



## OPINIA O PRACY DOKTORSKIEJ

mgr inż. Katarzyny DOBROWOLSKIEJ-DZIARNIK

pt. „*Badanie procesu atomizacji cieczy, jako metody wytwarzania aerozoli do zastosowań medycznych z uwzględnieniem zjawisk fizykochemicznych towarzyszących depozycji inhalowanych kropeł*”

opracowana na podstawie pisma Pana prof. dra hab. inż. Tomasza Sosnowskiego, Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny *Inżynieria Chemiczna* Politechniki Warszawskiej, z dnia 23 września 2024 r., wyrażającego prośbę o opracowanie opinii niniejszej rozprawy doktorskiej zgodnie z uchwałą RNDICH.9-15.2024.

Praca wykonana w Katedrze Inżynierii Układów Rozproszonych

Wydziału Inżynierii Chemicznej i Procesowej

Politechniki Warszawskiej

pod kierunkiem prof. dr. hab. inż. *Tomasza Sosnowskiego*

Promotor pomocniczy: dr inż. *Marcin Odziomek*

**1. Uzasadnienie wyboru tematyki rozprawy.** Choroby dróg oddechowych stanowią poważny problem zdrowotny na całym świecie. Należą one do najczęstszych schorzeń, które dotyczą zarówno dzieci, jak i dorosłych, objawiając się głównie:

- przewlekłym zapaleniem błon śluzowych nosa, gardła i krtani,
- zapaleniem zatok przynosowych,
- zapaleniem oskrzeli, oskrzelików i płuc,
- astmą oskrzelową,
- grzybicą płuc,
- mukowiscydozą.

Najczęściej powodowane są: 1) złą jakością powietrza, 2) paleniem papierosów i stosowaniem e-papierosów, 3) zanieczyszczeniem środowiska pracy, 4) niewłaściwym sposobem odżywiania, 5) zakażeniami bakteriami, wirusami lub grzybami. Przy takich schorzeniach wprowadzenie leków wziewnych w postaci wodnych roztworów lub zawiesin zawierających substancje farmakologiczne jest powszechne, niezastąpione i wydaje się być skuteczne.

By zwiększyć efektywność leczenia wziewnego konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, mających na celu predykcję miejsca depozycji kropeł mgły w układzie oddechowym, co determinowane jest rozkładem wielkości kropeł wytwarzanych w nebulizatorach. Wspomniany rozkład jest uzależniony od wielu czynników i warunków operacyjnych, przy których przebiega wytwarzanie dyspersji. Z tych powodów wymagana jest bardziej szczegółowa analiza nad przebiegiem procesu atomizacji w nebulizatorach uwzględniająca wpływ właściwości fizykochemicznych rozpraszanej cieczy (leku lub innego preparatu przeznaczonego do inhalacji) oraz konstrukcji nebulizatora na efektywny rozkład wielkości kropeł, który jest kluczowy w predykcji miejsca depozycji kropeł mgły.

Zatem, w mojej opinii, tematyka podjęta w niniejszej rozprawie doktorskiej doskonale wpisuje się we współczesne trendy obowiązujące w medycynie oraz inżynierii biomedycznej i będzie stanowiła stabilny filar badań prowadzonych w przyszłości nad procesem nebulizacji.

*Z tego względu wybór przedmiotu rozprawy doktorskiej mgr inż. Katarzyny Dobrowolskiej-Dziarnik uważam za właściwy i w pełni uzasadniony, a podjęty problem naukowy został postawiony poprawnie i zdefiniowany w tezach niniejszej dysertacji.*

**2. Treść i zakres rozprawy doktorskiej.** Rozprawa została napisana w języku polskim, liczy łącznie 247 stron i składa się z dwunastu rozdziałów poprzedzonych *Streszczeniem* w języku polskim i angielskim, *Spisem treści* oraz *Spisem skrótów i symboli*. We *Wstępie*, Rozdział 1, Doktorantka szkicuje znaczenie procesów atomizacji, ich występowanie w otaczającej przyrodzie, zwracając szczególną uwagę na znaczenie inżynierii chemicznej jako dyscypliny będącej narzędziem stosowanym w naukach medycznych i farmaceutycznych. W kolejnych rozdziałach (Rozdziały 2-4) Doktorantka nawiązuje do terapii medycznych opartych na procesie atomizacji, po czym starannie motywuje swoje zamierzenia, a następnie formułuje hipotezy poddane weryfikacji w trakcie realizacji badań.

