



AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA  
IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE

Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki  
**KATEDRA BIOMATERIAŁÓW I KOMPOZYTÓW**  
Prof. dr hab. inż. Elżbieta PAMUŁA

Kraków, 25 października 2024

#### RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Katarzyny Dobrowolskiej-Dziarnik  
pt. *„Badania procesu atomizacji cieczy jako metody wytwarzania  
aerozoli do zastosowań medycznych z uwzględnieniem zjawisk  
fizykochemicznych towarzyszących depozycji inhalowanych kropeł”*  
zrealizowanej pod kierunkiem  
Promotora prof. dr. hab. inż. Tomasza Sosnowskiego  
i Promotora pomocniczego dr. inż. Marcina Odziomka

Recenzja została opracowana na podstawie uchwały Rady Naukowej  
Dyscypliny Inżynieria Chemiczna Politechniki Warszawskiej  
z dnia 17 września 2024  
oraz zlecenia Przewodniczącego Rady Naukowej Dyscypliny  
Inżynieria Chemiczna Prof. dr. hab. inż. Tomasza Sosnowskiego  
z dnia 23 września 2024

W ostatnich latach, prowadzi się wiele prac nad podawaniem leków lokalnie, bezpośrednio do miejsca zmienionego chorobowo. Taka droga podania poprawia biodostępność leku i redukuje negatywne skutki uboczne leków w porównaniu z podejściem standardowym, gdy leki są podawane ogólnosystemowo, a więc w znacznie większych dawkach. Bardzo duży potencjał wykazują leki wziewne dostarczane bezpośrednio do układu oddechowego, gdyż mogą one służyć do leczenia nie tylko chorób dróg oddechowych, ale też innych chorób, np. metabolicznych. Wśród leków inhalacyjnych dominują formułacje przeznaczone do podawania za pomocą nebulizatorów. Jednakże, pomimo faktu, że podobne rozwiązania są stosowane od lat, to nadal wymagają one dopracowania.



WIMiC

Akademia Górniczo-Hutnicza | Wydział Inżynierii Materiałowej i Ceramiki  
Katedra Biomateriałów i Kompozytów

al. A. Mickiewicza 30, 30-059 Kraków, tel. +48 12 617 44 48, fax. +48 12 617 33 71  
e-mail: epamula@agh.edu.pl, www.ceramika.agh.edu.pl  
Regon: 000001577, NIP: 675 000 19 23

W kontekście powyższych przesłanek pani mgr inż. Katarzyna Dobrowolska-Dziarnik w ramach swojej pracy doktorskiej podjęła się oceny wpływu rodzaju nebulizatorów, warunków rozpylania i składu nebulizowanych cieczy na właściwości uzyskanego aerozolu, co w warunkach modelowych pozwoliło jej na określenie miejsca depozycji kropeł w różnych odcinkach układu oddechowego. Ponadto badała też wpływ różnych substancji stosowanych w rozpylanych cieczach na ich oddziaływanie z surfaktantem płucnym. Postawiła tezę, że właściwości uzyskanego aerozolu zależą od konstrukcji nebulizatora, jego należytego użytkowania i właściwości fizykochemicznych rozpylanych cieczy; ponadto poprzez przemyślane dobór odpowiednich dodatków można wpływać na efektywność farmakologiczną preparatów inhalacyjnych.

Aby zrealizować postawiony cel Pani mgr inż. Katarzyna Dobrowolska-Dziarnik przeprowadziła szereg badań doświadczalnych, którymi było: (i) dogłębne scharakteryzowanie roztworów substancji czynnych i substancji pomocniczych stosowanych w preparatach inhalacyjnych, które mają za zadanie zmodyfikowanie np. ich siły jonowej czy też napięcia powierzchniowego, (ii) zbadanie właściwości aerodynamicznych wytworzonego aerozolu, (iii) określenie ilości zdeponowanego aerozolu w układzie oddechowym za pomocą modeli numerycznych, oraz iv) określenie funkcjonalności opracowanych formułacji i wpływu na surfaktant płucny w warunkach *in vitro*, przy czym te ostatnie badania wymagały wykorzystania oryginalnej aparatury pomiarowej i modeli matematycznych do analizy uzyskanych wyników.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że wybór tematyki rozprawy doktorskiej jest trafny, aktualny i bardzo dobrze uzasadniony.

