

Prof. dr hab. inż. Jarosław Mizera
Wydział Inżynierii Materiałowej
Politechnika Warszawska

Warszawa, 14 listopada 2024 r.

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

mgr inż. Dawid SZYBA

**„Resorbowalne stopy Ca-Mg-Zn z dodatkiem iterbu, boru i złota
do zastosowań biomedycznych”**

w formie spójnego tematycznie cyklu artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych

Uwagi ogólne

Opiniowana praca powstała pod opieką dr hab. inż. Rafała Babilasa, prof. Politechniki Śląskiej, na Wydziale Mechanicznym Technologicznym w Katedrze Materiałów Inżynierskich i Biomedycznych gdzie prowadzone są badania podstawowe i aplikacyjne nad rozwiązaniami materiałowymi i technologiami do zastosowań medycznych. Recenzowana praca wpisuje się doskonale w nurt prac badawczych tej Katedry. Na rozprawę doktorską składają się cztery tematycznie spójne artykuły opublikowane w czasopismach indeksowanych w Journal Citation Reports (sumaryczny IF=20,4, sumaryczna liczba punktów MNiSzW=450).

Uwaga wielu badaczy zajmujących się opracowaniem nowatorskich stopów do zastosowań biomedycznych skupiona jest coraz częściej na materiałach do zastosowań na resorbowalne implanty, które ulegają całkowitemu rozkładowi i wchłonięciu przez organizm człowieka, eliminując w ten sposób szkodliwe skutki uboczne wykorzystania implantów długookresowych polegające m. in. na konieczności ich usunięcia po zakończonym leczeniu.

Biuro Dziekana

wpłynęło dnia 18.11.2024
RDSMa 1174/51 2024
nr zał.

Gama stopów resorbowalnych opiera się głównie na trzech podstawowych metalach: żelazie, magnezie oraz cynku. Najlepiej zbadaną grupą materiałów są jednak stopy na osnowie magnezu, które opisane są zarówno od strony badań podstawowych jak i aplikacyjnych (szczególnie w aspekcie przeniesienia na zastosowania kliniczne).

Popularność stopów magnezu i wapnia o strukturze krystalicznej i amorficznej wskazuje na ich potencjalnie szerokie możliwości zastosowania w medycynie. W recenzowanej rozprawie Doktorant, po analizie aktualnego stanu wiedzy, skupił się na badaniu stopów z układu Ca-Mg-Zn z dodatkiem Yb, B, Au, które stwarzają możliwość poszerzenia aplikacyjności tych stopów.

Doktorant zrealizował oryginalny program badawczy obejmujący badania mikrostruktury, elektrochemiczne, aktywności korozyjnej, mechaniczne i biogodności.

Otrzymane wyniki badań mają bardzo dużą wartość aplikacyjną. Doktorant wykazał, że stopy na bazie wapnia, a szczególnie stop $\text{Ca}_{32}\text{Mg}_{12}\text{Zn}_{38}\text{Yb}_{15}\text{B}_3$, mogą być obiecującymi kandydatami na resorbowalne implanty medyczne ze względu na korzystne właściwości korozyjne i mechaniczne, a także niską cytotoksyczność.

Recenzowana praca dotyczy, moim zdaniem, zagadnień o istotnej wartości poznawczej i przede wszystkim aplikacyjnej. Podjęto w niej bardzo aktualny wątek badawczy w inżynierii materiałowej - opracowanie innowacyjnych stopów na resorbowalne implanty medyczne.

Uwagi redakcyjne

Recenzowana praca ma klasyczny układ, jest kompletna i napisana w sposób komunikatywny. Opisuje ona osiągnięcia naukowe mgr inż. Dawida Szyby, które opublikował w czterech tematycznie spójnych artykułach w renomowanych czasopismach naukowych. Autor rozprawy wyodrębnił w dysertacji kilka części. Na wstępie przedstawił analizę aktualnego stanu wiedzy w obrębie tematyki pracy, po czym opisał motywację do podjęcia badań oraz sformułował cel i tezę pracy. Dalsze rozdziały zapoznają czytelnika z koncepcją weryfikacji postawionej tezy badawczej oraz programem i metodyką badań. Następnie Doktorant szczegółowo przedstawił wyniki zawarte w publikacjach, których pełne teksty załączył w kolejnym rozdziale. Pracę kończy podsumowanie i wnioski wynikające z przeprowadzonych badań.

Na końcu rozprawy Doktorant dołączył również oświadczenia współautorów publikacji oraz rozdział przedstawiający Jego dorobek naukowy.

