



Politechnika Łódzka

Instytut Technologii Polimerów i Barwników

Łódź, 15.12.2025

prof. dr hab. inż. Joanna Pietrasik
Politechnika Łódzka
Wydział Chemiczny
Instytut Technologii Polimerów i Barwników

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Grzegorza Przesławskiego
pt. Projektowanie i otrzymywanie funkcjonalnych polimerów gwiaździstych o
działaniu antybakteryjnym i kontrastującym do modyfikacji cementów kostnych**

Promotor: dr hab. inż. Agnieszka Marcinkowska, prof. PP

Promotor pomocniczy: dr inż. Katarzyna Szcześniak

Cementy kostne to specjalistyczne biomateriały wykorzystywane w ortopedii i traumatologii do mocowania implantów, wypełniania ubytków kostnych oraz stabilizacji złamań. Nie są one „klejem” w sensie chemicznym; stanowią materiał, który po utwardzeniu mechanicznie kotwiczy implant w kości lub wypełnia przestrzeń w tkance kostnej.

Pomimo intensywnych badań nad tymi materiałami, cementy kostne wciąż borykają się z pewnymi wyzwaniami związanymi z ich właściwościami mechanicznymi, biologicznymi i klinicznymi. Konwencjonalne cementy na bazie PMMA zapewniają odpowiednią wytrzymałość na ściskanie, jednak są kruche, wykazują niską bioaktywność i nie tworzą chemicznego połączenia z kością, co może prowadzić do słabej osteointegracji i długoterminowego obłuzowania implantu. Dodatkowo, ich egzotermiczna polimeryzacja oraz uwalnianie resztek monomerów stwarzają ryzyko termicznego i chemicznego uszkodzenia otaczających tkanek. Kolejnym poważnym wyzwaniem jest osiągnięcie odpowiednich właściwości wiązania, jednocześnie zachowując możliwość wstrzykiwania i stabilność mechaniczną w warunkach fizjologicznych. Niedopasowanie sztywności cementów kostnych do naturalnej kości może prowadzić do osłabienia naprężeń i wtórnych złamań. W przypadku cementów resorbowalnych i bioaktywnych trudne pozostaje kontrolowanie szybkości degradacji, by uniknąć przedwczesnej utraty integralności mechanicznej. Ostatecznie, wprowadzenie funkcji przeciwbakteryjnych lub bioaktywnych często pogarsza właściwości mechaniczne, co podkreśla wyzwanie opracowania wielofunkcyjnych cementów kostnych o odpowiednich właściwościach.

Nie ulega wątpliwości, że część problemów związanych z cementami kostnymi można rozwiązać przez optymalizację ich składu oraz struktury. W tym kontekście



ul. Stefanowskiego 16, 90-537 Łódź, budynek A8
tel. +48 42 631-32-10, e-mail: polbarw@info.p.lodz.pl, www.polimbarw.p.lodz.pl
Adres do korespondencji:
ul. Żeromskiego 116, 90-924 Łódź



Część literaturowa rozprawy, obejmująca cztery główne rozdziały, stanowi spójny i przemyślany fragment pracy. Rozpoczyna się od ogólnych informacji dotyczących cementów kostnych oraz ich klasyfikacji. W kolejnej części przedstawiono charakterystykę akrylowych cementów kostnych, zwracając szczególną uwagę na ich skład i właściwości. Następnie omawiane są metody modyfikacji akrylowych cementów kostnych, z naciskiem na wpływ tych modyfikacji na właściwości mechaniczne, maksymalną temperaturę i czas utwardzania, a także właściwości antybakteryjne. Ostatni rozdział poświęcono zagadnieniom polimeryzacji rodnikowej, w szczególności polimeryzacji wolnorodnikowej oraz polimeryzacji rodnikowej z przeniesieniem atomu (ATRP).

Przegląd literatury został opracowany bardzo starannie, a dobór poszczególnych zagadnień należy uznać za uzasadniony. Pan mgr inż. Grzegorz Przesławski w sposób klarowny i rzeczowy wprowadza czytelnika w problematykę cementów kostnych, omawiając najistotniejsze zagadnienia oraz zwracając uwagę na mechanizmy, metody syntezy i wybrane zastosowania tych materiałów. Część literaturowa rozprawy jednoznacznie wskazuje na istniejącą lukę w aktualnym stanie wiedzy, którą Autor postanowił wypełnić w ramach prowadzonych badań.

