



POLITECHNIKA WARSZAWSKA

WYDZIAŁ CHEMICZNY

ul. Noakowskiego 3
00-664 Warszawa
tel. (+22) 234-7562
fax (+22) 234-2741

Prof. dr hab. inż. Gabriel Rokicki

e-mail: gabro@ch.pw.edu.pl

Warszawa 3.09.2012 r.

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Pastusiak zatytułowanej: „Bioresorbowalne poliwęglany i poli(estro-węglany): synteza, właściwości i próby aplikacji”



Poliwęglany i poliestry alifatyczne ze względu na ich biogodność i biodegradowalność stanowią materiały, które w coraz większym stopniu znajdują zastosowanie w medycynie m.in. jako nici chirurgiczne, nośniki leków czy ostatnio jako rusztowania do odbudowy tkanek. W większości otrzymywane są one metodą polimeryzacji z otwarciem pierścienia w obecności katalizatorów bazujących na związkach metali przejściowych. Najpowszechniej wykorzystywanym katalizatorem, ze względu na dopuszczenie do zastosowań medycznych przez FDA, jest 2-etyloheksanian cyny(II). Jednakże biorąc pod uwagę toksyczne właściwości związków cyny należy się spodziewać zaostrzenia kryteriów jakie w przyszłości będą musiały spełniać katalizatory pozostające w polimerach stosowanych jako materiały bioresorbowalne.

Opracowanie procesu syntezy alifatycznych poliwęglanów i poli(estro-węglanów) o dużych masach molowych z wykorzystaniem wykazujących dużą aktywność nietoksycznych katalizatorów, stanowiły kanwę rozprawy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Pastusiak wykonanej w Centrum Materiałów Polimerowych i Węglowych PAN w Zabrze pod kierunkiem dr hab. Piotra Dobrzyńskiego prof. PAN, uznanego specjalisty z dziedziny polimerów.

Cel naukowy pracy został jasno i precyzyjnie sformułowany, a praca dobrze zaplanowana.

Mgr M. Pastusiak postawiła sobie za cel opracowanie metod otrzymywania poli(węglanów trimetylenu) i kopolimerów węglanu trimetylenu z innymi heterocyklicznymi monomerami takimi jak L-laktyd, ϵ -kaprolakton czy węglan

neopentyłu. Polimery te powinny charakteryzować się dużymi masami molowymi i odpowiednią zawartością fazy krystalicznej warunkującymi dobre właściwości mechaniczne, biogodność i odpowiednią szybkość bioresorpcji.

Mgr inż. M. Pastusiak na podstawie analizy literatury przedmiotu słusznie konstatuje, że aby cel ten osiągnąć można wykorzystać jako katalizatory acetyloacetoniany mało toksycznych metali, takich jak cynk, żelazo i wapń oraz etyloetoksy cynk.

W pierwszej fazie swojej pracy mgr Małgorzata Pastusiak syntezowała poli(węglany trimetyleny) testując wyżej wymienione katalizatory. Najbardziej efektywnymi okazały się: jednowodny acetyloacetonian cynku(II) i etyloetoksy cynk(II). Czas polimeryzacji z ich udziałem, do osiągnięcia konwersji bliskiej 100%, nie przekraczał 10 min, a masy molowe poliwęglanów dochodziły do 100 000 g/mol.

Kolejny etap pracy polegał na badaniu procesu kopolimeryzacji węglanu trimetyleny z L-laktydem prowadzonej w obecności jednowodnego acetyloacetonianu cynku(II) i etyloetoksy cynku(II). Jak się okazało kopolimeryzacja, nawet z udziałem małej ilości L-laktydu, przebiega ze znacznie mniejszą szybkością. Wyznaczone przez Doktorantkę współczynniki reaktywności wskazały z kolei na większą reaktywność L-laktydu w stosunku do TMC, co w pierwszej fazie kopolimeryzacji skutkowało większym udziałem jednostek L-laktydowych w kopolimerze. Taki przebieg kopolimeryzacji powodował, że kopolimery nawet przy stosunkowo małej zawartości L-laktydu wykazywały krystaliczność. Doktorantka słusznie wnioskuje, że zastosowanie acetyloacetonianu cynku(II) jako katalizatora ogranicza reakcje transestryfikacji i pozwala uzyskać znacznie większy stopień krystaliczności oraz większe wytrzymałości mechaniczne w odróżnieniu od wcześniej opisanych kopolimerów otrzymywanych przez innych autorów z udziałem katalizatorów opartych na związkach cyny i cyrkonu.

Fragment pracy, według recenzenta najbardziej wartościowy, dotyczył charakteryzowania kopolimerów węglanu trimetyleny z L-laktydem oraz z ϵ -kaprolaktonem. Doktorantka na podstawie widm ^1H i ^{13}C NMR oszacowała średnie długości mikrobloków. Kopolimery syntezowane przez mgr M. Pastusiak charakteryzowały się dłuższymi sekwencjami zarówno bloków węglanowych, jak i L-laktydowych oraz kaprolaktonowych niż te otrzymane w obecności związków cyny czy cyrkonu.

