

Opinia
o rozprawie doktorskiej
mgr inż. Agaty Dorosz wykonanej pod naukowym kierownictwem
Prof. dr hab. inż. Arkadiusza Moskala

1. Ważność podjętej tematyki

Z uwagi na liczne działania uboczne leków stosowanych ogólnoustrojowo, leczenie miejscowe jest najbardziej pożądane. W przypadku schorzeń układu oddechowego, podawane są preparaty w postaci aerozoli. Substancja czynna w postaci proszku lub cieczy jest rozpraszana w strumieniu powietrza a urządzeniem służącym do tego celu jest inhalator. Wśród inhalatorów wyróżnić można tzw. pasywne inhalatory suchego proszku. Odmierzona dawka substancji leczniczej w postaci stałej jest uwalniana wdechami pacjenta i dalej transportowana wzdłuż układu oddechowego.

Inhalatory, szczególnie w wersji kieszonkowej, cieszą się dużym zainteresowaniem pacjentów. Wygoda użycia, brak reakcji ubocznych, głównie ze strony układu pokarmowego, szybkość działania przyczyniły się do wzrostu zainteresowania koncernów farmaceutycznych w kierunku ich produkcji. Umiejętność stosowania inhalatorów jest podstawą kontrolowanej terapii. Od synchronizacji wdechu pacjenta z uwalnianą dawką leku zależy skuteczność deponowania i transportu leku w układzie oddechowym. Jest ona szczególnie istotna w przypadku inhalatorów pasywnych.

Stąd postawiona w pracy hipoteza badawcza: „Przebieg mechanizmów dyspersji i depozycji cząstek aerozolowych zależy od zmiennych w czasie warunków aerodynamicznych panujących w układzie pasywny inhalator proszkowy – drogi oddechowe” jest godna badań z użyciem narzędzi współczesnej inżynierii chemicznej i procesowej.

2. Struktura pracy

Przedstawiona do recenzji praca doktorska została przygotowana w standardowej formie. Składa się z siedmiu głównych rozdziałów: wprowadzenia, hipotezy badawczej wraz ze zdefiniowanym celem pracy, części teoretycznej, części eksperymentalnej (opisu materiałów i metod), wyników i dyskusji, wniosków i bibliografii. W pracy znalazł się także wykaz skrótów. Całość liczy 243 stron o niestandardowych wymiarach zbliżonych do formatu B5.

Przedstawionych zostało sto cztery rysunki, szesnaście tabel, dwieście piętnaście pozycji literaturowych.

3. Cele pracy

W celu weryfikacji postawionej hipotezy, na stronie 20 w rozdziale „Hipoteza badawcza i cel pracy” Autorka zdefiniowała trzy zagadnienia badawcze. Pierwszy z nich dotyczył analizy przebiegu i czasu trwania emisji aerozolu z pasywnego inhalatora proszkowego w oparciu o badania z wykorzystaniem oscyloskopu. Drugim celem badań był pomiar wielkości cząstek w warunkach przepływu niestacjonarnego z wykorzystaniem metody dyfrakcji laserowej. Aerodynamiczny rozkład wielkości cząstek badano techniką klasyfikacji inercyjnej, co stanowiło trzecie zagadnienie badawcze pracy doktorskiej. Przedstawione w tym miejscu obszary badawcze/cele pracy nie uwzględniają przedstawionych w rozdziale 5 „Wyniki i dyskusja” takich istotnych kwestii jak modelowanie krzywych inhalacyjnych na podstawie badań klinicznych oraz badanie procesu aerolizacji modelowej z wykorzystaniem techniki klasyfikacji inercyjnej.

Badania realizowane w ramach pracy doktorskiej zostały sfinansowane przez Narodowe Centrum Nauki, w ramach konkursu Preludium 13.

4. Szczegółowy opis pracy

Pracę rozpoczyna obszerny (może nawet zbyt obszerny) przegląd literatury, w którym Autorka opisuje w kolejności mechanikę oddychania, budowę i zasadę działania inhalatora proszkowego, formułację leków w postaci proszkowej, analizę lokalnej dynamiki ruchu cząstek oraz techniki pomiarowe mikrodyspersji.

