

Prof. dr hab. inż. Agnieszka Sobczak-Kupiec
Wydział Inżynierii i Materiałowej i Fizyki
Katedra Inżynierii Materiałowej
Politechnika Krakowska
Al. Jana Pawła II 37
agnieszka.sobczak-kupiec@pk.edu.pl
tel. 12 628 34 48

Kraków, dn. 31.08.2021

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Marcina Wekwejtą pt. „Modyfikacja cementu kostnego w celu uzyskania długotrwałej ochrony antybakteryjnej”

Recenzja została wykonana na podstawie pisma Przewodniczącej Rady Dyscypliny Inżynierii Materiałowej prof. dr hab. inż. Marii Gazdy. Rozprawa doktorska mgr inż. Marcina Wekwejtą została zrealizowana w na Wydziale Inżynierii Mechanicznej i Okrętownictwa Politechniki Gdańskiej w Instytucie Technologii Maszyn i Materiałów, pod kierunkiem prof. dr hab. inż. Andrzeja Zielińskiego oraz promotora pomocniczego dr n. med. Anny Michno. Jej zakres wpisuje się w nowoczesną tematykę badań, realizowanych w wiodących ośrodkach naukowych zarówno polskich jak i zagranicznych. Jest to praca interdyscyplinarna, w głównej mierze osadzona w tematyce związanej z inżynierią biomateriałów. Przeprowadzone przez Doktoranta badania obejmują swoim zakresem inżynierię materiałową, a także biologię / medycynę. Taka konstrukcja badań jest obecnie zdecydowanie preferowana, gdyż pozwala na wielowątkowe rozwiązanie stawianego problemu.

Przedmiotem badań Doktoranta są modyfikowane akrylowe cementy kostne. Cementy kostne stosowane są powszechnie w chirurgii począwszy od lat 60 ubiegłego wieku. Badania kliniczne cementów kostnych opisywane w literaturze przedmiotu wskazują na obszary, w których pojawiają się problemy badawcze m.in. związane z właściwościami fizykochemicznymi, mechanicznymi czy zachowaniem biologicznym np. wysoka temperatura podczas, własności wytrzymałościowe i zmęczenia,



degradacja cementu i uwalnianie cząstek do organizmu. Obecnie prowadzone badania przez naukowców na całym świecie mają na celu polepszenie własności cementów kostnych. W związku z tym wybór tematu dysertacji oraz obszar badawczy jest uzasadniony, aktualny, ważny i ciekawy, tak w kontekście badań czysto poznawczych jak i możliwych potencjalnych zastosowań opracowanych układów. Badania nad materiałami dla chirurgii kostnej należą do tych nurtów badawczych, które integrują wysiłki badaczy wielu dyscyplin naukowych, poczynając od inżynierii materiałowej, chemii, inżynierii biomedycznej, mechaniki, biologii i medycyny. Znaczącym postępem w rozwoju nowych materiałów przeznaczonych na wszczepy towarzyszą coraz większe oczekiwania dotyczące poprawy ich biofunkcjonalności, biogodności oraz nadania im specyficznych cech użytkowych. W swojej pracy Doktorant zmierzył się z większością tych oczekiwań projektując i wykonując materiał przeznaczony na cement kostny z dodatkami modyfikującymi właściwości antybakteryjne, bioaktywność oraz biodegradowalność.