Dysertację czyta się z dużym zainteresowaniem tym bardziej, że jest ona napisana bardzo dobrym językiem i praktycznie nie zawiera błędów redakcyjnych. Na uwagę zasługują liczne, trafnie dobrane i aktualne powołania literaturowe.

Teza, cel i zakres pracy

Z przeprowadzonej przez Doktoranta krytycznej analizy aktualnego stanu wiedzy związanego z tematem pracy wynika, że stopy z układu Ca-Mg-Zn dają szersze możliwości na ich wykorzystanie w medycynie przez modyfikację ich składu chemicznego takimi pierwiastkami stopowymi jak: Yb, B, Au. Doniesienia literaturowe wskazują, że złoto w zastosowaniu medycznym poprawia funkcjonowanie komórek kostnych oraz wpływa na przebieg infekcji. Bor z kolei jest pierwiastkiem wpływającym na metabolizm kostny, a iterb przyspiesza gojenie ubytków kostnych.

Fakt ten był bezpośrednią inspiracją Autora rozprawy do sformułowania następującej tezy badawczej:

„Dodatek iterbu, złota oraz boru do stopów Ca-Mg-Zn spowalnia ich degradację w wybranych roztworach fizjologicznych przez zmniejszenie ilości uwolnionego wodoru oraz poprawę parametrów elektrochemicznych. Ponadto, zastosowanie Yb, Au i B zwiększa potencjał stopów Ca-Mg-Zn jako materiałów na potencjalne implanty resorbowalne przez niską cytotoksyczność i zwiększenie ilości komórek kostnych odnotowanych w badaniach cytotoksyczności”.

Przyjęta przez Doktoranta koncepcja dowodzenia tej tezy zakładała przeprowadzenie badań obejmujących modyfikację stopu Ca-Mg-Zn innymi pierwiastkami biozgodnymi Ca-Mg-Zn-(Yb, B, Au) i wytworzenie amorficznych stopów (Ca-Mg-Zn-Yb, Ca-Mg-Zn-Yb-B, Ca-Mg-Zn-Yb-B-Au), które mają poprawić proliferację komórek kostnych. Poza tym, dodatki Yb, B, Au mają zmniejszyć aktywność korozyjną wybranych stopów z układu Ca-Mg-Zn. Zdaniem Doktoranta przedstawiona koncepcja pozwoli na otrzymanie biodegradowalnego materiału charakteryzującego się wysoką żywotnością komórkową, zwiększoną biokompatybilnością oraz bioaktywnością i stabilną aktywnością korozyjną, a także poprawionymi własnościami mechanicznymi (twardość, wytrzymałość na ściskanie) oraz

powierzchniowymi (chropowatość). Doktorant skupił się w szczególności na problemie kontrolowanej rozpuszczalności oraz niskim wskaźniku cytotoksyczności w badanych stopach.

Celem pracy, wynikającym bezpośrednio z postawionej tezy, były badania mechanizmów degradacji oraz zaproponowanie metodyki regulacji aktywności korozyjnej stopów na osnowie wapnia, magnezu i cynku. Doktorant założył, że możliwe jest wytworzenie amorficznych stopów na osnowie Ca oraz Mg. Ich zadaniem jest redukcja szybkości roztwarzania (degradacji). Autor pracy zaplanował zbadanie zachowania biologicznego i korozyjnego ośmiu stopów z układu Ca-Mg-Zn-(Yb,B,Au) z różnymi dodatkami iterbu, boru i złota. Badania in vitro były sposobem wstępnego określenia zachowania żywych komórek w kontakcie z badanymi materiałami. Ponadto zweryfikował, które z proponowanych składów chemicznych są bardziej cytokompatybilne i odporne na korozję.

Doktorant sformułował również 10 pytań badawczych. Odpowiedzi na nie szukał w przeprowadzonych eksperymentach, które posłużyły mu do weryfikacji postawionej tezy badawczej.

Autor pracy poprawnie dobierając techniki badawcze zrealizował ambitny program badań obejmujący:

1. Przygotowanie materiałów do badań.
2. Badania dyfrakcyjne i kalorymetryczne.
3. Badania właściwości mechanicznych.
4. Badania mikrostrukturalne.
5. Badania elektrochemiczne.
6. Badania produktów korozji.
7. Test cytotoksyczności.

Uważam, że przeprowadzone przez Doktoranta badania dostarczyły spójnych informacji, które pozwoliły na realizację celu pracy i rzetelne zweryfikowanie postawionej tezy. Raz jeszcze chciałbym podkreślić duże znaczenie zarówno poznawcze jak i praktyczne uzyskanych wyników badań.

W podsumowaniu stwierdzam, że cel i zakres opiniowanej pracy w pełni spełniają wymagania stawiane badaniom będącym podstawą rozpraw doktorskich.

