

Prof. dr hab. inż. Jerzy Smolik
Łukasiewicz – Instytut Technologii Eksploatacji
26-600 Radom, Pułaskiego 6/10

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Karoliny GOLDSZTAJN
pt. „Ocena własności fizycznych i chemicznych biodegradowalnych powłok
polimerowych zawierających hydroksyapatyt i substancję aktywną”**

Recenzja dotyczy rozprawy doktorskiej mgr inż. Karoliny GOLDSZTAJN pt. „*Ocena własności fizycznych i chemicznych biodegradowalnych powłok polimerowych zawierających hydroksyapatyt i substancję aktywną*”. Rozprawa została przygotowana pod opieką promotorską dra hab. inż. Janusza Szewczenko, prof. PŚ oraz przy współpracy z dr inż. Wojciechem Kajzerem jako promotorem pomocniczym.

Podstawą formalną wykonania recenzji było pismo Przewodniczącego Rady Dyscypliny Inżynieria Biomedyczna Politechniki Śląskiej, prof. dr hab. inż. Roberta Michnika, z dnia 24.10.2024 roku.

1. Ogólna charakterystyka rozprawy

Recenzowana rozprawa doktorska w całości zagadnień koncentruje się na problematyce inżynierii biomedycznej. Praca doktorska mgr inż. Karoliny GOLDSZTAJN stanowi analizę możliwości poprawy biokompatybilności oraz właściwości przeciwzapalnych i przeciwalergicznych implantów medycznych ze stopu tytanu Ti6Al7Nb. W tym celu Doktorantka przeprowadziła zaplanowany eksperyment badawczy, w którym porównała właściwości stopu tytanu Ti6Al7Nb oraz stopu tytanu Ti6Al7Nb pokrytego wybranymi powłokami ochronnymi, w tym: powłoką polimerową poli[laktyd-ko-glikolid] (PLGA) oraz powłoką poli[laktyd-ko-glikolid] z dodatkiem hydroksyapatytu i deksametazonu (PLGA+HAp+DEX).

Autorka rozprawy przeprowadziła bardzo szeroką analizę literaturową dotyczącą złamań kości, metod ich leczenia oraz problematyki dotyczącej gojenia tkanki kostnej. Przedstawiła opis stanu wiedzy w zakresie metod modyfikacji właściwości warstwy wierzchniej stopów tytanu, w tym nakładania powłok polimerowych, ze szczególnym uwzględnieniem powłoki poli[laktyd-ko-glikolid]-u (PLGA), który umożliwia większą od innych polimerów kontrolę szybkości jej degradacji.

Na podstawie dokonanej analizy literaturowej Doktorantka opracowała ramowy program badań, zawierający metodykę poszczególnych prac analitycznych, który zapewnił realizację postawionego celu badań oraz umożliwił weryfikację postawionej tezy. Doktorantka potwierdziła także umiejętność analizowania uzyskanych wyników i na tej podstawie przeprowadziła proces wnioskowania.

W ocenie Recenzenta, rozprawa doktorska mgr inż. Karoliny GOLDSZTAJN stanowi spójne opracowanie naukowe, obejmujące wskazanie problemu naukowego,

dobór metodyki badawczej, wykonanie zaplanowanych badań eksperymentalnych oraz prezentację uzyskanych wyników, ich omówienie i wnioskowanie.

2. Ocena metodyczna rozprawy

Struktura rozprawy

Recenzowana rozprawa doktorska zawiera 96 stron, łącznie ze streszczeniem w języku polskim oraz języku angielskim, spisem treści i wykazem literatury, który obejmuje 152 pozycje. Treść rozprawy została podzielona na 2 główne części, tj.: *I Przegląd literatury* oraz *II Badania własne*, z licznymi podrozdziałami w każdej z nich. Część pracy zatytułowana „Badania własne” zawiera 7 rozdziałów w następującej kolejności:

1. Cel i teza pracy
2. Materiał do badań
3. Metodyka badań
4. Wyniki badań
5. Omówienie wyników
6. Wnioski
7. Bibliografia

Tytuły obu głównych części pracy doktorskiej oraz wszystkich rozdziałów i podrozdziałów w pełni odpowiadają ich merytorycznej zawartości. Kolejność poszczególnych rozdziałów stanowi spójne opracowanie naukowe, począwszy od zidentyfikowania problemu naukowego w ściśle określonym obszarze badawczym, poprzez dobór metodyki badawczej i wykonanie zaplanowanych badań eksperymentalnych, aż po prezentację uzyskanych wyników, ich dyskusję i wnioskowanie.