Rozdziały 5-7 stanowią przegląd literatury będący jednocześnie wprowadzeniem do problematyki poruszanej w pracy, Rozdziały 8-9 zawierają zagadnienia z *Metod pomiarowych i obliczeniowych* wchodzących w skład *Metodyki badawczej*, natomiast Rozdział 10 prezentuje uporządkowane omówienie *Wyników* badań.

Po prezentacji wyników uzyskanych w efekcie realizacji metodyki badawczej zamieszczone zostały dwa rozdziały, zawierające odpowiednio *Podsumowanie wyników badań* (Rozdział 11) oraz *Wnioski końcowe* (Rozdział 12), a bezpośrednio po nich widnieje *Bibliografia*, zawierająca 321 pozycji literaturowych, *Oświadczenia*, *Załączniki* oraz *Spis publikacji* wypełnionych przez Doktorantkę we współautorstwie.

Przedstawiona do recenzji praca stanowi zwarte opracowanie, obejmujące swym zakresem wprowadzenie literaturowe do podjętej problematyki oraz rezultaty badań eksperymentalnych nad jakością emitowanego aerozolu wytworzonego, z dodatkiem substancji

modelowych, w nebulizatorach o różnej konstrukcji z uwzględnieniem zmian właściwości fizykochemicznych fazy ciekłej, w szczególności przewodności elektrolitycznej, napięcia powierzchniowego oraz lepkości.

Mgr inż. *Katarzyna Dobrowolska-Dziarnik*, w oparciu o sformułowany cel pracy, poddała weryfikacji eksperymentalnej **dwie tezy badawcze**, a mianowicie:

**Teza 1.** Na charakterystykę aerozolu wytwarzanego w nebulizatorach medycznych wpływają rozwiązania konstrukcyjne nebulizatora, właściwości fizykochemiczne atomizowanej cieczy oraz warunki prowadzenia procesu.

**Teza 2.** W celu poprawy parametrów aerozolu i miejsca depozycji można zastosować biozgodne związki pochodzenia naturalnego, których bezpieczeństwo stosowania w inhalacji może być ocenione doświadczalnie w warunkach *in vitro* przez pomiary ich oddziaływań fizykochemicznych ze składnikami płynów występujących w układzie oddechowym.

Jednak, zanim Doktorantka podjęła eksperymentalną weryfikację treści zawartych w sformułowanych tezach, dokonała szczegółowego wprowadzenia do podjętego problemu.

Wprowadzenie literaturowe do podjętej tematyki Doktorantka rozpoczęła w Rozdziale 5, gdzie podkreśla rolę inżynierii chemicznej, jako narzędzia do opisu procesów biegnących w układzie oddechowym, w szczególności transportu aerozolu oraz roli surfaktantu płucnego jako bariery ochronnej organizmu. W tym drugim przypadku Doktorantka zwraca uwagę na występowanie pętli histerezy napięcia powierzchniowego i wyjaśnia, że jest ona konsekwencją wymiany masy między powierzchnią ciecz-gaz, a objętością cieczy podczas cyklu oddechowego, w którym monowarstwa surfaktantu płucnego podlega dynamicznym zmianom: ekspansji (adsorpcja surfaktantu z fazy objętościowej)/kompresji (desorpcja cząstek surfaktantu i ich transport do fazy objętościowej). Doktorantka podkreśla istotę tego zagadnienia ze względu na fakt, że zmniejszona powierzchnia ograniczona pętlą histerezy mówi o chorobach i niewydolności układu oddechowego powodowanych wdychaniem aerozoli lub gazów pochodzenia antropogenicznego (np. smog, dym papierosowy) lub naturalnego (np. pył pustylny, pył wulkaniczny), czy też wdychanie powietrza o wysokiej temperaturze. W omawianym przez Doktorantkę problemie bardzo cenne jest również podkreślenie ilościowych kryteriów oceny histerezy napięcia powierzchniowego, a mianowicie kryterium oceniającego znormalizowane pole histerezy ( $HAn$ ) oraz indeks stabilności ( $SI$ ), jak również kryteria reologiczne powierzchni (sprężystość  $\epsilon_d$ , lepkość  $\mu_d$  oraz kąt przesunięcia fazowego  $\varphi$ ), umożliwiające ilościowe porównanie wpływu zdeponowanych cząstek lub kropeł aerozolowych na surfaktant płucny.

