



## RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ

Mgr inż. Małgorzaty Pastusiak

„Bioresorbowalne poliwęglany i poli(estro-węglany): synteza, właściwości i próby aplikacji”

Praca doktorska dotyczy otrzymywania i charakterystyki resorbowalnych poliwęglanów i poli(estro-węglanów), które ze względu na wykorzystanie w polimeryzacji odpowiednich monomerów mało toksycznych związków cynku mogą ewentualnie znaleźć zastosowanie w medycynie jako biomateriały lub jako polimerowe składniki nowoczesnych postaci leków typu fizycznych układów polimer – lek.

Zastosowanie polimerów w charakterze szeroko rozumianych biomateriałów oraz w systemach kontrolowanego dostarczania leków (tzw. drug delivery system, DDS) możliwe jest wtedy, kiedy spełniają one określone kryteria. Jednym ze wspólnych kryteriów jest m.in. ich biokompatybilność, ale oprócz tego muszą one spełniać wiele innych warunków zależnych od konkretnego przeznaczenia. Należą do nich właściwości użytkowe, przy czym poszczególne właściwości, np. wytrzymałość mechaniczna, w zależności od przeznaczenia mogą być bardzo istotne, ale też mogą być bez znaczenia. Współczesne badania nad polimerami dla medycyny dotyczą więc zarówno syntezy nowych polimerów, w tym wykorzystania nowych inicjatorów lub katalizatorów polimeryzacji, jak i oceny ich biokompatybilności, bez której charakterystyka ich budowy oraz właściwości użytkowych mogłaby być bezcelowa. Przedłożona mi do oceny praca dotycząca syntezy i charakterystyki polimerów typu poliestrów alifatycznych, które według obecnego stanu wiedzy mogą być biokompatybilne i biodegradowalne mieści się w szerokim nurcie badań nad polimerami dla współczesnej medycyny. Celowość podjęcia tego tematu nie budzi więc wątpliwości.

Cała praca doktorska jest dość obszerna, liczy 163 strony, w tym 193 odnośniki literaturowe, a ponadto aneks, na który składają się kody źródłowe programu COPOINT do obliczeń współczynników reaktywności, napisane w Microsoft QuickBasic według publikacji U.Beginn'a w e-Polymers z uzupełnieniami i danymi dla kopolimeryzacji dwóch par

komonomerów używanych w pracy: węglan trimetylenu (TMC) -  $\epsilon$ -kaprolakton (CL) oraz TMC – węglan dimetylotrimetylenu (DTC).

Imponujący pod względem formalnym jest bardzo szczegółowy spis treści liczący aż 87 pozycji, który daje wyobrażenie o szerokim zakresie badań prowadzonych w ramach pracy doktorskiej, ale też stanowi zapowiedź licznych usterek redakcyjnych spotykanych w tekście pracy, a nawet w wykazie skrótów i symboli.

Część badawcza pracy poprzedzona zwięźle przedstawionym celem i zakresem pracy zajmuje ok. 100 stron i zgodnie z zapowiedzią dotyczy opracowania syntezy resorbowalnych homo- i kopolimerów TMC, DTC, CL i L-laktydu (LLA) w obecności wybranych związków cynku, wyboru najbardziej efektywnych spośród nich, ustalenia mechanizmu polimeryzacji, określenia mikrostruktury otrzymanych polimerów i wybranych ich właściwości, a także obejmuje pierwsze próby ich praktycznego wykorzystania w charakterze podłoża dla inżynierii tkankowej oraz matryc w DDS typu monolitycznego. Tak szeroki zakres pracy powoduje, że poziom poszczególnych części jest zróżnicowany.

Najwięcej uwagi doktorantka poświęciła homopolimeryzacji TMC, dla której wytypowała dwa najbardziej efektywne inicjatory: jednowodny acetyloacetonian cynku oraz etyloetoksy cynk, które pozwalały uzyskać w wyniku polimeryzacji w stopie w krótkim czasie całkowitą konwersję monomeru w polimer wielkocząsteczkowy o masie molowej zbliżonej do teoretycznej. Związki te, a szczególnie pierwszy z nich wykorzystywała również w kopolimeryzacji TMC z węglanem dimetylotrimetylenu, L-laktydem i kaprolaktonem. Wydaje się rzeczą naturalną, że ze względu na bardzo korzystne wyniki polimeryzacji podjęła próbę wyjaśnienia mechanizmu polimeryzacji i kopolimeryzacji używanych monomerów, a następnie podjęła badania struktury makrocząsteczek i jej wpływu na wybrane właściwości użytkowe otrzymywanych polimerów.