Rozdział dotyczący celu pracy jest jasno zdefiniowany, a zawarte hipotezy badawcze nie budzą wątpliwości co do celowości przeprowadzonych badań. Schematy graficzne w dysertacji w przejrzysty sposób ilustrują zakres prowadzonych badań oraz zastosowaną metodykę badawczą.

Następująca kolejno część eksperymentalna zawiera wzory półstrukturalne oraz charakterystykę stosowanych odczynników, a także zastosowaną aparaturę badawczą i sprzęt laboratoryjny. Opisano w niej procedury syntez oraz modyfikacji, a także metody badawcze oraz warunki poszczególnych analiz. Na końcu tego rozdziału wymieniono współpracowników, którzy wnieśli swój wkład na różnych etapach realizacji badań.

Rezultaty i dyskusja wyników obejmują trzy spójne rozdziały. W pierwszym z nich mgr inż. Grzegorz Przesławski opisał procedurę syntezy modyfikowanych monomerów, inicjatorów, polimerów, w tym polimerów gwiazdzystych.

Modyfikowane monomery zawierały w swoim składzie eugenol (EU), ampicylinę oraz gadolin. W przypadku eugenolu w procesie jego modyfikacji wykorzystano grupę hydroksylową i grupę alilową. Drugim reagentem był odpowiednio kwas metakrylowy (MAA) lub dwufunkcyjny tiol (T2). Produkty reakcji charakteryzowano za pomocą spektroskopii ^1H , ^{13}C NMR, ATR-FTIR.

Cząsteczki ampicyliny (AMP) wprowadzano do liniowego poli(metakrylanu metylu) (PMMA), poprzez reaktywne grupy końcowe, tj. grupy hydroksylowe obecne na jednym z końców łańcucha. W alternatywnym podejściu w pierwszej kolejności wykonywano modyfikację inicjatora PEG-Br ampicyliną, który następnie

wykorzystywano w polimeryzacji MMA. Otrzymane produkty reakcji charakteryzowano z wykorzystaniem spektroskopii NMR oraz chromatografii żelowej wykluczania (GPC).

W przypadku gadolinu proces syntezy monomeru składał się z 2 etapów i obejmował otrzymanie wodorotlenku gadolinu, a następnie jego reakcji z kwasem metakrylowym w ściśle określonych warunkach. Otrzymany produkt analizowano za pomocą spektroskopii w podczerwieni, NMR oraz dyfrakcji rentgenowskiej (XRD).

W tej części opisano również syntezę polidopaminy oraz jej charakteryzację za pomocą spektroskopii ATR-FTIR.

Obszernie opisano również syntezę polimerów gwiazdzistych (STR) zgodnie z mechanizmem ATRP lub ARGET ATRP wykorzystując podejście „ramię pierwsze”, stosując PEG₄₅MEM oraz zsyntezowany uprzednio PEG₄-PMMA. Glikol dimetakrylanowy (EGDM) pełnił rolę substancji sieciującej, natomiast metakrylan 2-(dimetyloamino)etylu (DMAEMA) był zastosowany jako monomer. Alternatywnie w miejsce DMAEMA stosowano zmodyfikowany monomer EU-MAA (STR-EU-MAA) lub jego mieszaninę z DMAEMA (STR-D-EU-MAA). Wydajność syntezy monitorowano z wykorzystaniem GPC. Dodatkowo rejestrowano widma DOSY NMR oraz w przypadku śledzenia konwersji monomeru wykonywano pomiary z wykorzystaniem chromatografii gazowej (GC) czy ¹H NMR. W przypadku otrzymanych gwiazd STR-EU-MAA okazały się one wykazywać właściwości antybakteryjne, co potwierdzono badaniem żywotności komórek kultur bakterii *E. coli*. Podobne badania przeprowadzono również dla otrzymanych gwiazd z ampicyliną, STR-AMP-PEG₄-PMMA. W przypadku pochodnych gadolinu, wykorzystano go jak monomer sieciujący w mieszaninie z EGDMA na etapie syntezy gwiazd (STR-Gd(MAA)₃). Zastosowanie tego typu modyfikacji umożliwiło otrzymanie stabilnych gwiazd o właściwościach kontrastujących w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego.

