



Zachodniopomorski
Uniwersytet Technologiczny
w Szczecinie

WYDZIAŁ TECHNOLOGII I INŻYNIERII CHEMICZNEJ

prof. dr hab. inż. Rafał Rakoczy
tel. służb. 91 449 43 32
email: rrakoczy@zut.edu.pl

Szczecin, 11.04.2022 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr inż. Agaty Dorosz
nt. „Wpływ dynamiki wdechu inhalacyjnego na aerolizację, transport
i depozycję aerozoli leczniczych emitowanych z pasywnego inhalatora proszkowego”
wykonywanej pod kierunkiem naukowym Promotora, Pana prof. dr. hab. inż. Arkadiusza Moskala

1. Podstawa wydania opinii

Podstawą wydania opinii o rozprawie doktorskiej Pani mgr inż. Agaty Dorosz jest pismo Pana Przewodniczącego Rady Dyscypliny prof. dr. hab. inż. Tomasza Sosnowskiego z dnia 24.03.2022 r.

2. Treść i zakres rozprawy doktorskiej

Rozpylanie powszechnie stosowane jest w medycynie i zagadnieniach związanych z inżynierią chemiczną oraz inżynierią biomedyczną. Aerzoloterapia - technika leczenia polegająca na zastosowaniu aerozolu wziewnego w roli nośnika substancji farmakologicznie czynnych jest stosowana w celu podania leku o działaniu lokalnym lub ogólnoustrojowym. Podanie leku w formie aerozolu wziewnego stanowi alternatywę do metody iniekcyjnej i doustnej oraz posiada szereg zalet, do których można zaliczyć: łatwość użycia, niską inwazyjność, akceptowalność przez pacjentów w różnym wieku i możliwość jednoczesnego dozowania różnego typu substancji czynnych podczas pojedynczej inhalacji.

Leki inhalacyjne należą do grupy produktów leczniczych, których dozowanie do układu oddechowego człowieka wiąże się z uwzględnieniem czynników fizycznych (np.: wielkość dozy z inhalatora, rozkład cząstek aerolowych, prędkość chmury aerozolu na wlocie do organizmu) i fizjologicznych (np.: obsługa inhalatora przez pacjenta, sposób oddychania, przebyte choroby).

Przedmiotem rozprawy doktorskiej Pani mgr inż. Agaty Dorosz jest analiza warunków aerodynamicznych wytwarzanych w układzie pasywny inhalator proszkowy - drogi oddechowe. Doktorantka zbadała wpływ techniki inhalacji na emisję aerozolu z pasywnego inhalatora proszkowego oraz wpływ zmienności strumienia objętościowego powietrza przepływającego przez urządzenie dozujące lek wziewny. Na podkreślenie zasługuje, że Pani mgr inż. Agata Dorosz w ramach dysertacji zajęła się tematyką związaną z techniką leczenia wykorzystującą aerozol wziewny w roli nośnika substancji farmakologicznie czynnych oraz wpływem warunków nieustalonych na ten proces. Jest to zagadnienie użytkowe, które przekłada się na rozwój prac badawczych związanych z zjawiskami transportowymi i depozycją cząstek aerozolu w drogach oddechowych człowieka.

Całość rozprawy ujęto redakcyjnie w sześciu głównych rozdziałach o zróżnicowanej objętości i znaczeniu dla wartości pracy, której streszczenie zredagowano w języku angielskim.

Układ pracy odbiega od standardowego przyjętych form tego typu opracowań naukowych. Doktorantka przyjęła trójczłonową strukturę koncepcji redakcyjnego ujęcia tematu. W szczególności wyróżniono: wprowadzenie; obszerną część teoretyczną; część doświadczalną wraz z omówieniem uzyskanych wyników. Po wprowadzeniu, w którym Doktorantka uzasadniła podjęcie tematyki badawczej, przedstawiono hipotezę badawczą. Przyjmuje się, że hipotezy badawcze muszą być



www.wtiich.zut.edu.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie
Wydział Technologii i Inżynierii Chemicznej
al. Piastów 42, 71-065 Szczecin
tel.: 091 434 30 86, faks: 091 449 46 36, e-mail: wtiich@zut.edu.pl



związane z problemami, celami i pytaniami badawczymi, które powinny być zdefiniowane w oparciu o identyfikację problematyki rozprawy na podstawie literatury przedmiotu. Pomimo tej nieścisłości, przedstawiona przez Doktorantkę hipoteza badawcza jest oryginalna oraz pasuje do tematyki rozprawy doktorskiej.