Dużo uwagi poświęciła badaniom mechanizmu polimeryzacji TMC wobec acetoacetonianu cynku. Opracowując propozycję mechanizmu polimeryzacji wykorzystywała zarówno informacje literaturowe, jak i obserwacje własne reakcji modelowych używanych związków cynku z monomerem, dokonywane z wykorzystaniem współczesnych technik instrumentalnych:  $^1\text{H}$  NMR i FTIR oraz fakt wydzielania dwutlenku węgla i pomiary jego ilości. Zaproponowała dość złożony mechanizm wyjaśniający logicznie stwierdzone fakty. Propozycja mechanizmu byłaby jednak jeszcze bardziej przekonująca, gdyby nie powoływała się trzykrotnie na widmo 5.3.2.C, którego w pracy nie ma. Interesujący jest stwierdzony fakt żyjącego charakteru polimeryzacji, a ponadto duża jej szybkość i praktycznie ilościowa konwersja, oraz obecność dwóch grup hydroksylowych na końcach

łańcucha. Doktorantka zaproponowała także mechanizm polimeryzacji TMC wobec etyloetoksy cynku.

Jest rzeczą oczywistą, że właściwości polimerów jakiegoś monomeru można modelować m.in. przez kopolimeryzację z innymi monomerami, a właściwości produktów polimeryzacji zależą m.in. od udziału komonomerów w kopolimerze. Doktorantka nie tylko otrzymała szereg kopolimerów TMC z wymienionymi wyżej komonomerami, ale też wykonała badania mające na celu wyjaśnienie mechanizmów kopolimeryzacji oraz mechanizmu homopolimeryzacji jednego z komonomerów – laktydu wobec acetyloacetonianu cynku. Okazał się on inny niż mechanizm aktywowanego monomeru w polimeryzacji TMC, gdyż polimeryzacja laktydu wobec acetyloacetonianu zachodzi według mechanizmu koordynacyjno-insercyjnego, co rzutowało również na mechanizm kopolimeryzacji tych monomerów, podobny do mechanizmu homopolimeryzacji laktydu. Kopolimery TMC z laktydem otrzymywane wobec acetyloacetonianu cynku miały budowę multiblokową, co okazało się korzystne ze względu na ich właściwości mechaniczne. W kolejnym etapie pracy okazało się, że najlepszym inicjatorem kopolimeryzacji TMC z kaprolaktonem jest etyloetoksy cynk pozwalający bardzo szybko otrzymywać kopolimery wielkocząsteczkowe o budowie multiblokowej.

Doktorantka wykazała dużą determinację i znajomość rzeczy obliczając m.in. na podstawie widm NMR podstawowe parametry struktury łańcucha, tzn. średnie długości mikrobloków i współczynnik randomizacji łańcucha dla kilku kopolimerów.

Jak w przypadku każdej kopolimeryzacji ważna jest znajomość reaktywności komonomerów i Doktorantka wyznaczyła współczynniki reaktywności dla poszczególnych par komonomerów, nawet w przypadku polimeryzacji zachodzącej z dużą szybkością, kiedy nie było możliwe wykorzystanie tradycyjnej metody Finnemana – Rossa. Problem ten udało się rozwiązać przy pomocy programu komputerowego COPOINT.

Bogaty program badawczy związany z otrzymywaniem polimerów i charakterystyką ich struktury oraz podstawowych właściwości Doktorantka uzupełniła próbami praktycznego wykorzystania swoich obserwacji oraz otrzymanych polimerów. Rzadko spotykanym elementem tego typu prac jest próba otrzymania kopolimeru metodą reaktywnego wytlączania mieszaniny TMC i CL, w wyniku której otrzymane zostały profile ciągle wielkocząsteczkowego polimeru. W pracy opisane zostały także wstępne próby aplikacyjne niektórych otrzymanych polimerów (rusztowania dla inżynierii tkankowej, DDS-y monolityczne) oraz ocena ich biokompatybilności na podstawie obserwacji zachowania się ludzkich chondrocytów dokonanych w Śląskim Uniwersytecie Medycznym. Wyniki tych

prób, aczkolwiek ujawniające dość powierzchowną znajomość tych zagadnień oceniam jako bardzo interesujące.

Duża wartość merytoryczna pracy związana ze znajomością współczesnych technik instrumentalnych, umiejętnością planowania eksperymentów oraz wnikliwą interpretacją wyników nie idzie jednak w parze z poziomem redakcyjnym dysertacji. Zastrzeżenia dotyczą nie tylko braku starannej korekty, ale też używania nielogicznych, a niekiedy nieprawidłowych, określeń, angielskie wtrącenia i nazwy w polskim tekście, niekonsekwencji w podawaniu informacji bibliograficznych lub ich niekompletności, niezręczności w konstruowaniu tablic itd. Wymienię tylko kilka przykładów z licznych zauważonych niedociągnięć tego typu.

