

Dr hab. Rafał Jurczakowski, prof. UW

Warszawa, dn. 10.02.2023 r.

Uniwersytet Warszawski

Centrum Nauk Biologiczno-Chemicznych

Pracownia Elektroanalizy i Elektrokatalizy Chemicznej

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Patrycji Osak

pt.: *Hybrydowe powłoki fosforanowo-polimerowe na implantach tytanowych do zastosowań w stomatologii*

Recenzowana praca doktorska została wykonana na Wydziale Nauk Ścisłych i Technicznych Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach, w Instytucie Inżynierii Materiałowej, pod kierunkiem dr hab. Bożeny Łosiewicz, prof. UŚ oraz dr Joanny Maszybrockiej, która pełniła rolę promotora pomocniczego. Zespół, w którym Doktorantka prowadziła swoje badania naukowe, kierowany przez Panią dr hab. Bożenę Łosiewicz, prof. UŚ, to rozpoznawalna i ceniona w świecie naukowym grupa badawcza zajmująca się zagadnieniami z zakresu elektrochemii i inżynierii materiałowej, głównie związanymi z korozją, zarówno wodorową i anodową metali. W ostatnich latach zespół ten rozwija swoje zainteresowania w niezwykle ważnym kierunku dotyczącym prac aplikacyjnych i rozwojem technologii z wykorzystaniem nowych materiałów dla celów medycznych. Doświadczenie zespołu badawczego oraz niewątpliwe zaangażowanie Doktorantki przełożyło się na uzyskanie interesujących wyników o znaczeniu zarówno naukowym jak i aplikacyjnym.

Przedstawiona do oceny praca napisana została na 224 stronach w układzie klasycznym, obejmującym część literaturową, cel i tezę pracy, opis stosowanych technik doświadczalnych oraz prezentację i dyskusję wyników. Tytuł został poprawnie sformułowany w odniesieniu do treści pracy. We wstępie Doktorantka nakreśliła kontekst i motywację podjęcia tematyki badawczej. Praca napisana jest bardzo starannie, na podkreślenie zasługuje wzorowa stylistyka, która ma ogromny wpływ na klarowność i percepcję tekstu. Rysunki i schematy przedstawione w pracy należycie ilustrują poruszane zagadnienia, a ich bardzo staranne wykonanie nadaje dodatkowo walor estetyczny. W efekcie pracę bardzo dobrze się czyta, jednak z pewnym zastrzeżeniem dotyczącym stosowania nadmiernej ilości akronimów, co w zamyśle zapewne

miało ułatwić czytanie, w efekcie jednak prowadzi do pewnego utrudnienia, gdyż nie wszystkie stosowane skróty są dla czytelnika oczywiste. Co prawda były one odpowiednio zdefiniowane w tekście, ale w pracy wyraźnie brakowało wyodrębnionego spisu skrótowców.

W części literaturowej Doktorantka bardzo obszernie przedstawiła charakterystykę implantów stomatologicznych zwracając szczególną uwagę na morfologię powierzchni implantów stomatologicznych oraz mechanizm procesu osteointegracji. Następnie mgr inż. Patrycja Osak opisała zastosowanie powłok biomimetycznych o składzie zbliżonym do składu tkanki kostnej. Szczegółowo przedstawiła również opis składu części nieorganicznej tkanki kostnej, tj. fosforanów wapnia o różnym stosunku wapnia do fosforu. Istotnym aspektem poruszonym w tym rozdziale jest przegląd metod osadzania powłok z fosforanu wapnia. Następnie Doktorantka opisała strukturę kolagenu oraz wybranych polimerów biodegradowalnych, które również znajdują szerokie zastosowanie w medycynie. Doktorantka w sposób prawidłowy zwróciła uwagę na unikatowe środowisko biochemiczne jamy ustnej.

Na podstawie analizy literatury oraz badań wstępnych Doktorantka postawiła tezę dotyczącą zwiększenia odporności korozyjnej oraz poprawy biokompatybilności implantów dentystycznych poprzez wytworzenie na ich powierzchni multifunkcyjnych powłok ceramiczno-polimerowych, które ponadto mogłyby spełniać rolę uniwersalnego nośnika substancji leczniczych. Celem pracy było opracowanie efektywnego sposobu wytwarzania tego typu warstw oraz wykazanie ich skuteczności w potencjalnych zastosowaniach stomatologicznych. Po jasno sprecyzowanym celu pracy następuje opis badań własnych, w pracy jednak nie została wyraźnie wyodrębniona część eksperymentalna. Uważam, że niezbyt trafnie dobrany został tytuł kolejnego, czwartego rozdziału „Materiał badań”. W rozdziale tym bowiem Doktorantka opisuje zastosowane metody mechanicznej i chemicznej modyfikacji powierzchni tytanu, co stanowi istotną część opisu prowadzonych badań własnych. Rozdział ten wpisuje się zatem raczej w treść rozdział 6 dotyczącego dyskusji i uzyskanych wyników badań. W rozdziale piątym Doktorantka opisuje metodykę badań zwracając szczególną uwagę na sposób realizacji pomiaru, co jest oczywiście bardzo istotne ze względu na wynikające z niego techniczne ograniczenia. Jednak opisy te w wielu miejscach są nadto szczegółowe, miejscami brakowało z kolei opisu fizykochemicznych podstaw stosowanych technik i wynikających z nich ograniczeń fizykochemicznych stosowanych metod.

