



AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA
IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE

Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki
KATEDRA BIOMATERIAŁÓW I KOMPOZYTÓW

Prof. dr hab. inż. Elżbieta PAMUŁA
Prodziekan ds. Nauki WIMiC

Kraków, 12 listopada 2023

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Elżbiety Pietrzykowskiej
pt. *“Wytwarzanie bioresorbowalnych kompozytów
z nanohydroksyapatytu do zastosowania w ortopedii”*
zrealizowanej pod kierunkiem
Promotora Prof. dr. hab. Witolda Łojkowskiego

Recenzja została opracowana na podstawie uchwały
Rady Naukowej Dyscypliny Inżynieria Materiałowa
na Politechnice Warszawskiej i zlecenia Zastępcy Przewodniczącej
Rady Naukowej Dyscypliny Inżynieria Materiałowa
Prof. dr hab. inż. Anny Boczkowskiej
z dnia 19 września 2023

Pomimo intensywnie prowadzonych prac nad nowymi biomateriałami przeznaczonymi do leczenia i zastępowania ubytków tkanki kostnej, na rynku wciąż brakuje wyrobów medycznych, które z jednej strony charakteryzowałyby się parametrami mechanicznymi, dopasowanymi dla tkanki kostnej, a z drugiej strony mogłyby w kontrolowany sposób ulegać degradacji oraz stymulować jej regenerację.

Pani mgr inż. Elżbieta Pietrzykowska w swojej pracy doktorskiej podjęła się opracowania nowych kompozytów z polilaktydu i nanocząsek hydroksyapatytu, które cechowałyby się znacznie lepszą wytrzymałością i sztywnością niż dotychczas stosowane i opisywane



WIMiC

Akademia Górniczo-Hutnicza | Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki
Katedra Biomateriałów i Kompozytów

al. A. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków, tel. +48 12 617 44 48, fax. +48 12 617 33 71
e-mail: epamula@agh.edu.pl, www.ceramika.agh.edu.pl
Regon: 000001577, NIP: 675 000 19 23

w literaturze. Doktorantka założyła w swojej pracy, że poprzez dobór składu i wzajemnego stosunku obu komponentów oraz opracowanie odpowiedniej metody otrzymywania będzie możliwe otrzymanie biomateriałów, których parametry mechaniczne będą zbliżone do naturalnej tkanki kostnej i znajdą zastosowanie w ortopedii. Uważam więc, że wybór tematyki rozprawy doktorskiej jest trafny, aktualny i właściwie uzasadniony.

Praca doktorska pani mgr inż. Elżbiety Pietrzykowskiej wydana w postaci książkowej przez Politechnikę Warszawską to cykl jednotematyczny czterech publikacji, przy czym trzy z nich zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach anglojęzycznych (*Materials Letters, Materials, Nanomaterials*), a czwarty artykuł został opublikowany w monografii *Innowacje techniczne i technologiczne w naukach inżynierskich* (wydawnictwo Tygiel, Lublin, 2023 r.). Oprócz tego autorka odnosi się do materiałów jeszcze nieopublikowanych. Czasopisma anglojęzyczne, w których wydano artykuły, są umieszczone na liście *Journal Citation Report* a ich współczynnik oddziaływania IF wynosi odpowiednio: 3,5, 3,8 i 5,4. Artykuły zostały opublikowane w latach 2019-2022; we wszystkich artykułach doktorantka jest pierwszą autorką i autorką korespondencyjną. Zgodnie z oświadczeniami wszystkich współautorów, udział doktorantki w powstaniu powyższych prac był dominujący. Tematem przewodnim tych prac są badania nad opracowaniem metody otrzymywania kompozytów z polilaktydu – bioresorbowalnego polimeru i nanocząstek hydroksyapatytowych, które charakteryzowałyby się dużym udziałem objętościowym fazy ceramicznej i dzięki temu odpowiednio wysokimi parametrami mechanicznymi.

Tytuł dysertacji doktorskiej *“Wytwarzanie bioresorbowalnych kompozytów z nanohydroksyapatytu do zastosowania w ortopedii”* został właściwie sformułowany.

Oprócz załączonych artykułów, streszczenia w języku polskimi i angielskim, oświadczeń wszystkich współautorów, dysertacja

zawiera przegląd literatury (20 str.), tezę pracy (2 str.) i komentarze do uzyskanych wyników (10 str.), stanowiące niejako podsumowanie badań opisanych w załączonych artykułach. Ostatnie rozdziały to: *Podsumowanie i wnioski* i *Perspektywy*. W pracy zacytowano 65 pozycji literaturowych.

W przeglądzie literatury doktorantka pokrótce przedstawiła budowę, strukturę i właściwości tkanki kostnej, kładąc szczególny nacisk na jej parametry mechaniczne. Następnie opisała budowę, właściwości i sposób otrzymywania hydroksyapatytu, polimerów resorbowalnych a także kompozytów wytwarzanych z obu tych komponentów.