Już w spisie treści i wykazie skrótów, pojawiają się określenia: „...wytrzymałość mechaniczna na rozciąganie i „...wytrzymałość mechaniczna na ściskanie” (p. 4.3), co rodzi pytanie, czy zdaniem Autorki wytrzymałość na rozciąganie itp. może być inna niż mechaniczna? Właściwości mechaniczne sprawiają Doktorantce kłopot również w tekście pracy, np. na s. 140 można przeczytać o „napreżeniu na zerwanie”, w wykazie skrótów na s. 7 symbol  $\epsilon_{\max}$  opisany jest jako maksymalne wydłużenie zamiast maksymalne wydłużenie względne, a na s. 132 pisze o współczynniku maksymalnego wydłużenia mając zapewne na myśli wydłużenie względne przy zerwaniu będące miarą elastyczności tworzywa, które jednak na s. 131 nazywa parametrem wytrzymałości mechanicznej. Nie sprawia dobrego wrażenia użycie „and” zamiast polskiego „i” (s. 114), lub dziwne konstruowanie nazw związków chemicznych, np. „oxazolina” (s. 86), „glikol neopentyłu” (s. 53), lub „trifluorometylosulfonat metyłu” (s.16). Określenie „współczynniki reaktywności kopolimeryzacji” (p.4.5) sugeruje, że to kopolimeryzacja ma jakąś reaktywność. Na s. 96 Doktorantka kopolimeryzuje kopolimery zamiast komonomery, a na s. 21 polimeryzuje poliwęglan. Analizując znaczenie składu monomerowego, czyli udziału komonomerów w mieszaninie reakcyjnej lub w polimerze Autorka pisze o składzie monomerów, który pomijając sprawę ewentualnych zanieczyszczeń jest zawsze taki sam i wynika ze wzoru chemicznego. Z podpisów rys. 5.4.4.1-6 wynika, że termogramy otrzymywano w obecności związków cynku, które to związki w rzeczywistości użyte były do otrzymania kopolimerów, a nie termogramów. Można domyślić się, co Autorka miała na myśli pisząc „szybkość nadspodziewana”, lub „końcowe właściwości” kopolimerów, ale co ma oznaczać „przebieg w postaci przebiegających zmian” (s. 84)? Autorka dysertacji zamiast roztworu benzenowego lub roztworu w benzenie itd. stale używa roztworu benzenu lub innego rozpuszczalnika (roztworu w czym?), a nawet pisze o „produktach ubocznych w oddestylowanym roztworze

benzenu". Wydaje się, że Autorka pisząc wielokrotnie „wydajność” ma na myśli konwersję monomerów. W tekście pracy często widoczny jest brak zdecydowania Doktorantki w sprawach terminologicznych i redakcyjnych. Masę molową nazywa też masą cząsteczkową lub ciężarem cząsteczkowym, rozkład mas molowych nazywa również dyspersją lub rozrzutem, działania własne opisuje w zarówno w formie osobowej, jak i bezosobowej. Zbędne jest wielokrotnie wyjaśnianie w formie przypisów pod kolejnymi tabelami symboli ujętych w wykazie skrótów lub wyjaśnionych już wcześniej, co prowadzi czasem do sytuacji, kiedy ilość przypisów pod niewielką tabelką zbliża się do 10.

Poza niefortunnymi lub wprost nieprawidłowymi terminami, których znaczenia można się domyślać w pracy są też stwierdzenia dyskusyjne, np. na s.142 Autorka informuje, że do zastosowań farmaceutycznych konieczne jest duże  $M_n$  polimerów, a na s. 151, że w przypadku nośników leków ważna jest ich duża wytrzymałość mechaniczna i elastyczność, z czym trudno się zgodzić mając na uwadze różnorodność rozwiązań DDS-ów, z których część jest nawet rozpuszczalna w płynach fizjologicznych. Trudno też zgodzić się z tym, że grupa karbonylowa jest to grupa estrowa (s. 118).

Te i inne niedoróbki redakcyjne nie umniejszają jednak wartości merytorycznej tej pracy oraz dużego nakładu pracy wykonanej przez samą Doktorantkę, jak również jej umiejętności rozszerzenia zakresu badań na drodze współpracy ze specjalistami z innych dziedzin, co pozwoliło na wstępną ocenę biologiczną nowych polimerów. Pani mgr inż. Pastusiak wykazała się też znajomością nowoczesnych metod instrumentalnych identyfikacji oraz charakterystyki produktów polimeryzacji oraz umiejętnością ich wykorzystania. W moim przekonaniu pozwala to uznać przedstawioną pracę jako odpowiadającą wymaganiom ustawy o tytułach i stopniach naukowych w odniesieniu do rozpraw doktorskich. W związku z tym wnoszę o dopuszczenie mgr inż. Małgorzaty Pastusiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Gliwice 2012.09.19



J.Łukaszczyk