W kolejnych dwóch rozdziałach Doktorantka dyskutuje problemy bezpośrednio związane z przebiegiem nebulizacji. Mianowicie, w Rozdziale 6 – oprócz podstaw procesu – poruszane są zagadnienia konstrukcji nebulizatorów, zasady ich działania oraz wpływu parametrów procesowych najbardziej znacząco wpływających na jakość wytwarzanego w

nebulizatorze aerozolu. Należą do nich właściwości fizykochemiczne cieczy (lepkość, przewodnictwo elektryczne i napięcie powierzchniowe) oraz warunki otoczenia oddziałujące na wielkość kropeł w wyniku odparowania, kondensacji pary lub koalescencji zachodzących podczas kontaktu z powietrzem zaciągany przy wdechu. W omawianym rozdziale Doktorantka dyskutuje również: (1) niektóre aspekty oceny poprawności działania systemu lek-nebulizator (dawki wziewnej oraz udziału frakcji kropeł drobnych; ograniczenie weryfikacji poprawności działania systemu lek-nebulizator do badań rozpylania cieczy modelowych zawierających jedynie mocne elektrolity; dopuszczone do użytku farmaceutyków na podstawie badania ich emisji z konkretnego typu nebulizatora; powiązanie danych otrzymanych z badań laboratoryjnych z efektami klinicznymi), (2) wymagania stawiane aerozolom terapeutycznym, (3) sposób pomiarów stosowanych w ocenie jakości aerozoli inhalacyjnych emitowanych z nebulizatorów oraz (4) kryteria ilościowe dotyczące oceny aerozolu leczniczego emitowanego z nebulizatorów. Wśród tych ostatnich Doktorantka wskazuje na trzy podstawowe, mianowicie, średnicę aerodynamiczną cząstki odpowiadająca medianie rozkładu masowego (MMAD), udział cząstek drobnych (FPF) oraz geometryczne odchylenie standardowe (GSD).

Oprócz wyżej wymienionych parametrów, bezpośrednio opartych o rozkład wielkości kropeł w chmurze aerozolowej, efektywność pracy nebulizatorów w swej analizie Doktorantka charakteryzuje również za pomocą wydajności masowej emisji aerozolu, stabilności właściwości aerozolowych, czy wartości objętości rezydualnej.

Ostatni rozdział opisujący aktualny stan wiedzy na temat problemów dyskutowanych w niniejszej dysertacji, mianowicie Rozdział 7, Doktorantka poświęca charakterystyce produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych w nebulizacji. Szczególnej uwadze Doktorantka poddaje zagadnienia charakterystyki leków, substancji pomocniczych, biosurfaktantom w roli potencjalnych stabilizatorów układów dyspersyjnych oraz polisacharydom, jako modyfikatorom lepkości. Jak wykazała Doktorantka w dalszej części pracy, dodatek biosurfaktantu pozwala zmodyfikować napięcie powierzchniowe, co pozwala ustabilizować dyspersję substancji aktywnej przy niewielkich jego ilościach. Z kolei polisacharydy, poprzez modyfikację lepkości cieczy, optymalizują chmurę aerozolową, co efektywniej wpływa na skuteczność leczenia.