Część teoretyczna pracy obejmuje opis i definicję zagadnień związanych z budową i funkcjonowaniem układu oddechowego człowieka. Doktorantka podała również szczegółowo informacje związane z aerzoloterapią (np.: wyjaśnienie budowy i zasad funkcjonowania pasywnego inhalatora proszkowego; analiza kryteriów bezwładnościowego, dyfuzyjnego i grawitacyjnego osadzania cząstek w układzie oddechowym człowieka).

Pani mgr inż. Agata Dorosz w kolejnym rozdziale („Część doświadczalna”) opisała stanowiska badawcze; aparaturę pomiarową i metody użyte w pracach badawczych

W kolejnym rozdziale Doktorantka przedstawiła rezultaty przeprowadzonych badań i dyskusję uzyskanych wyników. Ostatni rozdział zawiera podsumowanie oraz wnioski końcowe.

Rozprawa doktorska pani mgr inż. Agaty Doroch liczy 244 stron tekstu z licznymi rysunkami, tablicami i wykresami. Moim zdaniem przedstawiona do recenzji praca doktorska jest zbyt obszerna i proporcje pomiędzy poszczególnymi częściami doktoratu zostały zaburzone. W szczególności część doktoratu związana z studiami literaturowymi powinna zawierać zagadnienia bezpośrednio związane z tematyką prac własnych. Rozumiem chęć Doktorantki do szczegółowego i wielowątkowego przedstawienia aspektów związanych, jednak w tego typu opracowaniach powinna zostać przedstawiona synteza informacji dostępnych w literaturze, która wskaże luki badawcze oraz da podstawę do sformułowania celów pracy pozwalających na weryfikację sformułowanej hipotezy badawczej. Dyskusyjnym jest również liczne cytowanie rysunków (przedstawiających systemy badawcze i wykresy) z literatury przedmiotu. Sądzę również, że w pracy Doktorantki powinno zostać podane wyraźne zaznaczenie, które rezultaty są wynikami wcześniej zrealizowanych i opublikowanych prac naukowych.

2. Ocena merytoryczna rozprawy – uwagi ogólne

Recenzowana rozprawa doktorska poświęcona jest analizie wpływu dynamiki wdechu inhalacyjnego na formowanie aerozolu leczniczego z pasywnego inhalatora proszkowego oraz na transport i depozycję aerozolu w układzie oddechowym. Sformułowana hipoteza badawcza jest wynikiem zainteresowań badawczych i dokonań Doktorantki, jak też twórczą kontynuacją badań prowadzonych przez Zespół kierowany przez Pana prof. dr. hab. inż. Arkadiusza Moskala. Należy podkreślić, że przedstawiona tematyka wypełnia istniejącą lukę informacyjną, dlatego podjęte działanie badawcze uważam za w pełni uzasadnione.

Stwierdzam, że Pani mgr inż. Agata Dorosz zrealizowała program, który pozwolił na zweryfikowanie hipotezy badawczej a uzyskane z wykorzystaniem zaawansowanych metod badawczych i technik eksperymentalnych wyniki – uznaję za wkład w rozwój prac badawczych związanych z aspektami technicznymi procesu aerzoloterapii. Na uwagę zasługuje fakt, że uzyskane rezultaty mają duże znaczenie praktyczne oraz mogą ukierunkować dalsze prace badawcze nad uwzględnieniem zjawisk wynikających z występowaniem warunków nieustalonych podczas cyklu oddechowego w procesie aerzolizacji, transportu i depozycji aerozoli leczniczych. Przedstawiona do recenzji praca doktorska ma charakter interdyscyplinarny oraz jest wypadkową zainteresowań badawczych Doktorantki, jak również Promotora.



Oceniając aspekty poznawcze rozprawy doktorskiej uważam, że istota osiągnięć Doktorantki polega na:

1. Wykonaniu prac badawczych pozwalających stwierdzić wpływ warunków aerodynamicznych (zmiennych w czasie) na technikę inhalacyjną, w szczególności na wielkość cząstek w aerozolu wytwarzanym w pasywnym inhalatorze proszkowym.
2. Udowodnieniu, że cykl oddechowy (w szczególności wdech) ma znaczący wpływ na charakterystykę uzyskiwanego aerozolu.
3. Opracowanie nowych metod badawczych pozwalających na ocenę aerozolu produkowanego z zastosowaniem urządzenia pasywnego DPI.
4. Opracowanie nowego typu blendy proszkowej, która może być z powodzeniem stosowana w pracach związanych z techniką inhalacji.
5. Sformułowanie opisu matematycznego dla krzywej inhalacyjnej uwzględniającego warunki niestacjonarne procesu generowania aerozolu.