Na podstawie analizy przeglądu literatury, a dokładniej rozpoznania braków w niej występujących zdefiniowane zostały cele badawcze rozprawy doktorskiej. W szczególności dotyczą one trudności w opisie transportu i depozycji cząstek substancji leczniczej wynikających z niestacjonarnego przepływu aerozolu będącego wynikiem między innymi dynamicznych zmian w układzie oddechowym czy polidispersyjności cząstek stałych. A zmienność przepływu podczas wdechu i czas wyemitowania cząstki aerozolowej o danym rozmiarze może wpłynąć na zdolność jej penetracji w układzie oddechowym.

W rozdziale 4 bardzo szczegółowo opisano metody stosowane w pracy doktorskiej. Ich opis opatrzone licznymi zdjęciami i schematami dotyczącymi zarówno samego inhalatora, jak i urządzeń pomiarowych. Rozdział ten można uznać jako cenny materiał poglądowy, który w wyczerpujący sposób pozwala na rozpoznanie stosowanych technik. Materiały stosowane w pracy nie zostały wyszczególnione osobno, co nie jest standardem w pracach naukowych, a ich źródło pochodzenia zostało podane przy opisie metod. W rozdziale 4 zawarto już także część uzyskanych wyników, co trochę dezorientuje czytelnika.

Rozdział 5 „Wyniki i dyskusja” rozpoczyna się analizą przebiegu procesu aerolizacji substancji leczniczej w postaci proszku i emisji aerozolu leczniczego z pasywnego inhalatora. Zaobserwowano, że emisja aerozolu dobiegła końca przed lub nieznacznie po osiągnięciu szczytowej wartości przepływu przez inhalator. Wywołanie zmiennego w czasie profilu

wdechowego o spokojniejszej dynamice i dłuższym czasie trwania skutkowało wydłużeniem całkowitego czasu uwalniania aerozolu z inhalatora.

Dyskusja wyników analizy objętościowego rozkładu średnicy optycznej cząstek aerozolowych VPSD, wartości modalnych zmiennego w czasie rozkładu VPSD oraz ewolucji czasowej pochodnych parametrów rozkładu VPSD wskazała że obserwowane różnice w przebiegu procesów aerolizacji proszku i emisji aerozolu między inhalatorami wynikają z ich różnej konstrukcji aerodynamicznej i mechanicznej. Różnice w geometrii komory rozpraszania, a także w ruchu zasobnika – kapsułki powodują, że procesy fluidyzacji złoża proszku, resuspensji i deagregacji proszku zachodzą w różny sposób.

Ocenę właściwości modelowej blendy proszkowej oparto o zdjęcia SEM, które graficznie ubogaciły pracę doktorską oraz pomiar konduktometryczny, który okazał się bardziej miarodajnym narzędziem w ocenie jednorodności wymieszania modelowej blendy terapeutycznej.

W rozdziale 5.3 zamodelowano krzywe inhalacyjne na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych. Wartość szczytowego objętościowego przepływu wdechowego podczas używania pasywnego inhalatora proszkowego zależy od stopnia ciężkości astmy. Pokazano, że popełniony błąd inhalacji w postaci niepełności poprzedzającego ją wydechu nie wpłynął istotnie na wartość szczytowego przepływu wdechowego. Dla płytszego wydechu przed inhalacją zaobserwowano zmniejszenie wartości średniej objętości wdychanej przez pasywny inhalator.

W wyniku przeprowadzonych badań zaprojektowano alternatywny model matematyczny krzywej inhalacyjnej, który w sposób dokładniejszy wiąże mechanikę oddychania ze zmiennością przepływu wdechowego w czasie. Jako uzupełnienie modelu zaproponowany został algorytm tworzenia macierzy krzywych inhalacyjnych o rosnącej wartości czasu uzyskania szczytowego przepływu oraz o rosnącej wartości szczytowego przepływu z uwzględnieniem dynamiki krzywej. Jest to istotne osiągnięcie w obszarze inżynierii procesowej.