*W mojej opinii, problemy opisywane w Rozdziałach 5-7 pozwalają stwierdzić, że pomimo wielu doniesień literaturowych zaznacza się brak dogłębnej wiedzy w zakresie wytwarzania aerozoli, wpływu parametrów operacyjnych i procesowych oraz składu preparatów leczniczych i pomocniczych na jakość aerozoli, co przekłada się na efektywność leczenia. Generuje to potrzebę podjęcia bardziej zaawansowanych prac badawczych opisywanych przez Doktorantkę w kolejnych rozdziałach niniejszej pracy.*

Część badawcza została opisana w Rozdziałach 8 i 9. Po tym, jak w Rozdziale 8 Doktorantka przedstawiła substancje modelowe (modyfikatory przewodności elektrycznej roztworów, lepkości i napięcia powierzchniowego), leki inhalacyjne, substancje pochodzenia naturalnego oraz scharakteryzowała dwa modele surfaktantu płucnego, mianowicie (1) lipidowy i (2) wieloskładnikowy, w Rozdziale 9 Doktorantka przystępuje do opisu metodyki pomiarów właściwości atomizowanych cieczy i zawiesin leczniczych oraz charakterystyki uzyskiwanego aerozolu. Drugą z wymienionych charakterystyk jest kluczową z punktu widzenia podjętego w niniejszej dysertacji zagadnienia, gdyż Doktorantka stara się w niej wyjaśnić, w jaki sposób właściwości fizykochemiczne rozpraszanej cieczy (leku lub innego preparatu przeznaczonego do inhalacji) oraz konstrukcja nebulizatora wpływają na charakterystykę aerozolu, w szczególności wielkość kropeł, która decyduje o miejscu ich depozycji w układzie oddechowym. Doktorantka przebadła dwa rodzaje nebulizatorów wykazujących różnice w konstrukcji głowicy (komory), w której następuje proces atomizacji, mianowicie nebulizator pneumatyczny oraz nebulizatory siateczkowe, które dodatkowo różniły się materiałem, z którego wytworzono perforowaną membranę.

W odniesieniu do każdego z analizowanych nebulizatorów Doktorantka określiła metodą grawimetryczną wydajność masową emisji wyrażoną masą kropeł wytwarzanych w nebulizatorze w ciągu jednej minuty.

Z kolei jakość wytwarzanych dyspersji wyrażoną rozkładem wielkości kropeł Doktorantka określiła stosując aerozolowy dyfraktometr laserowy *Spraytec*, którego działanie oparte jest na modelu Fraunhofera (w przypadku cząstek rzędu kilku mikrometrów) oraz na modelu Mie (w przypadku cząstek o mniejszych średnicach) i umożliwiający pomiar *in situ* wielkości kropeł aerozolowych w konfiguracji *open bench*.

Ponadto w swych badaniach Doktorantka proponuje zastosowanie dodatków biozgodnych zmieniających właściwości cieczy, aby móc w ten sposób wpływać na regionalną depozycję aerozolu w płucach. Próbuje przy tym odpowiedzieć na pytanie – badając w modelowych warunkach laboratoryjnych dynamiczne napięcie powierzchniowe surfaktantu płucnego – czy takie dodatki nie zaburzają jego właściwości powierzchniowo-czynnych.

*W mojej opinii badania nad oddziaływaniem aerozolu zdeponowanego w drogach oddechowych na modelowy surfaktant płucny stanowią oryginalne i nowatorskie podejście przedstawionej do recenzji dysertacji. Na stwierdzenie to pozwala fakt, że wybór modelowego surfaktantu płucnego Autorka dysertacji opiera na dokładnej analizie składu oraz kluczowych właściwościach w kontekście podobieństwa do naturalnego surfaktantu płucnego, co czyni uzyskane wyniki doskonałą aproksymacją tych, które można uzyskać w organizmie ludzkim.*

**3. Merytoryczna ocena rozprawy.** Rozprawa poddana ocenie stanowi istotny wkład w zagadnienia związane z wytwarzaniem aerozoli do zastosowań medycznych z uwzględnieniem najbardziej korzystnych warunków sprzyjających stabilności uzyskanych

dyspersji, zapewnienia właściwego rozkładu wielkości inhalowanych kropeł leku i, w konsekwencji, ich depozycji w pożądanym miejscu układu oddechowego.