W rozdziale 6 mgr inż. Patrycja Osak kontynuuje opis wyników badań własnych oraz przedstawia ich dyskusję. Interdyscyplinarny charakter badań niesie ze sobą ogrom pracy eksperymentalnej, na szczególną uwagę zasługuje wykorzystanie szerokiego spektrum metod badawczych, często pomijanych w przypadku bardziej rutynowych badań, a stanowiących niezwykle cenne ich uzupełnienie. Należy bardzo wysoko ocenić zestawienie badań powierzchni implantów tytanowych zarówno pod względem geometrycznym (badania chropowatości), jak i strukturalnym – badania naprężeń szczątkowych powierzchni tytanu po procesie piaskowania i sterylizacji z przedstawionymi w dalszej części badaniami elektrochemicznymi korozji ogólnej i wżerowej tytanu w symulowanym środowisku jamy ustnej, tj. roztworze sztucznej śliny. Moim zdaniem, pewnym technicznym mankamentem tej części pracy są również niezbyt precyzyjnie dobrane tytuły poszczególnych podrozdziałów, które najprawdopodobniej nie zostały do końca przemyślane. W tytułach tych Doktorantka sugeruje bowiem zawężenie prowadzonych prac jedynie do samej charakterystyki, a więc opisu cech badanych materiałów, podczas gdy treść rozdziałów ujawnia wnikliwą analizę, odpowiednie umotywowanie prowadzonych badań oraz, co najważniejsze, wyciąganie odpowiednich wniosków na podstawie uzyskanych wyników.

Do najważniejszych osiągnięć naukowych oraz rozwiązań o charakterze nowatorskim, które w mojej ocenie mają istotne znaczenie dla rozwoju realizowanej tematyki badawczej należy zaliczyć:

1. Zastosowanie metody elektrochemicznej spektroskopii impedancyjnej do badań struktury pasywnej warstwy tlenkowej oraz ilościowej charakterystyki procesu absorpcji wody w submikrowłóknistych powłokach ceramiczno-polimerowych na podłożu tytanowym w roztworze sztucznej śliny.
2. Wytworzenie powłok amorficznego fosforanu wapnia z wykorzystaniem metody osadzania wspomaganego elektrochemicznie oraz opracowanie w tym celu kąpieli galwanicznej o nowatorskim składzie.
3. Opracowanie sposobu otrzymywania submikrowłóknistych powłok biopolimerowych o kontrolowanej strukturze zarówno pod względem porowatości, jak i ukierunkowania przy wyeliminowaniu problemu termicznej denaturacji kolagenu.
4. Badania zużycia implantów dentystycznych w badaniach biotribologicznych w środowisku sztucznej śliny oraz wykazanie mechanizmu zużycia biotribologicznego materiału implantów stomatologicznych.

5. Badania kinetyki uwalniania leku z nowo opracowanych hybrydowych warstw ceramiczno-polimerowych i wykazanie skuteczności miejscowego uwalniania leku *in vitro*.
6. Wykazanie braku cytotoksyczności poprzez przeprowadzenie ilościowej charakterystyki właściwości cytotoksycznych *in vitro* próbek tytanu oraz implantów tytanowych pokrytych warstwami ceramiczno-polimerowymi.

Podsumowując osiągnięcia mgr inż. Patrycji Osak bardzo wysoko oceniam holistyczne podejście do podjętego problemu naukowego, przekładające się na interdyscyplinarny charakter prowadzonych badań. Należy również podkreślić, że opracowane rozwiązania pozwalają na otrzymywanie hybrydowych powłok ceramiczno-polimerowych na implantach tytanowych do potencjalnych zastosowań w stomatologii metodami korzystnymi ze względów praktycznych i ekonomicznych oraz wpisującymi się w idee tzw. zielonej chemii (ang. *green chemistry, sustainable chemistry*), na które powołuje się Doktorantka. W pracy wykazano również skuteczność opracowanych rozwiązań, w szczególności poprawę odporności korozyjnej w pomiarach elektrochemicznych oraz skuteczność miejscowego transport leku metodą *in vitro*.

Uwagi i komentarze do pracy

Ze względu na aplikacyjny charakter pracy, doceniam dbałość o prostotę stosowanych rozwiązań i procedur. Jedyne w przypadku procesu elektroprzędzenia, zastosowano drogi i bardzo toksyczny rozpuszczalnik 1,1,1,3,3,3-heksafluoro-2-propanol, z pracy nie wynika jasno czy Doktorantka podjęła próbę zastąpienia go innym, tańszym i mniej toksycznym rozpuszczalnikiem.