Mgr M. Pastusiak zaproponowała oryginalne mechanizmy polimeryzacji z otwarciem pierścienia węglanu trimetylenu oraz L-laktydu z udziałem jednowodnego acetyloacetonianu cunku(II). Aby udowodnić mechanizm badała produkty reakcji $Zn(acac)_2 \cdot H_2O$ z TMC oraz L-laktydem przy różnych stosunkach molowych za pomocą analizy widm 1H , ^{13}C NMR oraz IR.

Należy podkreślić, że opracowane przez doktorantkę kopolimery węglanu trimetylenu z ϵ -kaprolaktonem poddane zostały wstępnym badaniom biogodności. Wykazały one, że chondrocyty zachowują zdolność do proliferacji w obecności tych kopolimerów, co uzasadnia stwierdzenie o ich biogodności. Ponadto kopolimery te ze względu na dużą wytrzymałość mechaniczną i elastyczność stanowią bardzo dobry, perspektywiczny materiał do zastosowań jako nośnik leków.

Wstępne badania kopolimerów węglanu trimetylenu z węglanem neopentylu potwierdziły możliwości wykorzystania ich jako materiałów do formowania porowatych podłoży do hodowli tkanek miękkich.

Biorąc powyższe pod uwagę uważam, że Doktorantka w pełni zrealizowała założony cel badawczy. Zaprezentowane obszerne badania, zastosowane metody badawcze oraz analiza uzyskanych wyników wykazały dużą dociekliwość badawczą Doktorantki.

Obszerna, licząca 168 stron rozprawa doktorska mgr inż. M. Pastusiak ma klasyczny układ i składa się z trzech części: literaturowej, eksperymentalnej i omawiającej wyniki badań. Część poświęcona dyskusji wyników stanowi ponad 60% całości, co wskazuje na właściwą ich proporcję. Pracę czyta się dobrze, chociaż niekiedy nieco rażą stosowane przez Autorkę szeroko rozumiane skróty myślowe.

Część literaturowa zawiera podstawowe wiadomości dotyczące metod syntezy bioresorbowalnych poliwęglanów i poli(estro-węglanów) oraz ich właściwości pod kątem możliwości zastosowań w medycynie. W dyskusji nad stanem wiedzy zapewne pomocna była cytowana literatura obejmująca w sumie 193 pozycje. Ten rozdział napisany jest przejrzysto, a przedstawiony materiał stanowi dobre wprowadzenie do prezentacji wyników własnych. Część ta kończy się podsumowaniem uzasadniającym podjęcie tematu pracy.

Wracając do merytorycznej oceny pracy, z przyjemnością stwierdzam dobry poziom opisu jej części doświadczalnej. Podane przez Doktorantkę opisy

przeprowadzonych eksperymentów wydają się na tyle szczegółowe, że pozwalają na ich odtworzenie.

W pracy pojawiają się niestety błędne sformułowania i tzw. błędy literowe. Nazwa $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ to oktanian cyny(II) a nie „oktenian”. Nie jest to „literówka”, gdyż nazwa ta stosowana jest konsekwentnie w całej pracy. Jest to o tyle dziwne, że obok występująca pełna nazwa: „2-etyloheksanian cyny(II)” (str.6) jest poprawna.

Nie ma „kompleksów ziem rzadkich” a raczej kompleksy metali ziem rzadkich.

Nie można, jak twierdzi Autorka „polimeryzować kopolimerów cyklicznych węglanów” (m.in. tytuł rozdziału 2.2.3.4. na str. 28).

Niepotrzebnie Autorka dodaje 1,3- w nazwie węglanu trimetylenu („węglan 1,3-trimetylenu”). Podobnie niezręczna jest nazwa „węglan 2,2-dimetylotrimetylenu”; lepiej nazywać ten monomer jako węglan neopentyłu lub 5,5-dimetylo-1,3-dioksan-2-on lub węglan 2,2-dimetylo-1,3-propanodiolu.

Jeśli chodzi o krytyczne uwagi merytoryczne, to dotyczą one terminów „inicjator” i „katalizator polimeryzacji”. Doktorantka używa tych terminów w sposób wymienny. W przypadku zaproponowanego przez doktorantkę mechanizmu polimeryzacji węglanu trimetylenu, w którym jednowodny $\text{Zn}(\text{acac})_2$ aktywuje cząsteczki TMC w żadnym przypadku nie można go nazywać inicjatorem. Oczekuję wyjaśnienia tych pojęć na publicznej obronie.