W rozdziale tym zawarte zostały więc informacje, wprowadzające w tematykę doktoratu. Wprowadzenie zostało właściwie zredagowane, chociaż autorka nie ustrzegła się w nim pewnych błędów nomenklaturowych i niefortunnych sformułowań, które podaję z obowiązku recenzentki: na str. 17 zamiast terminu „fosforan triwapniowy” albo „ortofosforan(V) wapnia” widnieje tam termin „trójfosforan wapnia”, na str. 19 zostało podane, że „materiały w zależności of wielkości ziarna różnią się ... m.in. ... wielkością ziarna”, na str. 24 podano, że „polilaktyd wytwarzany jest z zasobów odnawialnych, takich jak dwutlenek węgla, pszenica, kukurydza i ryż” – czy odnośnie dwutlenku węgla nie jest to jakiś skrót myślowy? Trudno też mi zgodzić się ze stwierdzeniem, że „polilaktyd ma dwa izomery, które mogą wytwarzać cztery różne materiały”, bo to kwas mlekowy wykazuje chiralność i ma dwa enancjomery L i D, stąd z kwasu mlekowego można wywarzać poli(kwasy mlekowe): poli(kwas L-mlekowy), poli(kwas D-mlekowy), lub poli(kwas D,L-mlekowy), oraz odpowiednie laktydy a także polilaktydy. Bardzo proszę – już w czasie publicznej obrony – o wypowiedź czy można zamiennie stosować pojęcia poli(kwas mlekowy) i polilaktyd? Autorka używa też terminu „ekranowanie kości” zamiast „ekranowania naprężeń” w tkance kostnej przez implant o znacznie większym module Younga, co przyczynia się do przebudowy tkanki kostnej w okolicy takiego implantu.

Następnie doktorantka przedstawiła tezę rozprawy doktorskiej, cele szczegółowe i zakres pracy, które zostały zaprezentowane jasno i do których nie mam zastrzeżeń.

W publikacji 1 (*Materials Letters*, 2019, 625) doktorantka opisała sposób otrzymywania kompozytu nanohydroksyapatyt-polilaktyd, która polega na rozdrabnianiu i homogenizacji obu składników w młynku kriogenicznym a następnie formowaniu kształtek za pomocą prasowania izostatycznego pod ciśnieniem 65 MPa w temperaturze 165°C przez 15 min. Wyjściowe nanocząstki hydroksyapatytu poddano wygrzewaniu w różnych temperaturach w celu usunięcia zaadsorbowanej i związanej wody, której – jak się okazało – obecność przyspiesza degradację hydrolityczną kompozytów o osnowie polilaktydowej. Badania wykazały, że wygrzewanie w 600°C powoduje wzrost wielkości cząstek hydroksyapatytu z 8 nm do 28 nm i spadek rozwinięcia powierzchni z 258 m²/g do 72 m²/g. Kompozyty z polilaktydu zawierające 50% obj. z tak przygotowanych nanocząstek wykazywały wzrost wytrzymałości na ściskanie aż do 110 MPa w porównaniu z kompozytami otrzymanymi z udziałem nanocząstek wygrzewanych w 100°C. Świadczy to o tym, że obecność wody jest bardzo destrukcyjna jeśli chodzi o więź pomiędzy nanocząstkami a osnową polilaktydową i w konsekwencji wpływa na wytrzymałość kompozytu.

W publikacji 2 (*Materials* 2022, 15, 184) opisano badania nad otrzymywaniem kompozytów o osnowie polilaktydowej o różnej zawartości nanocząstek hydroksyapatytu: 25%, 50% i 75%, które uprzednio – podobnie jak w pierwszej publikacji – wygrzewane były w 600°C. Badania wykazały, że właściwości mechaniczne wyznaczone w próbie trójpunktowego zginania i w próbie ściskania zależą od ilości wprowadzonych nanocząstek. Czy doktorantka mogłaby skomentować, dlaczego jej zdaniem większy udział objętościowy nanocząstek nie poprawia parametrów mechanicznych, a tylko dodatek 25% obj. istotnie poprawia wytrzymałość na ściskanie? Czy w swoich dotychczasowych pracach doktorantka próbowała

otrzymywać kompozyty o zawartości nanocząstek mniejszej niż 25% obj.? Może miałyby one korzystniejsze właściwości mechaniczne?