Gwiazdy zawierające jako ramiona PEG₄₅MEM, usieciowane EGDMA w obecności DMAEMA następnie wykorzystano do utworzenia kompleksów tychże gwiazd odpowiednio z eugenolem, antybiotykami, takimi jak ryfampicyną (RIF) i ampicyliną (AMP), cząstkami srebra utworzonymi *in situ* środowiska gwiazd. Otrzymane kompleksy scharakteryzowano i zbadano pod kątem ich aktywności antybakteryjnych wykorzystując min. spektroskopie UV-Vis, ATR-FTIR, ¹H NMR 2D NOESY. Właściwości antybakteryjne zbadano również dla kompleksu Captisol® i eugenolu.

Do tej części rozprawy nasuwają się następujące komentarze:

1. Czy rozważano możliwość wprowadzenia do struktury polimerów gwiazdzistych wiązań degradowalnych, na przykład wiązań disiarczkowych, i czy mogłoby to przynieść korzystny efekt?
2. Czy masa cząsteczkowa ramion wykorzystanych do syntezy polimerów gwiazdzistych wynikała z wcześniejszych doświadczeń i prac zespołu badawczego? Innymi słowy, na podstawie jakich przesłanek dobrano masę cząsteczkową ramion gwiazdy?

Kolejny rozdział zawiera wyniki badań odnoszących się do składu cementu kostnego. Dobór składu podyktowany był właściwościami mechanicznymi,

elastycznością oraz podstawowymi parametrami procesu utwardzania, takim jak czas utwardzania, maksymalna temperatura utwardzania oraz czas wyrabiania (w pracy zastosowano anglojęzyczną terminologię dla tego parametru – doughing time). Pan mgr inż. Grzegorz Przesławski wyselekcjonował odpowiednio monomery, zawartość fazy proszkowej i ciekłej oraz stężenie składników układu inicjującego. Do charakterystyki cementów wykorzystywał min. takie techniki jak DSC, mikroskopię SEM, MRI. Badania antybakteryjne przeprowadzono z wykorzystaniem szczepu *E. coli* oraz *S. aureus*.

Zakładam, iż optymalny skład oznaczony jako faza proszkowa – 0,8 K1 i 0,2 K2 odnosi się odpowiednio do komponentów 1 i 2 wymienionych na początku podrozdziału 2.2.1., tj. Eudragit L100 oraz Eudragit L100-55. Fazę ciekłą stanowiła mieszanina metakrylanu 2-hydroksyetylu (HEMA), metakrylanu metylu (MMA) oraz dimetakrylanu glikolu trietylenowego (TEGDM) w stosunku wagowym 0,7/0,15/0,15. Kluczowe znaczenie miało dobranie odpowiedniego stężenia składników układu sieciującego, czyli nadttlenku benzoilu (BPO) oraz N,N-dimetyloaniliny (DMA). Wybór tego układu redoks był podyktowany koniecznością ograniczenia wzrostu temperatury podczas procesu utwardzania cementu kostnego, która w skrajnych przypadkach może prowadzić do martwicy otaczających tkanek. Na podstawie przeprowadzonych badań kinetyki polimeryzacji stwierdzono, że najlepsze warunki reakcji sieciowania uzyskano, stosując układ sieciujący zawierający 0,3% masowych inicjatora BPO i 0,5% masowych koinicjatora DMA.

Modyfikacje cementów kostnych stanowią ostatni rozdział części eksperymentalnej i skupiają się na właściwościach mechanicznych cementów, ich właściwościach antybakteryjnych oraz możliwościach dostarczania leków oraz środków kontrastujących.

W pierwszej kolejności opisano wyniki dotyczące wprowadzenia w ich skład antybiotyków, ampicyliny i ryfampicyny. Analiza podstawowych parametrów cementów wykazała, iż spełniają one normy ISO 5833, jak również wykazują właściwości antybakteryjne (*E. Coli*), w szczególności ryfampicyna. Niemniej jednak nie działają korzystnie na proces utwardzania cementów. Zastosowanie ryfampicyny w formie kompleksu z gwiazdami polimerowymi STR:RIF; STR-EU-MAA:RIF również nie wpłynęło korzystnie na właściwości i proces utwardzania cementów w porównaniu z cementem niemodyfikowanym. Efektem korzystnym było przedłużone uwalnianie antybiotyku, co miało pozytywny efekt z punktu widzenia aktywności antybakteryjnej. Kolejny rozdział dotyczy kompleksów gwiazd polimerowych z ampicyliną. Do badań wykorzystano następujące układy STR:AMP i STR-EU-MAA:AMP. W obu przypadkach nie uzyskano znacząco lepszych właściwości antybakteryjnych cementów (*E.coli*). Alternatywą dla tych układów okazały się być gwiazdy modyfikowane AMP, zawierające kowalencyjnie związaną z polimerem AMP, które z sukcesem obniżyły żywotność bakterii do poziomu ok. 57%.