Terminologia

Rozprawa jest napisana poprawnym językiem z użyciem poprawnej terminologii i wydana została na dobrym poziomie edytorskim. Wysoko oceniam terminologię dotyczącą problematyki inżynierii biomedycznej oraz inżynierii powierzchni, zarówno w zakresie charakteryzacji badanych powłok, jak również w zakresie stosowanych metod analitycznych. Świadczy to o bardzo dobrym rozeznaniu Doktorantki w obszarze objętym rozprawą, tj. złamań układu kostnego oraz problematyki wykorzystania implantów do ich leczenia, a także w zakresie możliwości wykorzystania w tym zakresie innowacyjnych rozwiązań inżynierii biomedycznej z uwzględnieniem zagadnień inżynierii powierzchni.

Styl i ortografia

Styl i ortografię recenzowanej rozprawy należy uznać za bardzo dobre. Pomimo dużej ilości wyników badań, konieczności porównywania wyników dla różnych materiałów powłok, konieczności oceny wyników badań różnych właściwości fizycznych i chemicznych, pracę należy uznać za przejrzystą i zrozumiałą.

Literatura

Spis literatury obejmuje 152 pozycje krajowe i międzynarodowe, związane z poszczególnymi zagadnieniami omawianymi w rozprawie. Spis literatury przygotowany został poprawnie, w układzie chronologicznym przywoływania poszczególnych pozycji w tekście. W ocenie Recenzenta dobór pozycji literaturowych jest właściwy, wystarczający i w pełni zgodny z aktualnym stanem wiedzy w obszarze recenzowanej rozprawy doktorskiej.

Ilustracje i tabele

Wszystkie ilustracje i tabele zamieszczone w rozprawie zostały przygotowane starannie i należy je uznać za potrzebne oraz ułatwiające interpretację pracy. W każdym przypadku wykorzystywania informacji literaturowych podpisy pod ilustracjami zawierają odnośnik wskazujący pozycję literaturową w spisie literatury, stanowiącą informację źródłową, co pozwala czytającemu rozszerzyć informacje, jak również wskazuje na dużą poprawność Autorki w korzystaniu z literatury. Rysunki zamieszczone w pracy są czytelne i dobrze opisane.

Zdaniem Recenzenta podkreślić należy dobry poziom edytorski rozprawy, w tym: jakość druku, przejrzystość tabel, spójność i powtarzalność marginesów, tabulacji, wykorzystywania nawiasów, itp., co czyni pracę bardzo przejrzystą dla czytającego. W ocenie Recenzenta świadczy to o odpowiedzialności Doktorantki za formę i jakość prezentowania wyników badań naukowych, co jest ważne w przyszłym rozwoju naukowym.

3. Ocena merytoryczna rozprawy

Jak stwierdzono, rozprawa stanowi spójne opracowanie naukowe, obejmujące wskazanie problemu naukowego, dobór metodyki badawczej, wykonanie zaplanowanych badań eksperymentalnych oraz prezentację uzyskanych wyników, ich dyskusję i wnioskowanie.

Część 1 przygotowanej rozprawy stanowi **Przegląd literatury** w zakresie złamań kości, problemów w ich leczeniu, roli implantów w leczeniu tego typu schorzeń, a także możliwości wykorzystania w tym zakresie nowoczesnych rozwiązań inżynierii powierzchni. Ta część pracy obejmuje rozdziały 1 – 7 oraz rozdział bez numeru pt. *Podsumowanie przeglądu literatury*.

W tej części rozprawy Doktorantka w sposób bardzo przejrzysty formułuje problem badawczy, którym jest potrzeba zwiększenia biogodności implantów ze stopów tytanu wykorzystywanych w leczeniu złamań kostnych. Autorka wskazuje przy tym na niepożądany wpływ jonów pierwiastków stopowych najczęściej wykorzystywanych w stopach tytanu, tj.: Al, Nb, na reakcje okołowszczepowe i alergiczne. Często są one powodem wydłużenia okresu leczenia, a nawet konieczności usunięcia implantu. Autorka charakteryzuje również możliwości inżynierii powierzchni, w tym metody i materiały powłok, które stwarzają możliwości rozwiązania postawionego problemu naukowego.

