

Prof. dr hab. inż. Krzysztof Pielichowski
Wydział Inżynierii i Technologii Chemicznej
Politechnika Krakowska

Recenzja

pracy doktorskiej mgr inż. Marty Chrószcz-Porębskiej pt. „Modyfikacje kopolimerów dimetakrylanowych z wykorzystaniem związków zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe w celu otrzymania nowych antybakteryjnych spoiw kompozytów stomatologicznych”

Podstawa opracowania recenzji: Pismo nr RDNCh.512.10.2023 Przewodniczącej Rady Naukowej Nauki Chemiczne na Politechnice Śląskiej prof. dr hab. inż. Doroty Neugebauer z dn. 5.07.2023

Praca doktorska mgr inż. Marty Chrószcz-Porębskiej pt. „Modyfikacje kopolimerów dimetakrylanowych z wykorzystaniem związków zawierających czwartorzędowe grupy amoniowe w celu otrzymania nowych antybakteryjnych spoiw kompozytów stomatologicznych” (monotematyczny cykl publikacji) została wykonana pod opieką naukową promotora dr hab. inż. Izabeli Barszczewskiej-Rybarek, prof. PŚ, w Katedrze Fizykochemii i Technologii Polimerów na Wydziale Chemicznym Politechniki Śląskiej.

Rozprawę doktorską stanowi cykl ośmiu publikacji w czasopismach „Materials” (x3), „International Journal of Molecular Sciences” (x3), „Polymers” i „Dental Materials”, seria pięciu patentów krajowych oraz jedno krajowe zgłoszenie patentowe. Współczynnik wpływu (Impact factor) wymienionych czasopism zawiera się w przedziale 3,748-6,208, a sumaryczny współczynnik wpływu wynosi 39,884. Doktorantka jest pierwszym autorem w siedmiu artykułach wchodzących w skład cyklu, co pozwala wnioskować o Jej wiodącym udziale w przygotowaniu wymienionych prac.

Kompozyty stomatologiczne, zawierając spoiwo polimerowe, wypełniacz nieorganiczny, układ inicjatorów, środki sprzęgające, oraz pigmenty, są od dziesięcioleci szeroko stosowane jako materiały dentystyczne (stomatologiczne kompozytowe materiały rekonstrukcyjne SKMR) przeznaczone do odbudowy zębów. Stosowane w praktyce spoiwa polimerowe oparte są zasadniczo na monomerach dimetakrylanowych ulegających reakcji fotopolimeryzacji. Powszechnie wykorzystywane związki to pochodne bisfenolu A – dimetakrylan eteru diglicydylowego bisfenolu A (Bis-GMA) i jego pochodna etoksylogowana (Bis-EMA), jak również monomer uretanowo-dimetakrylanowy (UDMA) i dimetakrylan glikolu trietylenowego (TEGDMA). Spoiwa dimetakrylanowe są cenowo dostępne, charakteryzują się dobrymi właściwościami użytkowymi oraz estetyką. Niestety, w trakcie utwardzania wykazują tzw. skurcz polimeryzacyjny, skutkujący wytworzeniem się nieszczelności, w których gromadzą się bakterie i tworzy się próchnica zębów oraz stany zapalne. Warto wskazać, że nieleczona próchnica zębów może powodować nie tylko stany zapalne jamy ustnej, ale również niekorzystnie wpływać na układy krążenia oraz kostno-stawowy. Brak właściwości antybakteryjnych niemodyfikowanych spoiw dimetakrylanowych stanowi ich poważną wadę, której wyeliminowanie (lub ograniczenie) ma kluczowe znaczenie dla rozwiązywania ważnego społecznie problemu próchnicy i tworzenia się stanów zapalnych. Stosowane sposoby nadania właściwości przeciwbakteryjnych obejmują modyfikację fizyczną, np. przy zastosowaniu szeroko ostatnio stosowanych nanocząstek srebra, lub modyfikację chemiczną wykorzystując monomery metakrylanowe z czwartorzędowymi grupami amoniowymi (QAM).

W tym kontekście celem pracy doktorskiej mgr Marty Chrószcz-Porębskiej było opracowanie sposobu modyfikacji fizycznej i chemicznej kopolimerów dimetakrylanowych, stosowanych jako spoiwa stomatologiczne, w celu nadania im właściwości przeciwbakteryjnych poprzez zastosowanie związków zawierających w swej strukturze ugrupowania amoniowe.