Celem ocenianej pracy było wytworzenie modyfikowanych cementów kostnych o długotrwałej ochronie antybakteryjnej przy zachowaniu odpowiednich właściwości biologicznych i mechanicznych, co doskonale wpisuje się nurt badań dot. inżynierii biomateriałów. Celem naukowym pracy było określenie wpływu składu materiału (jakościowego oraz ilościowego) na właściwości fizykochemiczne, mechaniczne oraz zachowanie biologiczne cementu. Celem użytkowym było opracowanie technologii wytwarzania cementu kostnego oraz procedury medycznej jego zastosowania. Rozprawa doktorska została przygotowana w formie opracowania, którego integralną część stanowi przedruk siedmiu publikacji, w których zawarto rezultaty badań związanych z tematem pracy. W pracy zawarto trzy artykuły przeglądowe opublikowane w następujących czasopismach: *European Journal of Medical Technologies*, 2017 (PP1), *Inżynier i Fizyk Medyczny* 2017 (PP2), *European Journal of Medical Technologies*, 2018 (PP3), oryginalne prace badawcze zostały opublikowane w czasopismach indeksowanych w bazie Journal Citation Report JCR i są to: *Polymer Testing* 2018 (PB1) *Impact Factor* 3,275, *Nanomaterials* 2019 (PB2) *Impact Factor* 4,324, *Materials Science and Engineering C Materials for Biological*

Asm



Applications 2020 (PB3) *Impact Factor* 5,880, Biomaterials Science 2021 (PB4) *Impact Factor* 6,183. Warto podkreślić, że we wszystkich artykułach mgr inż. Marcin Wekwejt jest pierwszym autorem oraz autorem korespondującym. Do dokumentacji dołączono oświadczenia autorów publikacji, wraz ze wskazaniem na czym polegał udział każdego z autorów w przygotowaniu publikacji. W bazie Scopus łączna liczba cytowań publikacji wynosi 28. Oprócz wyżej wymienionych przedruków, opracowanie zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim, wprowadzenie oraz podsumowanie badań oraz wnioski końcowe. Doktorant postanowił każdy z aspektów wytwarzania, modyfikacji i charakterystyki cementów zawrzeć w osobnym rozdziale, posiadającym krótkie wprowadzenie, dyskusję wyników badań, a także podsumowanie. Tak więc każdy z rozdziałów stanowi pewien skończony element, a wszystkie one wraz z publikacjami składają się na całą dysertację. Rozdziały ułożone są logicznie i prawidłowo zaplanowane, a wnioski z nich wyciągane są bezpośrednio wykorzystywane w kolejnych etapach pracy laboratoryjnej. Taka konstrukcja rozprawy zdecydowanie ułatwia jej czytanie. Całość wieńczy spis cytowanej literatury oraz opis dorobku organizacyjnego i naukowego Doktoranta. Do dysertacji dołączono również oświadczenia określające precyzyjnie dorobek naukowy, stanowiący podstawę rozprawy doktorskiej wraz z wyszczególnieniem wkładu Doktoranta w każdą publikację na poziomie od 53%-70%. W oświadczeniach ogólnie wskazano na czym polegał udział Doktoranta w tworzenie publikacji: opracowanie koncepcji, analizę piśmiennictwa, dyskusję, opracowanie tekstu, wykonywanie części eksperymentów, interpretacji wyników.

Ze względu na fakt, iż zaprezentowane wyniki zostały już wcześniej poddane krytycznej ocenie recenzentów czasopism o znaczącym współczynniku oddziaływania *Impact Factor*, w niniejszej recenzji ograniczę się jedynie do krótkiego omówienia przeprowadzonych badań i otrzymanych wyników.

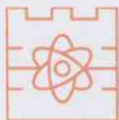
Układ rozprawy, na który składa się siedem tematycznie powiązanych publikacji w czasopismach naukowych stanowi ciąg logiczny, w którym podjęto się rozwiązania problemu badawczego na drodze empirycznej. Wprowadzenie do tematyki oraz

ASD



przegląd literaturowy zawarto w publikacjach PP1-PP3. Czytelnik zostaje wprowadzony w tematykę pracy gdzie zostaje naświetlony problem badawczy i sposób jego rozwiązania. Czytelnik, w prosty sposób może przyswoić specyficzne zagadnienia związane z tematyką pracy. W pierwszej części rozprawy jest również zwięzłe podsumowanie przeprowadzonych badań, szczegółowo opisanych w publikacjach PB1-PB4 oraz opis uzyskanych rezultatów. We wszystkich badaniach zastosowano komercyjny dwukomponentowy cement kostny Cemex (Tecres, It) przeznaczony do aplikacji manualnych w obszarze chirurgii kostnej. W ramach pracy doktorskiej cement kostny był modyfikowany poprzez dodatek trzech typów modyfikatorów: antybakteryjnych (PB1, PB2), biodegradowalnych (PB3), bioaktywnych (PB4). Dodatki były homogenizowane w fazie stałej (PMMA, BaSO₄, BPO) i następnie łączone ze składnikiem ciekłym (monomerem MMA).

