analizy zmian w strukturze. Tymczasem w tym miejscu w pracy pojawia się badanie w tomografii komputerowej i analiza geometrii granul i rusztowań. Jednym z przykładów obrazującym trudności w przekazie treści może być zdanie (str. 58): *Najważniejszą obserwacją struktur granulatów i rusztowań z poliestrów i fosforanu wapnia jest zachowanie struktur mikroporowatości po formowaniu termicznym*, czy inne zdanie, napisane językiem nie przystającym do pracy naukowej, jaką jest rozprawa doktorska zwłaszcza z dyscypliny Inżynieria Chemiczna (str. 54): *Zmiękczone temperaturą granulki uległy następnie połączeniu w rusztowanie – nie były przy tym ściskane, by nie zmiażdżyć mikrostruktury porowatej*. Takich lapsusów językowych można znaleźć w przewodniku znacznie więcej (m.in. str. 74 *struktura okazała się być lekka i wysoce porowata*, str. 36 *Spiekanie i zgrzewanie metalowych struktur można realizować za pomocą lasera*, str. 62 *Rusztowania bazujące na PLA i PLGA zostały całkowicie porośnięte strukturami komórek MG-63*).

Oprócz powyższych uwag Recenzent chciałby poznać odpowiedź na jeszcze kilka pytań:

- na jakiej podstawie Doktorant stwierdzał zmiany w mikrostrukturze rusztowań i granulatów, lub ich brak, po procesie łączenia granul, po sterylizacji oraz po modyfikacji powierzchni?

- czy sterylizacja w autoklawie jest z założenia słusznym wyborem dla biomateriałów polimerowych, zwłaszcza biodegradowalnych?
- czy znana jest masa cząsteczkowa i polidispersja dla stosowanych polimerów; jeśli tak, to jaki wpływ będą miały te parametry na właściwości granulatu i rusztowań, ich wytrzymałość, sztywność czy trwałość?
- dlaczego Doktorant twierdzi, że: *kąt zwilżania powierzchni jest parametrem przyczepności komórek?* (str.55)
- według jakiej normy wyznaczano właściwości mechaniczne rusztowań?

Przedstawione w recenzji uwagi mają charakter dyskusyjny, jednakże trudno nie odnieść wrażenia, że przewodnik napisany został w pośpiechu, bez należytej staranności i namysłu. Uzupełnienie badań i poprawienie formy ich prezentacji pozwoliłyby na zredagowanie naprawdę dobrej rozprawy doktorskiej. Mam nadzieję, że uwagi Recenzenta nie zniechęcą Autora, a raczej zainspirują do kontynuowania badań w podjętym temacie i doskonalenia warsztatu pracy.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska jest wartościowa i posiada aspekt praktyczny. Postawione tezy zostały zweryfikowane, a założony cel osiągnięty. Doktorant potwierdził opanowanie warsztatu naukowego obejmującego zróżnicowane metody badań. Dobrą rekomendację mogą stanowić artykuły naukowe powstałe na kanwie badań realizowanych w ramach pracy, a opublikowane w czasopismach z wysokim *impact factorem*.

W związku z powyższym uważam, że praca mgr. inż. Piotra Kowalczyka pt.: "Proces otrzymywania polimerowo-ceramicznych granulatów porowatych do odbudowy tkanki kostnej" spełnia warunki określone przez ustawę o stopniach naukowych i tytule naukowym. Wnoszę o dopuszczenie Pana mgr. inż. Piotra Kowalczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.