Pierwszy kierunek badań, związany z modyfikacją fizyczną – obejmował wykorzystanie (nano)cząstek czwartorzędowej amoniowej pochodnej polietylenoiminy (QA-PEI NP) jako składników kompozytów w oparciu o kopolimery dimetakrylanowe. Po gruntownym zapoznaniu się z tematyką otrzymywania i oceną

zależności typu struktura-właściwości, w tym właściwości antybakteryjne QA-PEI NP, Doktorantka współprzygotowała artykuł przeglądowy, którego treść pomogła w szczegółowym zdefiniowaniu luk badawczych w zakresie analizowanej tematyki i podjęcie działań mających na celu ich uzupełnienie. Część eksperymentalna pracy w tym etapie badań obejmowała syntezę QA-PEI NP wg metodyki opisanej w literaturze, potwierdzenia struktury PEI oraz produktu sieciowania i czwartorzędowania metodami ^1H NMR i IR, jak również określenie wielkości wytworzonych (nano)cząstek techniką DLS – średnia wyznaczona wielkość wynosiła 151 nm, przy czym występowały również frakcje aglomeratów, w tym o wielkości powyżej 5 μm . Otrzymane (nano)cząstki, w ilości 0,5, 1 i 2% wag. zostały użyte do modyfikacji fizycznej kopolimeru Bis-GMA/TEGDMA (60/40 % wag.), utwardzanego poprzez fotopolimeryzację przy zastosowaniu układu inicjującego kamforchinon/metakrylan N,N-dimetyloaminoetylu. Dokonano scharakteryzowania wybranych właściwości fizykomechanicznych wytworzonych kompozytów; na podstawie uzyskanych wyników badań można stwierdzić, że wprowadzenie (nano)cząstek do matrycy Bis-GMA/TEGDMA nie wpływa na twardość i wartość modułu sprężystości oraz powoduje nieznaczne zwiększenie skurczu polimeryzacyjnego oraz wodorochłonności. Pragnę zapytać, czy analizowano morfologię otrzymanych kompozytów metodami mikroskopowymi w celu określenia ew. aglomeracji dodatku w matrycy polimerowej?

W odniesieniu do Tab. 2 (str. 31 Przewodnika) – jak Autorka tłumaczy obniżenie temperatury zeszklenia wraz ze zwiększeniem zawartości NP (0,5, 1 i 2%wag.) w osnowie polimerowej?

Drugi, zasadniczy nurt badań mgr Chrószcz-Porębskiej dotyczył przeprowadzenia modyfikacji chemicznej kopolimerów z zastosowaniem czwartorzędowych amoniowych pochodnych monomeru uretanowo-dimetakrylanowego (QAUDMA). Doktorantka na drodze trój etapowej syntezy otrzymała i scharakteryzowała metodami ^1H i ^{13}C NMR oraz IR sześć monomerów QAUDMA-m, gdzie m odpowiada liczbie atomów węgla w podstawniku N-alkilowym. Przeprowadzone badania właściwości fizykochemicznych wskazują, że otrzymane monomery są wysoko-lepkimi cieczami o współczynniku załamania światła odpowiednim dla zastosowań w stomatologii, a homopolimery QAUDMA-m wykazują bardzo niskie wartości skurczu polimeryzacyjnego oraz duży stopień konwersji wiązań podwójnych. Duża lepkość QAUDMA-m nie pozwala na stosowanie tych monomerów jako jedynych składników