Ocena rozprawy doktorskiej

Niniejsza rozprawa ma walor zarówno poznawczy jak i duży potencjał aplikacyjny uzyskanych wyników badań. Została ona przygotowana w oparciu o monotematyczny zbiór czterech artykułów opublikowanych w renomowanych czasopismach z listy JCR (w trzech z nich Doktorant jest pierwszym autorem).

Motywacją Doktoranta do podjęcia badań, opisanych w artykułach w umieszczonych w dysertacji, był opisany w literaturze potencjał aplikacyjny stopów z układu Ca-Mg-Zn jako krótkookresowych resorbowalnych materiałów oraz wskazania do modyfikacji zarówno ich składu chemicznego jak i mikrostruktury w celu polepszenia ich właściwości użytkowych.

Moim zdaniem bardzo ważne zarówno z punktu widzenia poznawczego jak i aplikacyjnego jest wykazanie przez Doktoranta, że stopy z układu Ca-Mg-Zn zmodyfikowane dodatkami iterbu, boru i złota poprawiają ich właściwości korozyjne, a także zwiększają biokompatybilność.

Autor dysertacji wykazał, że w stopach $\text{Ca}_{65-x}\text{Mg}_{10+x}\text{Zn}_{25}$ ($x = 0, 10$ at.%), $\text{Ca}_{32}\text{Mg}_{12}\text{Zn}_{38}\text{Yb}_{18}$ oraz $\text{Ca}_{32}\text{Mg}_{12}\text{Zn}_{38}\text{Yb}_{16}\text{B}_2$ można wytworzyć strukturę amorficzną, która zwiększa odporność korozyjną w porównaniu do stopów krystalicznych ze względu na ich jednofazową budowę i brak uporządkowania dalekiego zasięgu. Z kolei aktywność korozyjną stopów $\text{Ca}_{32}\text{Mg}_{12}\text{Zn}_{38}\text{Yb}_{15}\text{B}_3$ i $\text{Ca}_{32}\text{Mg}_{12}\text{Zn}_{38}\text{Yb}_{14}\text{B}_2\text{Au}_2$ o strukturze amorficznej z udziałem faz krystalicznych można obniżyć, przez dobór odpowiedniego składu chemicznego stopów, właściwą chropowatość powierzchni oraz wytworzenie na ich powierzchni produktów korozji przez dobór ośrodka korozyjnego.

Doktorant dowiódł, że właściwości mechaniczne wytworzonych stopów amorficznych wpływają na ich potencjalne wykorzystanie jako krótkookresowe implanty kostne. Odkrył również, że w przypadku próbek z dodatkiem boru i złota, wraz ze zwiększeniem udziału tych pierwiastków zwiększa się mikrotwardość tych stopów.

Istotne jest również wykazanie przez Doktoranta, że dzięki badaniom potencjodynamicznym, można wskazać wartości głównych parametrów korozyjnych (gęstość prądu korozyjnego oraz potencjał korozyjny), które są bezpośrednio skorelowane z oporem polaryzacyjnym i poza badaniem cytotoksyczności są równie istotnym wskaźnikiem do ich potencjalnych zastosowań w implantologii.

Cennym spostrzeżeniem poczynionym przez Autora dysertacji, na podstawie uzyskanych wyników badań, jest ustalenie, że mechanizmy degradacji stopów $\text{Ca}_{32}\text{Mg}_{12}\text{Zn}_{36}\text{Yb}_{16}\text{B}_1\text{Au}_1$ i $\text{Ca}_{32}\text{Mg}_{12}\text{Zn}_{36}\text{Yb}_{14}\text{B}_2\text{Au}_2$ związane są z rozpuszczaniem anodowym, wytrącaniem się wodorotlenków, tworzeniem warstwy produktów korozji oraz reakcją anodową. Postęp degradacji następuje w nich na skutek roztwarzania produktów korozji na powierzchni badanych stopów.

Ze względu na potencjalne zastosowanie badanych stopów jako biomateriału bardzo ważnym jest wykazanie przez Doktoranta, że najniższą cytotoksyczność posiada stop $\text{Ca}_{32}\text{Mg}_{12}\text{Zn}_{38}\text{Yb}_{15}\text{B}_3$, gdzie żywotność komórek przekroczyła 100% żywotności próby kontrolnej zarówno dla 24, jak i 48 h inkubacji (próbą kontrolną była hodowla linii komórkowej U2-OS kostniakomięsaka prowadzona w pożywce, bez ekstraktów ze stopów resorbowalnych).