Podstawowym problemem wymagającym wyjaśnienia jest też sformułowanie, że polimeryzacja TMC w obecności jednowodnego $\text{Zn}(\text{acac})_2$ ma „charakter jonowy” (str. 91 w. 3). Na zamieszczonym schemacie 5.3.1 nie zauważyłem centrum jonowego. Według zaproponowanego mechanizmu proces ten ma charakter polireakcji stopniowej, w której terminalne grupy hydroksylowe reagują z aktywowanym cyklicznym węglanem z odtworzeniem grupy OH. Zwykle polireakcja stopniowa biegnie z mniejszą szybkością niż jonowa i koordynacyjna. Poza tym w zamieszczonym schemacie źle zostały postawione nawiasy we wzorach poliwęglanów (zapis taki sugeruje, że tworzą się wiązania nadtlenkowe; a w drugim równaniu, że n-razy powtarza się kompleks z $\text{Zn}(\text{acac})_2$).

Według recenzenta acetyloacetonian cynku(II) prawdopodobnie reagował z diolem (mała wartość stałej równowagi, stąd nie obserwowano zmian w widmach) i polimeryzacja biegła według mechanizmu koordynacyjno-insercyjnego. Jak wykazali Duda i Penczek oktanian cyny(II) reaguje z alkoholem „wypychając” cząsteczkę kwasu oktanowego (reakcja ta charakteryzuje się też małą wartością stałej

równowagi) i właściwym katalizatorem polimeryzacji TMC jest produkt z centrum aktywnym Sn-OR. Wartość pKa kwasu karboksylowego jest mniejsza (ca. 4.8) od enolowej formy acetyloacetonianu (ca. 10), dlatego trudno wykluczyć podobną reakcję $Zn(acac)_2$ z alkoholem. Jak wynika z tabeli 5.1.1.1 polimeryzacja TMC wobec bezwodnego $Zn(acac)_2$ będzie znacznie wolniej, co wskazuje na małe stężenie inicjatora – (ślady wody generujące 1,3-propanodiol). Masa molowa otrzymanego polimeru była znacznie większa od wyliczonej ze stosunku molowego TMC/ $Zn(acac)_2$. W przypadku jednowodnego $Zn(acac)_2$ stężenie inicjatora (1,3-propanodiol) jest takie samo jak katalizatora.

W przypadku zaproponowanego mechanizmu polimeryzacji laktydu za pomocą jednowodnego acetyloacetonianu cynku(II) to w widmie 1H NMR produktów reakcji $Zn(acac)_2$ z L-laktydem (1:1) nie zgadza się stosunek intensywności sygnału protonu 13 (pochodzącego od zdeprotonowanego laktydu) do sumy intensywności protonów 6 i 7, pochodzących od wolnego acetyloacetonu. Sygnał 13 jest wielokrotnie bardziej intensywny od sumy intensywności sygnałów 6 i 7, a przecież w przypadku tworzenia się zdeprotonowanego laktydu powinna powstawać równomolowa ilość acetyloacetonu. Oczekuję wyjaśnienia tych kwestii przez Doktorantkę na obronie.

Jeśli chodzi o katalizator etyloetoksy cynkowy, to jak słusznie zauważyła Doktorantka, na podstawie analizy uzyskanych wyników, ma on budowę bardziej złożoną niż wynika z prostego wzoru chemicznego (Rys. 5.6.3.1). Jak wynika z prac nieżyjącego już specjalisty od polimeryzacji monomerów heterocyklicznych prof. W. Kurana w akcie reakcyjnym otwarcia pierścienia muszą być zaangażowane dwa atomy cynku katalizatora cynkoorganicznego. Katalizator EtO-Zn-Et ma zatem budowę zasocjowaną (W. Kuran, *Prog. Polym. Sci.* **23**, 919 (1998), W. Kuran, "Principles of Coordination Polymerisation", Wiley, New York, 2001) z aktywnymi centrami o budowie: ($\rightarrow Zn-O \rightarrow Zn-O \rightarrow$).

Powyższe uwagi krytyczne nie wpływają jednak znacząco na pozytywną ocenę pracy. Po uwzględnieniu takich elementów, jak aspekt poznawczy i aplikacyjny pracy, uważam, że stanowi ona istotny wkład do wiedzy na temat polimeryzacji z otwarciem pierścienia cyklicznych węglanów i estrów. Praca z pewnością przyczyni się też może do opracowania technologii wytwarzania nowoczesnych biomateriałów, jakimi są alifatyczne poliwęglany i poli(estro-węglany). Wyniki prezentowane w pracy mgr M. Pastusiak zostały opublikowane w postaci 11 artykułów w dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (7 związanych tematycznie z rozprawą i 4 z poza tej

tematyki), 12 posterów i komunikatów konferencyjnych oraz 1 patentu i 1 zgłoszenia patentowego. Jak widać, dorobek naukowy doktorantki jest naprawdę znaczący, chociaż praca, jak sądząc z dat publikowania artykułów, realizowana była przez co najmniej 8 lat.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że recenzowana praca spełnia wszystkie wymogi zwyczajowe i formalne stawiane przez ustawę rozprawom doktorskim i zwracam się do Rady Wydziału Chemicznego Politechniki Śląskiej w Gliwicach o dopuszczenie mgr inż. Małgorzaty Pastusiak do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz publicznej obrony.