spoiw stomatologicznych, natomiast można je wykorzystać jako jeden ze składników spoiw. Tak więc Doktorantka poddała modyfikacji chemicznej stosowany już uprzednio podczas prac związanych z modyfikacją fizyczną kopolimer Bis-GMA/TEGDMA (BG/TEG, 60/40 % wag.), zastępując komonomer Bis-GMA w celu syntezy kopolimerów QAm/TEG. Te kopolimery zostały poddane badaniom aktywności antybakteryjnej w odniesieniu do szczepów bakterii Gram-dodatnich (*S. aureus*) i Gram-ujemnych (*E. Coli*), wyznaczoną poprzez określenie liczby kolonii bakterii na powierzchni materiałów, stref inhibicji wzrostu bakterii i aktywności bakteriobójczej. Przeprowadzone badania wykazały dużą aktywność antybakteryjną, zależną od struktury związku wielkocząsteczkowego. Pomimo korzystnych cech otrzymanych kopolimerów – niższe wartości skurczu polimeryzacyjnego w porównaniu do kopolimeru referencyjnego oraz wartość temperatury zeszklenia powyżej 60°C, wodochłonność i wymywalność monomeru resztkowego kilkakrotnie przekraczały wartości dopuszczalne dla materiałów przeznaczonych dla stomatologii. Wyniki badań uzyskanych dla kopolimerów QAm/TEG dostarczyły mgr Marcie Chrószcz-Porębskiej cennych informacji na temat wpływu długości podstawników N-alkilowych w strukturze QAUDMA-m na właściwości kopolimerów, które Doktorantka wykorzystwała przy projektowaniu składu zmodyfikowanego kopolimeru złożonego z komonomerów Bis-GMA (40%), UDMA (40%) i TEGDMA (20%) (BG/UD/TEG); modyfikacja polegała na zastąpieniu składnika UDMA przez monomery QAUDMA-m, otrzymując układy typu BG/QAm/TEG. Przeprowadzone przez Kandydatkę badania aktywności antybakteryjnej pozwoliły na sformułowanie wniosku, że pomimo zmniejszenia zawartości monomerów QAUDMA-m w strukturze kopolimeru, aktywność antybakteryjna nie uległa pogorszeniu, a suspensje kopolimerów BG/QAm/TEG o stężeniu 25 mg/ml wykazywały działanie bakteriobójcze. W toku pracy potwierdzono także aktywność antygrzybiczną kopolimerów BG/QAm/TEG w odniesieniu do szczepu grzybów *C. albicans*. Co bardzo ważne w ew. zastosowaniach medycznych, analiza cytotoksyczności otrzymanych kopolimerów na linii komórkowej mysich fibroblastów L929 świadczy o ich braku toksyczności.

Przewodnik został przygotowany starannie i czytelnie; opis przeprowadzonych badań i uzyskanych wyników dobrze streszcza cykl publikacji i patentów stanowiących rozprawę doktorską.

Cykl publikacji i patentów stanowi spójny i powiązany tematycznie zbiór prac, stanowiący oryginalne rozwiązanie problemu naukowego w zakresie modyfikacji fizycznej i chemicznej kopolimerów dimetakrylanowych, stosowanych jako spoiwa stomatologiczne, w celu nadania im właściwości przeciwbakteryjnych poprzez zastosowanie związków zwierających w swej strukturze ugrupowania amoniowe. Analizowany cykl publikacji i patentów wskazuje na ogólną dużą wiedzę mgr Chrószcz-Porębskiej w zakresie chemii polimerów oraz charakteryzowania struktury i badania właściwości związków wielkocząsteczkowych. Zastosowane metody badawcze zostały prawidłowo dobrane, a analiza otrzymanych wyników jest poprawna. Doktorantka wykazuje umiejętność prowadzenia prac naukowych, a Jej indywidualny wkład w powstanie rozprawy oceniam jako wysoki - we wszystkich artykułach wchodzących w skład cyklu publikacji jest pierwszym autorem.

Nadmieniam, że mgr Chrószcz-Porębska jest również współautorem dwóch innych publikacji naukowych oraz brała udział w licznych konferencjach naukowych krajowych i zagranicznych.

Podsumowując stwierdzam, że autorka rozprawy opracowała nowe sposoby modyfikacji fizycznej i chemicznej kopolimerów dimetakrylanowych, stosowanych jako spoiwa stomatologiczne, w celu nadania im właściwości przeciwbakteryjnych poprzez zastosowanie związków zwierających w swej strukturze ugrupowania amoniowe. Uzyskane w ramach realizacji pracy doktorskiej modyfikowane kopolimery dimetakrylanowe wykazują dużą aktywność mikrobiologiczną oraz odpowiednie właściwości użytkowe; mogą one znaleźć zastosowanie do otrzymywania m.in. nowych stomatologicznych kompozytowych materiałów rekonstrukcyjnych. Recenzowana praca doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i spełnia wszelkie wymagania ustawowe. Niniejszym wnoszę do Rady Naukowej Nauki Chemiczne na Politechnice Śląskiej o dopuszczenie Pani mgr inż. Marty Chrószcz-Porębskiej do dalszych etapów postępowania w przewodzie doktorskim.

Jednocześnie, z uwagi na wysoki poziom merytoryczny przeprowadzonych prac oraz ich zakres, jak również znaczny dorobek naukowy i patentowy, wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Kraków, 1.09.2023r.