W PB1 i PB2 zastosowano dodatki antybakteryjne w postaci nanocząstek srebra oraz miedzi o średnim rozmiarze 50 nm oraz ich kombinacją w stężeniu 1,5% oraz 3% oraz antybiotyki: gentamycynę w postaci siarczanu, oraz wankomycynę w postaci chlorowodoru. Badano wpływ ilości oraz zawartości dodatków na podstawową cechę materiału, która limituje jego zastosowanie w chirurgii kostnej – biogodność. Na podstawie uzyskanych wyników do dalszych badań wybrano domieszkę w postaci nanosrebra, która w przeciwieństwie do nanomiedzi oraz kombinacji nanometali nie wykazywała działania cytotoksycznego w stosunku do komórek macierzystych miazgi zębowej oraz erytrocytów. Dodatki modyfikujące nie płynęły znacząco na porowatość, czas utwardzania czy kąt zwilżania natomiast podniosły temperaturę polimeryzacji o ok 4-6°C oraz charakterystykę mechaniczną, która była zgodna z wymaganiami normy ISO 5833:2002. Uzyskane modyfikowane cementy kostne poddano badaniom skuteczności antybakteryjnej w stosunku do patogenów takich jak: *Staphylococcus aureus*, *Sreaphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacaem* *Pseudomonas aeruginosa*. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że dodatek modyfikatora w postaci nanocząstek srebra zwiększa efektywność antybakteryjną w porównaniu do materiału dotowanego antybiotykiem.

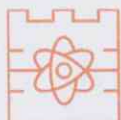


Kolejne badania opisane w PB3 dotyczyły modyfikacji cementów kostnych komponentem biodegradowalnym, zastosowano następujące dodatki: celuloza, chitozan, magnez, polidioksanon oraz TCP w trzech stężeniach: 2,5%, 5,0% oraz 10,0%. Zastosowanie dodatku degradowanego spowodowało zwiększenie porowatości materiału stwarzające sprzyjające warunki uwalnianiu czynnika aktywnego (nanocząstek srebra) z materiału. Na podstawie badań fizykochemicznych oraz badań przeżywalności komórek DPSC odrzucono najwyższą zawartość dodatków ze względu na niepożądane działanie toksyczne oraz negatywny wpływ na kąt zwilżania. Ponadto wpływ dodatków spowodował pogorszenie charakterystyki mechanicznej materiałów, jednakże przy dodatku w ilości do 5% mas. materiał spełnia wymagania normy ISO 5833:2020.

W ostatniej pracy PB4 zawarto wyniki badań modyfikowanego cementu kostnego nanocząstkami srebra, pięcioma rodzajami bioaktywnego szkła oraz przedstawiono procedurę medyczną aplikacji modyfikowanego cementu kostnego.

W efekcie przeprowadzonych badań wytypowano dwie modyfikację cementu kostnego o korzystnych właściwościach fizykochemicznych, mechanicznych oraz optymalnej odpowiedzi biologicznej tj. do zastosowań jako substytutu kości wytypowano cement modyfikowany nanosrebrem oraz bioszkieł 45S5, natomiast jako powłoka na implanty rewizyjne czy systemy lokalnego dostarczania leku wytypowano cement modyfikowany nanosrebrem oraz bioszkieł 13-93B3.