5. Strona graficzno-językowa pracy.

Została napisana ładnym naukowym językiem, choć trudnym dla odbiorców nie zajmujących się bezpośrednio poruszonymi zagadnieniami. W trakcie lektury pracy można było znaleźć także kilka błędów językowych lub edytorskich (np. str. 146 „badania prowadzone w ramach niniejszego projektu badawczego” zamiast w ramach pracy doktorskiej, str. 166 „profile te obliczono na podstawie równania x...”, bardzo często pojawiające się słowo „kardynalny” zamiast prostszego jak „podstawowy” czy „główny”), które jednak w żaden sposób nie wpłynęły negatywnie na bardzo pozytywny odbiór pracy.

Praca została przygotowana starannie. Literatura cytowana poprawnie. Rysunki i tabele w większości przypadków zostały opisane prawidłowo. Zdarzyły się pojedyncze błędy edytorskie np.

- brak źródła przy rysunku w części teoretycznej - rysunek 3,
- różne formy cytowania przy rysunkach do porównania np. rysunek 27, 28 i 29;
- wykresy przedstawione w innej szacie graficznej np. str. 32
- zróżnicowana czcionka na wykresach np. str. 58
- napisy lub podpisy angielskie, np. rysunek 16, 52

- powtórzenie rysunków - rysunek 3 i 9.

6. Zagadnienia do poruszenia w czasie obrony

W czasie publicznej obrony pracy doktorskiej chciałabym prosić Autorkę o wyjaśnienie następujących kwestii:

1. Str. 145. Ocena homogeniczności modelowej została przeprowadzona zgodnie z zaleceniami określonymi poprzez Farmakopeę Stanów Zjednoczonych (standard USP), gdzie wymogi dotyczące jednolitości wymieszania są spełnione, jeśli zawartość substancji czynnej (dla 9 z 10 prób) mieści się w przedziale 85-115% dawki deklarowanej. Jakie są wymogi Farmakopei Europejskiej w tej kwestii i dlaczego w pracy powołano się na Farmakopeę Stanów Zjednoczonych?
2. Rys. 74 – nie są widoczne punkty pomiarowe. Co oznacza czarna linia przerywana i niebieska ciągła?
3. Jak wielkości cząstek uzyskane w badaniach własnych, przedstawione na Rys. 38 i 80 mają się do wymaganych rozmiarów w zakresie 1-5 μm ? Z czego wynika tak duży rozmiar uzyskany w badaniach?
4. Jak uzyskane wartości przepływów wdechowego powietrza i wyrysowane na ich podstawie krzywe mają się do znanych w literaturze modeli przedstawionych na Rys. 4 i 5?
5. Badania z udziałem pacjentów. Grupy zostały podzielone na stopień zaawansowanie ciężkości choroby. Co było miarą przydzielenia do danej grupy? Jak czas trwania choroby miał wpływ na przydzielenie do danej grupy?
6. Jako że moc wdechowa, czyli praca, jaką muszą wykonać mięśnie oddechowe w jednostce czasu, aby wygenerować przepływ powietrza przez inhalator zależy od oporu własnego inhalatora, jak jest możliwe zapewnienie danego profilu uwalniania dla pacjentów w różnym wieku czy stanie zaawansowania astmy?

Powyższe pytania w żadnym stopniu nie umniejszają mojej pozytywnej oceny recenzowanej rozprawy.

7. Dorobek naukowy

Według bazy Web of Knowledge Pani Agata Dorosz jest autorką pięciu prac, z czego w czterech jest pierwszym autorem i dotyczą one bezpośrednio badań z zakresu rozprawy doktorskiej. Indeks Hirscha wynosi zaledwie 2, ale jest to wynik publikacji prac głównie w roku 2021 (cztery prace z pięciu). Zapewne w najbliższych latach liczba cytowań, a co za tym idzie i Indeks Hirscha wzrośnie.

Reasumując uważam, że Pani mgr inż. Agata Dorosz rozwiązała z powodzeniem zadania będące celem Jej rozprawy doktorskiej, która stanowi oryginalne osiągnięcie naukowe. Wykazała się przy tym wiedzą oczekiwaną od kandydata do stopnia doktora w dziedzinie nauk inżynieryjno-technicznych, w dyscyplinie naukowej inżynieria chemiczna.

Uważam, że przedłożona rozprawa spełnia wszystkie wymagania stawiane formalnie i zwyczajowo pracom doktorskim i stawiam wniosek o dopuszczenie Pani mgr inż. Agaty Dorosz do publicznej jej obrony.