Podsumowując osiągnięcia badawcze Doktoranta zaprezentowane w recenzowanej dysertacji opartej na monotematycznym zbiorze czterech artykułów, uważam, że Jego oryginalnym wkładem w rozwój innowacyjnych stopów przeznaczonych na biodegradowalne implanty jest wskazanie sposobu modyfikacji biodegradowalnych stopów w układzie Ca-Mg-Zn prowadzącego do polepszenia ich właściwości użytkowych.

Moim zdaniem rozprawa doktorska mgr inż. Dawida Szyby stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego o charakterze poznawczym i posiada bardzo duży potencjał aplikacyjny w obszarze opracowania nowatorskich biomateriałów. Recenzowana dysertacja jest bardzo dobrze osadzona w dyscyplinie Inżynieria Materiałowa.

Należy również zauważyć dużą aktywność publikacyjną Doktoranta. W sumie jest On współautorem 12-tu publikacji (w połowie indeksowanych na liście JCR), w tym w 4-ch jest pierwszym autorem. Ponadto jest współautorem 8 rozdziałów w monografiach. Doktorant odbył również 2 krótkookresowe staże badawcze (Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Metali Nieżelaznych i ELBIT Spółka Jawna B.J.P. Śliwińscy).

Podkreślić należy także zaangażowanie mgr inż. Dawida Szyby jako wykonawcy w realizację projektu badawczego finansowanego przez Polską Agencję Rozwoju Przemysłu.

Uwagi

- Czy w badanych stopach możliwe jest wytworzenie struktury częściowo krystalicznej (w różnych proporcjach w stosunku do amorficznej)?

Jeśli tak, to czy w ten sposób można by regulować ich prędkość biodegradacji?

- W rozdziale 9 rozprawy „Podsumowanie i wnioski” Doktorant sformułował 10 szczegółowych wniosków bez ogólnej konkluzji - brak jest jednak odniesienia do tezy pracy.

Czy z weryfikacji tezy badawczej oraz z realizacji celu szczegółowego pracy dotyczącego „zapropozowania metodyki regulacji aktywności korozyjnej” (cel „f” - strona 8 rozprawy) można wskazać stop w pełni spełniający wymagania stawiane krótkookresowym resorbowalnym biomateriałom przypisując mu konkretną żywotność tzn. czas eksploatacji?

- W tym samym rozdziale Doktorant pisze, że „na podstawie otrzymanych wyników badań stopów, które zostały wybrane na łamach tej rozprawy doktorskiej można wnioskować, że istnieje szansa na kontynuację badań nad tymi stopami, co ostatecznie może klasyfikować je jako wysokiej jakości materiały biokompatybilne”.

Czy Doktorant mógłby wskazać kierunki ewentualnych dalszych badań nad modyfikacją stopów z układu Ca-Mg-Zn pod kątem polepszenia ich właściwości do zastosowań jako resorbowalne biomateriały krótkookresowe? Czy ich ciężar powinien być skupiony na modyfikacji składu chemicznego (fazowego) i mikrostruktury czy też na sposobie ich wytwarzania?

Opinia końcowa

Wysoko oceniam pracę doktorską mgr inż. Dawida Szyby. Autor pracy wybrał bardzo interesujący problem badawczy zarówno z punktu widzenia poznawczego jak i aplikacyjnego, umiejętnie sformułował tezę, cel i zakres pracy oraz wnikliwie przeprowadził analizę otrzymanych wyników badań. Należy podkreślić, że przeprowadzone przez Doktoranta badania stanowią podstawę do opracowania innowacyjnych stopów z układu Ca-Mg-Zn w zastosowaniach medycznych.

Stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska przedłożona przez Pana mgr inż. Dawida Szybę pt. „Resorbowalne stopy Ca-Mg-Zn z dodatkiem iterbu, boru i złota do zastosowań biomedycznych” spełnia warunki określone w Art. 187. Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. (Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce, Dz. U. 2022, poz. 574) i wnioskuję do Rady Dyscypliny Inżynieria Materiałowa Politechniki Śląskiej o dopuszczenie mgr inż. Dawida Szybę do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk Inżynierijno-Technicznych w dyscyplinie Inżynieria Materiałowa.

Chciałbym podkreślić, że uzyskane w niniejszej rozprawie wyniki badań stanowią oryginalny wkład do rozwoju wiedzy w obszarze biomateriałów. Uważam, że Doktorant wykazał nieprzeciętną zdolność do zidentyfikowania i skutecznej realizacji bardzo ambitnego celu badawczego.

W związku z powyższym wnioskuję do Rady Dyscypliny Inżynieria Materiałowa Politechniki Śląskiej o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgr inż. Dawida Szyby pt. „Resorbowalne stopy Ca-Mg-Zn z dodatkiem iterbu, boru i złota do zastosowań biomedycznych”.