Tak skonstruowany opis stanu wiedzy oparty jest na bogatym przeglądzie literatury i stanowi bardzo dobre wprowadzenie w zagadnienia objęte rozprawą, wskazując jednocześnie bazę problemów umożliwiających sformułowanie tezy i celu pracy.

Część 2 rozprawy stanowią **Badania własne**. Na samym początku Autorka formułuje cel i tezę pracy doktorskiej. Doktorantka wskazuje, że: *„Celem pracy jest ocena właściwości fizycznych i chemicznych biodegradowalnych powłok polimerowych, zawierających hydroksyapatyt oraz substancję aktywną, naniesionych na powierzchnie stopu Ti6Al7Nb wykorzystywanego na implanty do osteosyntezy”*.

Następnie stawia tezę pracy doktorskiej, w której stwierdza, że: *„Poprawa biokompatybilności implantów ze stopu Ti6Al7Nb oraz wspomaganie procesu regeneracji tkanki kostnej jest możliwe przez zastosowanie biodegradowalnych powłok polimerowych zawierających hydroksyapatyt i substancję aktywną”*

W celu weryfikacji postawionej tezy Doktorantka w pierwszej kolejności dokonała wyboru materiałów do badań, w tym:

- powszechnie stosowanego w ortopedii i traumatologii stopu tytanu Ti6Al7Nb – jako materiału bazowego implantu;
- powłoki poli(laktyd-ko-glikolidu)-u PLGA – jako powłoki polimerowej;
- hydroksyapatytu (HAp) – jako substancji wspomagającej wzrost tkanki kostnej;
- deksametazonu DEX – jako substancji przeciwzapalnej i przeciwalergicznej;

a następnie określiła budowę powłoki, warunki procesowe jej wytwarzania oraz dokonała wyboru właściwości fizycznych i chemicznych, które będą badane od kątem weryfikacji postawionej tezy. Określiła również metodykę tych badań wraz ze wskazaniem metod badawczych (rozdział 3: *Metodyka badań*).

Propozycję rozwiązania materialowego powłoki biodegradowalnej, która wspomagałaby wzrost tkanki kostnej (obecność HAp, który posiada właściwości osteokondukcyjne) i jednocześnie działała przeciwzapalnie i przeciwalergicznie (deksametazon-DEX), należy uznać za bardzo nowatorski oraz bardzo rozwojowy problem badawczy, o ogromnym znaczeniu społecznym.

Jako autorskie rozwiązanie materiału powłoki o złożonym działaniu wspomagającym proces leczenia Doktorantka wybrała powłokę wielowarstwową złożoną z 3 warstw składowych: 1-(PLGA+HAp)+2-PLGA+3-(PLGA+DEX).

Wyniki zrealizowanych badań właściwości fizycznych i chemicznych Doktorantka przedstawiła w rozdziale 4: *Wyniki badań*, opisując kolejno uzyskane wyniki, zgodnie z przyjętą metodyką badań.

Następnie Doktorantka przeprowadziła obszerną analizę uzyskanych wyników badań (rozdział 5: *Omówienie wyników*). Autorka dokonała oceny właściwości wytworzonych powłok i na tej podstawie sformułowała wnioski dotyczące przyjętej tezy pracy. Potwierdziła tym samym umiejętność analizowania uzyskanych wyników i formułowania wniosków.

Na podstawie uzyskanych wyników badań Autorka dokonała oceny wytworzonej powłoki wielowarstwowej 1-(PLGA+HAp)+2-PLGA+3-(PLGA+DEX), formułując 5 wniosków końcowych:

1. Biodegradowalna powłoka polimerowa zawierająca hydroksyapatyt i deksametazon jest transparentna, ciągła i jednorodna. Dodatek HAp i DEX poprawia adhezję powłoki do metalowego podłoża.
2. Polimerowa powłoka HA+DEX charakteryzuje się właściwościami hydrofilowymi. Dodatek HAp i DEX wpływa na wzrost chropowatości powierzchni.
3. Biodegradowalna powłoka polimerowa HA+DEX charakteryzuje się dobrą odpornością korozyjną. Stanowi barierę dla jonów pierwiastków stopowych Ti6Al7Nb uwalnianych do środowiska, w znaczący sposób ograniczając ich ilość.
4. Dodatek hydroksyapatytu oraz deksametazonu wpływa na spowolnienie degradacji powłoki polimerowej. Kanapkowa struktura powłoki umożliwia stopniowe uwalnianie zawartych w powłoce substancji. Uwalnianie HAp obserwuje się od 6 tygodnia i jest ono ciągłe.
5. Powłoka HAp + DEX nie wykazuje działania cytotoksycznego. Zawarty w powłoce deksametazon ogranicza aktywność cytokin prozapalnych.