Praca posiada elementy nowości, natomiast pomimo tego, że czyta się ją z zainteresowaniem, nie jest wolna od licznych błędów natury edytorskiej. Pewne zastrzeżenia budzi również poprawność językowa niektórych zwrotów lub wyrażeń zawartych w tekście. Stosowanie skrótów myślowych może prowadzić u potencjalnego czytelnika do nieporozumień oraz niewłaściwego odbioru przedstawionych treści. Sądzę, że te niedoskonałości wynikają z obszerności rozprawy doktorskiej.

3. Ocena strony formalnej rozprawy – uwagi szczegółowe

Recenzowana rozprawa nie jest wolna od mankamentów, usterek oraz niedostatków koncepcji redakcyjnej i niedociągnięć formalnych. Ze względu na różnorodność i znaczenie uwag szczegółowych zostały zestawione one w dwóch grupach. W pierwszej grupie podano uwagi o charakterze formalno-porządkowym.

Podczas redagowania rozpraw naukowych przyjęte są pewne standardy. W pracy doktorskiej Pani mgr inż. Agaty Doroch można zauważyć niedociągnięcia w tej materii, które zostały wypunktowane poniżej:

1. Brak podania spisu najważniejszych oznaczeń w kolejności alfabetycznej.
2. Stosowanie określeń potocznych lub tłumaczeń z języka angielskiego, które nie są stosowane powszechnie w zagadnieniach związanych z pracami naukowymi dotyczącymi aerozoli wziewnych i techniki inhalacji (np.: metodyka inżynierii chemicznej, która pozwala rozwiązać problemy biomedyczne związane z optymalizacją tych procesów; polu przepływu; podprocesów (operacji jednostkowych); nieprawidłowego zrozumienia fizyki zachodzących zjawisk; szeregu analiz; system ten niejako dopełnia osoba; przed przejściem do meritum pierwszego podrozdziału; krzywe trójkątne; krzywą inhalacyjną przepływu; korzystne winno; procesów (operacji jednostkowych); rozchylającymi się warstwami płynu bez zawirowań; układ wyzwalania z boczem; zastosowanie obudowy; dynamika (początkowa intensyfikacja); itp.).
3. Podaniu w wykazie oznaczeń symboli, które nie są używane w tekście pracy.
4. Stosowaniu uogólnień, np.: charakterystyczna prędkość (powinno być prędkość charakterystyczna); przewodność (powinno być przewodność elektryczna); współczynnik dyfuzji cząstki; gęstość materiału cząstki.
5. Definicje stosowanych liczb kryterialnych powinny być podane w wykazie symboli.
6. Szczególnym utrudnieniem jest umieszczanie rysunków lub wykresów w pracy w znacznym oddaleniu od miejsca, w którym rycina jest przywoływana w tekście.



Zgodnie z przyjętymi zasadami rycina powinna być umieszczona najbliżej miejsca, w którym jest odwołanie do niej w tekście.

7. Brak reżimu w podawaniu jednostek (np. str. 26 na rys. 2 mamy dm^3 a na str. 27 – cm^3). Generalnie Doktorantka powinna w tego typu opracowaniach stosować jednostki układu SI.
8. Przedstawienie na str. 30 hipotezy szczegółowej związanej z uwzględnieniem stopnia ciężkości schorzenia układu oddechowego w procesie stosowania inhalatora DPI. Należy podkreślić, że jest to też interesujący kierunek badań w pracy doktorskiej, który Doktorantka rozwinęła w ramach prowadzonych prac badawczych.
9. Brak objaśnień na rysunkach podawanych w pracy (np. str. 32).
10. Nielogiczne zdania, np. na str. 33 „(...) w układzie oddechowym (Dorosz, 2014). Został skonstruowany (...)”.
11. Brak opisu symboli stosowanych na rysunkach w podpisach pod rycinami (np. rys. 7 na str. 34; rys. 9 na str. 35).
12. Stosowanie symbolu „ \cdot ” jako mnożenia w wzorach (ten symbol powinien być pominięty w proponowanym opisie zależności matematycznych).
13. Nieprecyzyjne podpisy pod rysunkami (np.: rys. 11 na str. 38; rys. 14 na str. 41).
14. Nieprecyzyjne wyjaśnienia symboli na rysunkach (np.: rys. 13 na str. 40; rys. 16 na str. 44).
15. Nieprecyzyjne opisy rysunków w tekście pracy (np.: rys. 19 na str. 47).
16. Doktoranta stosuje stwierdzenie „przepływ objętościowy” lub „przepływ objętościowy powietrza”. Moim zdaniem jest to stwierdzenie nieprecyzyjne, które powinno być zastąpione „strumieniem objętości” lub „objętościowym natężeniem przepływu” a w przypadku przedstawionych badań powinno być stosowane stwierdzenie „strumień objętościowy wdychanego powietrza”.
17. Pod wszystkimi wzorami użytymi w pracy powinny być wypisane stosowane symbole wraz z wyjaśnieniem i podaniem mian.
18. Nieprecyzyjny opis związany z wprowadzeniem współczynnika Cunninghama (równ. 19).
19. Równ. 37 – czy w tej zależności powinna być gęstość wody?
20. Powtórzenie w rozdziale pt. „Podsumowanie części literaturowej” hipotezy badawczej oraz brak w tej części krytycznej analizy przeprowadzonych studiów literaturowych.
21. Brak konsekwencji w stosowaniu oznaczeń w zależnościach matematycznych (np. na str. 138).
22. Na rys. 74 brak widocznych punktów związanych z wykonanym doświadczeniem.
23. Czy nazwa pierwszej kolumny od lewej w tabeli 14 jest poprawna?