Autorka dysertacji zrealizowała wszystkie cele obszernego programu badań, a za najważniejsze Jej dokonania uważam:

- (1) dostarczenie szczegółowej charakterystyki właściwości fizykochemicznych płynów rozważanych w niniejszej pracy jako substancje modelowe, leki inhalacyjne lub substancje pochodzenia naturalnego, posiadające zdolność do modyfikacji napięcia powierzchniowego i/lub lepkości, jako najważniejszych parametrów decydujących o przebiegu procesu nebulizacji;
- (2) wykazanie, że wzrost efektywności depozycji inhalowanych kropli leku znacząco uzależniony jest zarówno od sposobu modyfikacji właściwości fizykochemicznych atomizowanej cieczy, jak również rozwiązania konstrukcyjnego nebulizatora, przy czym wpływ tego drugiego jest bardziej znaczący;
- (3) określenie szacunkowej wartości stężenia aerozolu osadzającego się w różnych obszarach układu oddechowego stosując model MPPD (*multi-path particle dosimetry*) i wykorzystanie otrzymanych wyników w badaniach *in vitro* dotyczących wpływu inhalowanych substancji na surfaktant płucny;
- (4) zaproponowanie biozgodnych substancji pochodzenia naturalnego modyfikujących napięcie powierzchniowe oraz lepkość atomizowanej cieczy, które mogą być użyte w roli dodatków zmieniających właściwości aerozolu i wpłynąć na efektywność aerzoloterapii, co z kolei umożliwi prowadzenie dalszych badań w warunkach laboratoryjnych i dalszą poprawę efektywności nebulizacji oraz znajdzie swój oddźwięk w skuteczności leczenia.

Ogólnie można stwierdzić, że praca przedstawiona do recenzji stanowi systematyczne i logiczne ujęcie podjętego problemu naukowego, a jej Autorka bardzo płynnie wprowadza do jej treści nowe zagadnienia, co sprawia, że czyta się ją z pewnym komfortem. Jej lektura nasunęła jednak szereg uwag i wątpliwości, które przedstawiam poniżej:

- (1) Na stronie 75 zostało stwierdzone, że „ocena bezpośredniego wpływu napięcia powierzchniowego na charakterystykę aerozolu jest trudna”. Czy można sformułować ogólną prawidłowość regulującą ten wpływ?
- (2) Na stronie 83 zdefiniowane jest geometryczne odchylenie standardowe (GSD). Jakie jest znaczenie wielkości  $d_{84,1}$  i  $d_{15,9}$  występujących po prawej stronie rów. (6.4)?
- (3) Czy istnieje możliwość zdefiniowania wielkości cząstki (kropli) posługując się wymiarami przedstawionymi na rys. 9.3 i sformułowanie równania matematycznego jej wymiar opisującego?

- (4) Doktorantka wybrała metodę dyfrakcji laserowej do pomiaru wielkości kropeł w chmurze aerozolowej, która jest oparta na teorii rozpraszania światła na cząstkach kulistych według Mie i Rayleigha, w przypadku mniejszych cząstek, jak również teorii Fraunhofera w przypadku cząstek nieco większych (kilku mikrometrów). Czy krople uzyskane w wyniku nebulizacji były sferyczne? Jeżeli nie, to w jaki sposób uwzględniono w pomiarach i/lub obliczeniach niesferyczny kształt kropeł aerozolu?
- (5) Powszechną metodą pomiaru stabilności układów dyspersyjnych jest zastosowanie analizatora stabilności TURBISCAN LAB i określenie wartości współczynnika stabilności TSI (*Turbiscan Stability Index*). W ramach niniejszej pracy doktorskiej stabilność zawiesin leków została zbadana metodą spektrofotometryczną. Jak wyraża się stabilność przy zastosowaniu tej metody?
- (6) W ramach realizacji pracy Doktorantka przeprowadziła analizę mającą na celu określenie ilości aerozolu zdeponowanego w określonym miejscu układu oddechowego stosując obliczenia oparte na wielościeżkowym modelu MPPD (ang. *multi-path particle dosimetry*). W mojej opinii jest to bardzo istotny i nowatorski element niniejszej rozprawy, zatem powinien zostać przybliżony bardziej szczegółowo. Czy znana jest postać tego modelu, tj. równań, na podstawie których możliwe jest przewidywanie miejsca depozycji kropeł leku? Z jakim prawdopodobieństwem (błędem) wyniki obliczeń są zgodne z rzeczywistym miejscem depozycji, czy jest to możliwe do oszacowania?
- (7) Na stronie 56 Doktorantka pisze: „Ocena zależności pomiędzy  $\varphi$  i SI (równanie 5.15) pokazuje, że...”. W jaki sposób indeks stabilności opisany rów. (5.15) zależy od kąta przesunięcia fazowego  $\varphi$ , ponieważ postać rów. (5.15) prezentowana w pracy nie podaje jawnej zależności pomiędzy wspomnianymi wielkościami?