W pracy wyodrębniono osobny rozdział dotyczący cementów zawierających eugenol. Wykazano, iż takie układy charakteryzują się dobrymi właściwościami mechanicznymi, odmienną morfologią powierzchni (analiza mikroskopowa SEM) w

porównaniu z układem odniesienia oraz pożądanymi właściwościami antybakteryjnymi. Niekorzysty jest jednak wpływ eugenolu na proces utwardzania cementu. Stąd w dalszym etapie badań przygotowano kompleksy eugenolu z polimerem gwiaździstym STR:EU oraz cykodekstryną Captisol®:EU, które następnie dodano do cementów kostnych. Zasadniczo uzyskano pozytywne wyniki właściwości mechanicznych, korzystny wpływ na proces utwardzania oraz właściwości antybakteryjne (*E. coli* i *S. Aureus*).

Dalsze modyfikacje polegały na kowalencyjnym związaniu eugenolu z siecią cementu poprzez wykorzystanie przygotowanych monomerów zawierających grupy metakrylowe (EU-MAA) czy tiolowe (EU-T2). Wyznaczone kinetyki sieciowania potwierdziły korzystny wpływ na przebieg procesu polimeryzacji, jak również uzyskany stopień konwersji monomeru. Miało to wpływ na uzyskane właściwości mechaniczne. Otrzymane materiały wykazywały również zwiększoną aktywność przeciwbakteryjną. Wprowadzenie polimerów gwiaździstych STR-D-EU-MAA i STR-EU-MAA do cementów kostnych miało korzystny wpływ na proces polimeryzacji cementów, pozwoliło także zachować aktywność przeciwbakteryjną (STR-EU-MAA). Mimo obniżenia wytrzymałości na ściskanie zachowano minimalne wymagania normy, stawiane tym materiałom. Eugenol i jego pochodne (EU, EU-MAA, EU-T2) wprowadzono również do cementów modyfikowanych antybiotykiem (RIF, AMP). Okazało się, że wprowadzenie zarówno antybiotyku AMP, jak i EU i jego pochodnych, nie spowodowało różnic we właściwościach mechanicznych w stosunku do cementu bez antybiotyku, natomiast dla cementów z RIF zaobserwowano różnice w zależności od zastosowanego modyfikatora. Wszystkie badane cementy kostne wykazywały aktywność przeciwdrobnoustrojową, przy czym w przypadku cementów zawierających AMP efektywność działania była wyraźnie zależna od rodzaju zastosowanej pochodnej eugenolu. Jest to bardzo korzystny efekt, bowiem należy sądzić, iż dobór kompozycji cementu może wzmacniać działanie antybiotyków w nim zawartych.

Osobny rozdział poświęcono modyfikacji cementu kostnego za pomocą polimerów gwiaździstych zawierających nanocząstki srebra (STR-AgNPs). Zbadano odpowiednio proces utwardzania tak otrzymanych cementów, ich właściwości mechaniczne, antybakteryjne oraz proces uwalniania antybiotyku (gentamycyny) z matrycy w cemencie komercyjnym (Refobacin Plus (RP)). Wykazano, że dodatek STR-AgNPs nie wpływa istotnie na wytrzymałość mechaniczną cementów kostnych, natomiast obserwowana wysoka aktywność antybakteryjna oraz zmodyfikowany profil uwalniania antybiotyku stanowią istotną zaletę z punktu widzenia potencjalnych zastosowań tych materiałów.

W przypadku wprowadzenia do cementu kostnego monomeru sieciującego, będącego pochodną gadolinu ($Gd(MAA)_3$) oraz polimeru gwiaździstego STR- $Gd((MAA)_3$, w obecności roztworu soli fizjologicznej, umożliwiło zarejestrowanie sygnału w czasie badania obrazowania rezonansem magnetycznym. Intensywność sygnału zależała od zawartości soli fizjologicznej. Zbadano również właściwości mechaniczne takich kompozycji, jak również proces utwardzania.