Tym samym Doktorantka potwierdziła postawioną w rozprawie tezę, że „poprawa biokompatybilności implantów ze stopu Ti6Al7Nb oraz wspomaganie procesu regeneracji tkanki kostnej jest możliwe przez zastosowanie biodegradowalnych powłok polimerowych zawierających hydroksyapatyt i substancję aktywną”.

Analiza części badawczej rozprawy oraz opisanych w niej wyników badań, generuje zdaniem Recenzenta wiele nowych wątków badawczych, jak również zagadnień do dyskusji, w tym m.in.:

1. Zaproponowana budowa wielowarstwowa powłoki [1-(PLGA+HAp)+2-PLGA+3-(PLGA+DEX)], w której HAp jest w warstwie składowej leżącej bezpośrednio przy podłożu powoduje, że zacznie się on przedostawać do środowiska dopiero wtedy gdy dwie pozostałe warstwy składowe tj. [PLGA+(PLGA+DEX)] ulegną rozpuszczeniu. Potwierdzają to wyniki przedstawione na rysunku 34, a także wnioskowanie Autorki. Potwierdzają to także wyniki badań dotyczące ubytku masy powłoki (rysunek 35), jak też wzrost jej chropowatości (tabela 6, tabela 7) i pojawianie się wżerów (rysunek 25). W rezultacie przez pierwsze 6-tygodni powłoka działa przeciwzapalnie i przeciwalergicznie dzięki DEX, a dopiero później zaczyna wspomagać wzrost tkanki kostnej dzięki jonom Ca^{+} i P^{+} . Na tej podstawie wydaje się, że zastosowanie rozwiązania powłoki kompozytowej, w której zarówno HAp jak i DEX byłyby wymieszane z PLGA równomiernie w całej objętości powłoki, zapewniłoby ciągłe i jednocześnie działanie obu czynników (wspomaganie wzrostu tkanki kostnej i działanie przeciwzapalne), aż do biodegradacji powłoki.

Chcę podkreślić, że sformułowany w recenzji temat do dyskusji, jest w dużej mierze wynikiem skali i ciekawości problemów z zakresu inżynierii powierzchni, z którymi zetknęła się Doktorantka. Należy tu wskazać przede wszystkim konieczność opracowania rozwiązania materiałowego powłoki i doboru parametrów procesowych, zapewniając przy tym wymaganą adhezję do podłoża. Natomiast w zakresie inżynierii biomedycznej należy wskazać szereg zagadnień dotyczących funkcji medycznych, które wytworzony materiał musi spełnić.

Przedstawioną do oceny rozprawę doktorską mgr inż. Karoliny GOLDSZTAJN pt. „Ocena własności fizycznych i chemicznych biodegradowalnych powłok polimerowych zawierających hydroksyapatyt i substancję aktywną” oceniam jako bardzo ciekawą pod względem problematyki badawczej, dobrze przygotowaną metodycznie, na wysokim poziomie realizacji badań i wnioskowania.

4. Wnioski końcowe

Na podstawie przeprowadzonej oceny rozprawy doktorskiej mgr inż. Karoliny GOLDSZTAJN pt. „Ocena własności fizycznych i chemicznych biodegradowalnych powłok polimerowych zawierających hydroksyapatyt i substancję aktywną”, przygotowanej pod opieką merytoryczną dr hab. inż. Janusza Szewczenko, prof. PŚ stwierdzam, że rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Autorka wykazała się szeroką wiedzą w obszarze inżynierii biomedycznej, a także inżynierii powierzchni. Potwierdziła swoje duże umiejętności w zakresie formułowania problemów badawczych, planowania badań i doboru metodyki badawczej, a także praktycznej realizacji badań analitycznych z wykorzystaniem nowoczesnych, zaawansowanych metod badawczych i analizowania uzyskanych w tym zakresie wyników.

W mojej opinii wymieniona rozprawa doktorska w pełni odpowiada warunkom stawianym w ustawie Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce / Dz. U. z 2022 r. poz. 574, w zakresie nadawania stopni naukowych i na tej podstawie wnoszę o dopuszczenie mgr inż. Karoliny GOLDSZTAJN do publicznej obrony.

Radom, 19.11.2024

Podpisał prof. Jerzy Smolik (podpis odręczny)