W publikacji 3 (*Nanomaterials 2020, 10, 1060*) opisano bardzo ciekawe podejście do wytwarzania nanokompozytów, mianowicie wykazano, że korzystne jest najpierw wytworzenie granulatu z nanocząstek hydroksyapatytu metodą rozpyłową, następnie ich infiltracja ciśnieniowa za pomocą rozpuszczonego polilaktydu, rozdrabnianie w młynku kriogenicznym i na końcu poddanie dwuetapowemu prasowaniu izostatycznemu najpierw w temperaturze otoczenia pod ciśnieniem 500 MPa a następnie w temperaturze 165°C pod ciśnieniem 75 MPa. Uzyskane w taki sposób kompozyty zawierające 80% wag. hydroksyapatytu miały wytrzymałość na ściskanie 370 MPa i wytrzymałość na zginanie 23 MPa. Cechowała je też bardzo jednorodna dystrybucja nanocząstek oraz bardzo dobre zagęszczenie, bo porowatość wyniosła tylko 1%.

W publikacji 4 (rozdział w monografii) badano stabilność czterech rodzajów kompozytów o wysokim udziale wagowym cząstek w zakresie od 50% do 90% w środowisku wodnym (płyn PBS). Stwierdzono, że kompozyty uzyskane z infiltrowanego granulatu, charakteryzujące się dobrą dyspersją nanocząstek ulegają degradacji już po pierwszym dniu inkubacji w PBS; podobnie dzieje się w przypadku kompozytów otrzymywanych z udziałem referencyjnych nanocząstek hydroksyapatytu. Kompozyty otrzymywane tak jak opisano w publikacji 1 (a więc metodą kriomielenia i prasowania na gorąco) były bardziej stabilne i mniej podatne na hydrodegradację. Doktorantka przypisuje powyższe zjawisko homogenicznemu rozkładowi nanocząstek w matrycy i próbuje korelować uzyskane wyniki ze zmianami pH i przewodności PBS oraz nasiąkliwości próbek. Niestety zabrakło przedstawienia pełnej charakterystyki badanych materiałów (Tabela) a rysunki 3 i 4 w tym rozdziale są bardzo mało czytelne (za małe czcionki, brak analizy statystycznej), stąd trudno uznać je za potwierdzenie wywodów doktorantki. Studiując pracę doktorską nasunęły mi się pytania do dyskusji: 1) Czy doktorantka przeprowadziła, a może planuje przeprowadzić w przyszłości badania

masy cząsteczkowej polilaktydu przed przetwarzaniem i na każdym z etapów przetwarzania go w kompozyty? 2) Czy doktorantka spodziewałaby się spadku masy cząsteczkowej polilaktydu i czy warunki przetwarzania mogłyby wpłynąć na wytrzymałość kompozytu i jego podatność na degradację? 3) Może to właśnie degradacja termiczna polimeru powoduje istotny spadek masy cząsteczkowej a co za tym idzie przyspiesza degradację? 4) W jakich warunkach przechowywano próbki kompozytów po wytworzeniu i w jakim czasie od wytworzenia były one poddawane badaniom? 5) Czy doktorantka mogłaby nieco więcej wypowiedzieć się na temat wyników badań cytotoksyczności (str. 45)?

W dalszej części rozprawy doktorskiej, autorka przedstawiła raport z modyfikacji powierzchniowej nanocząstek hydroksyapatytu w celu poprawy ich adhezji do matrycy polilaktydowej. Badania wykazały, że użycie aminopropylu trietoksylanu (APTES) okazało się najskuteczniejsze i poprawiło stabilność hydrolityczną uzyskanego kompozytu. W doktoracie zaprezentowano też opis metody prasowania izostatycznego w podwyższonej temperaturze, co podkreśla osiągnięcia konstruktorskie doktorantki.

Stwierdzam, że dysertacja doktorska pani mgr inż. Elżbiety Pietrzykowskiej pt. *“Wytwarzanie bioresorbowalnych kompozytów z nanohydroksyapatytu do zastosowania w ortopedii”* dobrze wpisuje się w dyscyplinę inżynieria materiałowa, gdyż dotyczy opracowania metody otrzymywania degradowalnych materiałów kompozytowych przeznaczonych dla medycyny oraz poszukiwania zależności pomiędzy ich budową, właściwościami i sposobem otrzymywania. Spełnia też wymagania stawiane rozprawom doktorskim w myśl Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 z późn. zm.), a także przepisami Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. – Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. poz. 1669, z późn. zm.). Na wymienione

pewne niedociągnięcia głównie natury edytorskiej, zwróciłam uwagę z racji pełnienia funkcji recenzentki, aby doktorantka nie powielala ich w przyszłości w kolejnych swoich pracach. Uwagi te nie umniejszają mojej pozytywnej oceny recenzowanej pracy. Pozostałe uwagi i pytania są zaproszeniem do dyskusji naukowej w trakcie publicznej obrony.

W związku z powyższym wnoszę o przyjęcie rozprawy doktorskiej oraz dopuszczenie pani mgr inż. Elżbiety Pietrzykowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.