W kilku miejscach Doktorantka posługuje się jedynie wzorami sumarycznymi stosowanych substancji, co może być mylące, np. wzór $C_6H_8O_7$ może oznaczać różne związki, z których najpopularniejsze to kwas cytrynowy i kwas izocytrynowy, z kolei $C_3H_6O_3$ jest wzorem sumarycznym przynajmniej pięciu związków organicznych znacznie różniących się pod względem chemicznym.

Pomijając fakt użytego skrótu myślowego w stwierdzeniu „obwód przy wysokich częstotliwościach odpowiadał zewnętrznej warstwie $CoI+PCL$, a obwód przy niskich częstotliwościach przypisany był wewnętrznej warstwie ACP osadzonej na powierzchni

elektrody Ti” (str. 198) dyskusyjne może być przypisanie części obwodu zastępczego warstwie nieprzewodzącej jaką stanowi warstwa polimeru. Pojawienie się drugiej stałej czasowej można wytłumaczyć niejednorodnym pokryciem przez warstwę polimerową powierzchni elektrod, co odzwierciedlałoby strukturę uzyskanych powłok.

W tabeli 1 podano masę atomową bez jednostki, w opisie na stronie 18 nie jest jasne o jakie jony chodzi – w tekście wymieniono pierwiastki. W tabeli 2 powinny być również wymienione odpowiednie jony. Tab. 10 - Moduł sprężystości 114 Pa, powinno być 114 GPa. Nie jest jasne co Autorka miała na myśli pisząc: „Tytan należy do pierwiastków witalnych.” „Chlor odpowiada za normalizację równowagi kwasowo-zasadowej”(str. 40); „obniżeniem pH w kierunku kwasowym” (str. 66); użycie litery „J” jako symbolu pierwiastka (str. 41); wzór $(\text{NH}_4)\text{HPO}_4$ (str. 72); skrótowiec „Col” nie został w ogóle zdefiniowany; „Powłoki HAp na implantach medycznych cieszą się coraz większą popularnością”; „Wartość EOC zmieniała się gwałtownie w ciągu pierwszych 1500 s” (str. 107); „Kinetyka szybkości korozji” (str. 163). Na stronie 182 brak prawidłowego odwołania do tabeli 29, z kolei w tabeli 30 nie wyjaśniono co oznaczają wartości większe od 100%.

W pracy Doktorantka prawidłowo stosuje odstęp pomiędzy wartością i jednostką, od tej reguły są jednak wyjątki, nie wszystkie z nich były przestrzegane w pracy, np. „°C”. Greckie litery, wyrazy obce, np. angielskie i łacińskie powinny być zapisane kursywą. Wielkości fizyczne kursywą, a indeksy czcionką prostą.

Zasadniczo literatura dobrana została starannie, choć pod względem edytorskim wykazuje pewne niedociągnięcia. W niektórych pozycjach literaturowych brak należytej dbałości o właściwe formatowanie (Ref. [106, 189]), lub podanie kompletnych danych: np. Ref. [137] – brak roku, Ref. [153] – brak roku oraz wydawcy, [122,170] – brak tytułu czasopisma, roku, numeru czasopisma i numerów stron, na których znajduje się artykuł.

Podsumowanie

W ramach realizacji swojej pracy Doktorantka opracowała oryginalną metodę kompleksowej modyfikacji powierzchni implantów stomatologicznych obejmujących zaprojektowanie i wykonanie hybrydowych i wielofunkcyjnych powłok ceramiczno-polimerowych. Do najważniejszych zalet opracowanego rozwiązania należy potencjalna poprawa procesu osteointegracji oraz profilaktyka *in situ* chroniąca przed stanami zapalnymi

poprzez tzw. inteligentny transport leku. Podjęte prace miały na celu znaczne zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań i nieuleczalnych chorób okołointplantacyjnych. Choroby te najczęściej wywoływane są bowiem przez bakterie procesów zapalnych rozwijające się w tkankach wokół implantów dentystycznych i powodujących utratę podtrzymującej kości (*peri-implantis*). Podjęte badania o charakterze interdyscyplinarnym, z pogranicza chemii, inżynierii materiałowej, a także nauk medycznych są nie tylko bardzo oryginalne ale również bardzo istotne z naukowego i praktycznego punktu widzenia, dają one istotny wkład w rozwój współczesnej inżynierii materiałowej. Na uwagę zasługuje duży potencjał aplikacyjny prowadzonych prac, Doktorantka jest współautorem dwóch patentów oraz jednego zgłoszenia patentowego o zasięgu krajowym.

Przedstawione uwagi krytyczne, mające w dużej mierze charakter drobnych uchybień, nie umniejszają wysokiej oceny pracy. Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia wszystkie wymagania odpowiednich przepisów prawnych i zwyczajowych stawianych pracom doktorskim i wnioskuję o dopuszczenie mgr inż. Patrycji Osak do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie proszę o wyróżnienie rozprawy doktorskiej, co uzasadniam wysokim poziomem merytorycznym prezentowanych wyników i ich interdyscyplinarnym charakterem oraz potencjałem aplikacyjnym uzyskanych wyników.