Ostatni rozdział omawianej części rozprawy dotyczy wyników badań cementów kostnych modyfikowanych polidopaminą (PDA). Dodatek ten wprowadzono z uwagi na

brak doniesień literaturowych dotyczących wpływu polidopaminy na właściwości funkcjonalne cementów kostnych. PDA zastosowano w niewielkich ilościach, tj. 0,1; 0,5 oraz 1% masowego. Wykazano, że modyfikacja cementów kostnych PDA prowadzi do poprawy profilu uwalniania antybiotyku (gentamycyny), jednak nie zaobserwowano wzrostu skuteczności antybakteryjnej badanych materiałów, mimo iż wykazywały one wyraźną aktywność przeciwbakteryjną. Obecność PDA nie miała również istotnego wpływu na właściwości mechaniczne cementów kostnych. Uzyskane wyniki stanowią solidną podstawę do dalszych badań nad wykorzystaniem polidopaminy jako dodatku funkcyjnego w cementach kostnych.

W tym miejscu rozprawy zasadne wydaje się postawienie pytania, 1. czy zoptymalizowany skład cementu kostnego wraz z zaproponowanymi modyfikacjami może być traktowany jako rozwiązanie o charakterze uniwersalnym, przeznaczone zarówno do stabilizacji złamań, jak i do mocowania implantów, niezależnie od rodzaju oraz lokalizacji kości (np. w endoprotezoplastyce stawów oraz w leczeniu złamań kości udowej).

2. Ponadto należałoby rozważyć, czy — w świetle dostępnych na rynku cementów kostnych — materiały te są projektowane jako wyroby spełniające ogólne normy użytkowe, czy też ich skład i właściwości są celowo dostosowywane do ściśle określonych zastosowań klinicznych i konkretnych struktur kostnych. Bardzo proszę o komentarz.

Rozprawę kończą rozdziały przedstawiające odpowiednio wnioski i wnikliwe podsumowanie prowadzonych badań oraz spis cytowanej literatury. Długa lista odnośników (372 pozycje) jest uzasadniona mając na uwadze obszerność rozprawy.

Do rozprawy dołączono również spis rysunków i tabel oraz dorobek naukowy Doktoranta.

Pan mgr inż. Grzegorz Przesławski ma w swoim dorobku 7 publikacji w recenzowanych czasopismach, jest pierwszym autorem w 3 rozdziałach w monografiach. Wyniki swoich prac prezentował na 17 konferencjach. W trakcie swojej edukacji odbył 3 staże naukowe za granicą, w tym w USA w grupie prof. Matyjaszewskiego, w Czechach oraz we Włoszech. Należy zauważyć, iż uzyskał nagrodę za najlepszy poster w trakcie Zjazdu Zimowego Sekcji Młodych PTChem oraz nagrodę Marszałka Województwa Wielkopolskiego w konkursie „Wiekopolska dla Planety 2030” w kategorii „Nauka”. Niewątpliwie na tym etapie kariery zawodowej jest to bardzo dobry dorobek naukowy.

Podsumowując stwierdzam, iż tekst rozprawy został opracowany wyjątkowo starannie i nie budzi zastrzeżeń pod względem edytorskim. Zastosowana terminologia jest prawidłowa, a wszystkie użyte skróty zostały odpowiednio wyjaśnione. Należy podkreślić, iż w dyskusji wyników Pan mgr inż. Grzegorz Przesławski odnosił się do wyników zawartych w literaturze przedmiotu, co potwierdza nie tylko jego dobrą

znajomość omawianych zagadnień, ale wskazuje na istniejące luki badawcze i nowatorski charakter prowadzonych badań.

Na podstawie powyższej dyskusji uznaję zatem, iż przedstawiona praca w pełni spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim w Ustawie z dnia **20 lipca 2018 r. - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (art. 187, Dz. U. 2023 r. poz. 742)** i wnoszę do **Rady Dyscypliny Nauki Chemiczne Politechniki Poznańskiej o dopuszczenie Pana mgr inż. Grzegorza Przesławskiego do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.**

W mojej ocenie wyniki uzyskane i omówione przez Pana mgr inż. Grzegorza Przesławskiego w ramach przedstawionej rozprawy wnoszą znaczący wkład w rozwój dyscypliny, mają także duże znaczenie również z punktu widzenia potencjału aplikacyjnego. W związku z powyższym, mając na uwadze przedstawioną dysertację oraz dorobek Doktoranta, wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej rozprawy.