W drugiej grupie uwag zestawiono zastrzeżenia o charakterze merytorycznym. W tym przypadku oczekuję wyjaśnień stanowiska Doktorantki podczas publicznej obrony pracy doktorskiej.

1. W pracy Doktorantka posłużyła się stwierdzeniem „modelowanie krzywych inhalacyjnych” i „zaprojektowanie uogólnionych modelowych krzywych inhalacyjnych”. Proszę o wyjaśnienie na czym te modelowanie i projektowanie polegało.
2. Proszę o wyjaśnienie na czym polegały „warunki przepływu niestacjonarnego krzywych inhalacyjnych” (str. 116).
3. Proszę o podanie na czym polegały różnice podczas działania pasywnego inhalatora DPI w dwóch reżimach przepływowych – stacjonarnym i niestacjonarnym (str. 119).



4. Dlaczego zostały wybrane dwie literaturowe krzywe inhalacyjne w celu przeprowadzenia analizy formułowania się aerozolu z pasywnego DPI (str. 127). Czy w literaturze przedmiotu są inne typy krzywych, które można zastosować? Czy Doktorantka nie prowadziła badań polegających na wyznaczeniu tego typu krzywych, które mogłyby być użyte w pracach badawczych?
5. Czy dla układu stosowanego w badaniach (rys. 67) określono błąd pomiaru dla detekcji cząstek aerozolu podczas emisji z pasywnego inhalatora?
6. Na czym polegała „analiza lokalnej dynamiki cząstek aerozolowych (...) w warunkach przepływu niestacjonarnego” (str.137-138)? Czy uzyskane wyniki były uśredniane?
7. Który parametr w równ. (43) jest zależny od czasu?
8. Czy proces mieszania blendy był prowadzony tylko przy częstotliwości obrotów wynoszącej 75 obr min⁻¹ (str. 144)? Czy były realizowane dla innych wartości częstotliwości obrotów?
9. Dla ilu danych była prowadzona analiza statystyczna (str. 153)?
10. Czy proponowany opis matematyczny (równ. 51) ma jakieś ograniczenia lub zakres stosowalności?
11. Jak zdefiniowano czas znormalizowany (np. rys. 85) oraz w jaki sposób otrzymano ujemne wartości liczby Reynoldsa?
12. Proszę o wyjaśnienie w jaki sposób „liczba Pécleta wyjaśnia efekt w przypadku składnika, który ulega krystalizacji”? W badaniach Doktorantka nie wyznaczała wartości tej bezwymiarowej liczby kryterialnej (str. 186; str. 194).

Powyższe uwagi, poczynione z obowiązku recenzenta, w najmniejszym stopniu nie podważają wartości poznawczej i aplikacyjnej rozprawy. Stanowią one podstawę do merytorycznej dyskusji podczas publicznej obrony.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że Doktorantka bardzo dobrze opanowała metodykę badawczą oraz zastosowała ją do analizy danych uzyskanych na drodze wykonanych eksperymentów. Uważam, że przedawiony w rozprawie materiał spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim.

4. Wniosek końcowy

Stwierdzam, że rozprawa doktorska pani mgr inż. Agata Dorosz spełnia wymagania formalne i zwyczajowe w odniesieniu do prac doktorskich oraz odpowiada wymogom Ustawy o tytule i stopniach naukowych z dnia 14 marca 2003 (Dziennik Ustaw Nr 65 pozycja 595 wraz z późniejszymi zmianami). Zwracam się zatem do Rady Naukowej Dyscypliny Inżynieria Chemiczna z wnioskiem o przyjęcie pracy oraz dopuszczenie pani mgr inż. Agaty Dorosz do dalszych etapów postępowania przewidzianego w przewodzie doktorskim.