Omówione powyżej artykuły zawierają wszystkie szczegółowe informacje dotyczące realizowanych badań oraz zwieńczone są stosownymi wnioskami. Ogólnie praca została przygotowana w sposób jasny, czytelny i przede wszystkim prawidłowy. Nie mam zastrzeżeń co do sposobu opracowania i przygotowania dysertacji. Strona graficzna jest poprawna. Przedstawione rysunki, wykresy i tabele są czytelne, również strona językowa dysertacji jest poprawna. Po wnikliwym zapoznaniu się z poszczególnymi artykułami w pełni podzielam poglądy zarówno recenzentów jak i edytorów uznających, że przedstawiony materiał jest wartościowy i wnosi wiele istotnych informacji w zakresie modyfikacji cementów kostnych. Ogólnie, nie mam



zastrzeżeń odnośnie przyjętych metodyk badawczych, sposobu wykonania eksperymentów, przedstawienia i dyskusji uzyskanych wyników. Uważam także, że przedstawiony w pracy problem badawczy został sformułowany poprawnie, a postawione cele zostały w większości osiągnięte. Materiał przedstawiony w poszczególnych publikacjach stanowi spójne i ciekawe opracowanie.

W zasadzie nie mam do pracy merytorycznych uwag krytycznych. Chciałabym, aby podczas obrony Doktorant odniósł się do następujących kwestii:

1. Czy Doktorant stosował w swoich badaniach metody planowania eksperymentu?
2. Doktorant modyfikował cement kostny komponentami biodegradowalnymi takimi jak celuloza, chitozan, polidioksaon, magnez, fosforan trójwapniowy. We wioskach końcowych wskazano, że uzyskano materiał z „częściowo degradowaną strukturę cementu”. Czy badano proces biodegradacji? Jakie produkty powstają podczas rozpadu materiałów?
3. Jaka jest korelacja danych eksperymentalnych z obliczeniami / symulacjami / danymi literaturowymi?
4. Doktorant w tabeli nr 4 *Główne właściwości cementów kostnych opracowanych w pracy doktorskiej* na str. 31 wskazał, że zalecany jest kształt kulisty nanocząstek oraz rozmiar ok. 50 nm. Czy Doktorant badał nanocząstki srebra o innych kształtach oraz rozmiarach? Czy zastosowane w badaniach nanosebro było monodispersyjne, jaki był rozkład wielkości nanocząstek oraz czy badano rozmieszczenie i homogeniczność nanocząstek srebra w cemencie kostnym?

Chciałabym jednak w tym miejscu podkreślić, że wymienione przeze mnie uwagi nie mają wpływu na przyswajanie treści rozprawy, a tym bardziej na wartość merytoryczną pracy. W podsumowaniu pragnę podkreślić, że sposób zaplanowania badań, forma przedstawienia wyników oraz ich analiza świadczą o bardzo wysokich kompetencjach naukowo-badawczych Doktoranta oraz o właściwym przygotowaniu Jego do pracy



naukowej. Prezentowana praca wnosi istotny wkład w badania nad modyfikowanymi cementami kostnymi.

Praca spełnia wymagania „Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki” z dnia 14 marca 2014 r. wraz z późniejszymi zmianami i zwracam się do Rady Dyscypliny Inżynierii Materiałowej na Politechnice Gdańskiej z prośbą o dopuszczenie Pana mgr inż. Marcina Wekwejtą do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę aktywność naukową Doktoranta, na którą składa się znaczącą liczbą publikacji z listy JCR o znaczącym współczynniku oddziaływania, w których mgr inż. Marcin Wekwejt jest pierwszym oraz korespondencyjnym autorem, liczne nagrody i wyróżnienia oraz zagraniczne staże naukowe, uczestnictwo w warsztatach, kursach i szkoleniach oraz dojrzałość naukową o czym świadczy sposób napisania rozprawy doktorskiej, zwracam się do Rady Dyscypliny Inżynierii Materiałowej Politechniki Gdańskiej z wnioskiem o wyróżnienie.

Z poważaniem,

A. Sobociński-Kuźnia