Chciałbym jednak podkreślić, że powyższe uwagi, poczynione z obowiązku recenzenta, w najmniejszym stopniu nie kwestionują wysokiej wartości poznawczej i naukowej przedstawionej do zaopiniowania rozprawy doktorskiej i kwalifikują się do wyjaśnienia podczas obrony.

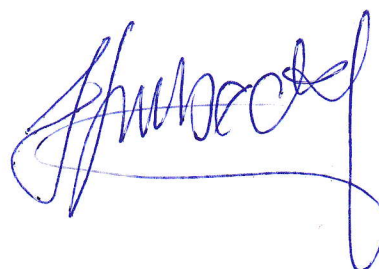
Muszę także dodać, że pomimo poprawnego opisu stosowanych metod oraz sposobu przeprowadzonej dyskusji Autorka rozprawy nie ustrzegła się wielu błędów gramatycznych i typograficznych oraz niedokładności o charakterze redakcyjnym, jak również uchybień i przeoczeń, które obniżają nieco komfort czytania niniejszej pracy. Błędów tych i uchybień nie będę jednak wyszczególniał, jako mało istotnych w świetle całokształtu przygotowanej dysertacji.

**4. Wniosek końcowy.** Realizacja sformułowanych przez Doktorantkę celów ujawniła niepoznane dotąd aspekty związane z wytwarzaniem aerozoli do zastosowań medycznych z uwzględnieniem zjawisk fizykochemicznych towarzyszących depozycji

inhalowanych kropeł. Jednocześnie Doktorantka wykazała wysokie umiejętności w prowadzeniu badań eksperymentalnych rozwiązując złożone zagadnienie z obszarów plasujących się na pograniczu inżynierii chemicznej, nauk medycznych i farmacji, co wskazuje na pełne Jej przygotowanie do dalszej samodzielnej pracy badawczej.

W związku z powyższym stwierdzam jednoznacznie, że przedstawiona mi do zaopiniowania dysertacja pt. *„Badanie procesu atomizacji cieczy, jako metody wytwarzania aerozoli do zastosowań medycznych z uwzględnieniem zjawisk fizykochemicznych towarzyszących depozycji inhalowanych kropeł”* spełnia wszystkie wymogi stawiane pracom doktorskim określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce* (Dz.U. z 2024 r., poz. 1571). Zatem, zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny *Inżynieria chemiczna* Politechniki Warszawskiej z wnioskiem o przyjęcie pracy i dopuszczenie mgr inż. *Katarzyny Dobrowolskiej-Dziarnik* do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania Jej stopnia naukowego doktora w dziedzinie *nauk inżynieryjno-technicznych, dyscyplina inżynieria chemiczna*.

Jednocześnie, biorąc pod uwagę wysoką jakość przeprowadzonych badań, ich interdyscyplinarny charakter oraz ogromny potencjał aplikacyjny podjętej tematyki badawczej z pełnym przekonaniem wnioskuję o wyróżnienie przedstawionej mi do recenzji rozprawy doktorskiej.

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'K. Dobrowolska-Dziarnik', written in a cursive style.