Praca doktorska pani mgr inż. Katarzyny Dobrowolskiej-Dziarnik liczy aż 246 stron i jest zredagowana w języku polskim. Na początku pracy zamieszczono *Streszczenie* w języku polskim i angielskim, *Spis skrótów i symboli*, po czym następują rozdziały wstępne, w których przedstawiono wykorzystanie technik atomizacji

w medycynie i motywację podjętej tematyki (8 str.). Dalej zaprezentowano tezę i zakres pracy (3 str.). Następnie doktorantka przeszła do omówienia zagadnień teoretycznych i opisu stanu wiedzy obejmujących: procesy zachodzące w układzie oddechowym (rozdział 5, 38 str.), charakterystykę procesu nebulizacji (rozdział 6, 26 str.) i charakterystykę produktów leczniczych i wyrobów medycznych stosowanych w nebulizacji (rozdział 7, 15 str.). Kolejne dwa rozdziały, tj. rozdział 8 i 9 (21 str.), dotyczą już badań własnych doktorantki i obejmują metodykę badań materiałów oraz metody pomiarowe i obliczeniowe. W bardzo obszernym rozdziale 10 (74 str.) zaprezentowano wyniki oraz je omówiono. W rozdziałach 11 i 12 (w sumie 12 str.) podsumowano wyniki badań i zestawiono wnioski końcowe. Na końcu pracy umieszczono spis 321 pozycji literaturowych, oświadczenia dotyczące finansowania badań, załączniki zawierające dodatkowe wyniki badań oraz spis publikacji doktorantki.

Układ pracy jest więc typowy dla rozpraw doktorskich, a pracę cechuje właściwa proporcja między częścią literaturową a doświadczalną.

W Rozdziałach 1, 2 i 3 doktorantka nakreśliła problem badawczy w zakresie wykorzystania systemów atomizacyjnych w różnych zastosowaniach, nie tylko medycznych, po czym przeszła do podawania produktów leczniczych bezpośrednio do dróg oddechowych w wyniku inhalacji aerozolu wytwarzanego przez nebulizatory. Wykazała konieczność wielowymiarowego testowania układów lek – nośnik – substancje pomocnicze – typ nebulizatora, w celu zapewnienia dostarczania optymalnej dawki leku w pożądanym miejscu układu oddechowego.

Następnie w rozdziale 4 kandydatka do stopnia doktora postawiła tezę badawczą, która została właściwie sformułowana. Dalej przedstawiła zakres prowadzonych badań. Bardzo podoba mi się schemat blokowy sekwencji prac badawczych (Rys. 4.1), który świadczy o tym, że prace prowadzone w ramach doktoratu zostały bardzo dobrze przemyślane i usystematyzowane.

Rozdział 5 opisuje budowę układu oddechowego i procesy fizjologiczne w nim zachodzące z perspektywy inżyniera chemicznego. Takie samo podejście jest zastosowane, gdy doktorantka prezentuje zagadnienia dotyczące transportu aerozolu w drogach oddechowych i opisuje je z wykorzystaniem aparatu matematycznego uwzględniając mechanizmy zderzeń bezwładnościowych, sedimentacji, czy dyfuzji. Następnie przedstawione zostały modele stosowane do obliczania depozycji leków inhalacyjnych, a w dalszej części dużo miejsca poświęcono zagadnieniom surfaktantu płucnego i jego roli barierowej, biochemicznej i biofizycznej a także jego roli w mechanice oddychania oraz procesach transportu masy (w tym nebulizowanych leków). Doktorantka następnie zaprezentowała modele surfaktantu płucnego i metody jego badań dostarczające takich danych jak histereza napięcia powierzchniowego oraz parametry reologiczne, co może być wykorzystane do oceny wpływu zdeponowanych cząstek na właściwości i funkcjonalność surfaktantu płucnego.

W rozdziale 6 opisano proces nebulizacji, najpierw analizując zjawiska fizykochemiczne na powierzchni kropli, potem opisując sposób generowania aerozolu w różnych nebulizatorach: pneumatycznych, ultradźwiękowych i siateczkowych, ostatecznie skupiając się na ocenie wpływu parametrów procesowych na jakość emitowanego aerozolu. Dużo miejsca poświęcono wpływie właściwości fizykochemicznych cieczy takich jak przewodność elektrolityczna, lepkość dynamiczna, napięcie powierzchniowe oraz jej skład na uzyskiwany aerozol. W dalszej części opisano zasadę działania technik pomiarowych charakteryzujących aerozole, do których należą impaktory i dyfraktometry laserowe różnej konstrukcji. Następnie scharakteryzowano parametry jakościowe i ilościowe aerozoli terapeutycznych.

W rozdziale 7 scharakteryzowano produkty lecznicze poddawane nebulizacji oraz rodzaje nebulizatorów. Bardzo ciekawe jest przygotowane przez doktorantkę zestawienie tabelaryczne (Tab.

7.1) dotyczące komercyjnie dostępnych nebulizowanych produktów leczniczych, ich składu, dawki i postaci leku. Potem doktorantka opisuje substancje pomocnicze w produktach inhalacyjnych podawanych z nebulizatorów i tutaj mamy również syntetyczne zestawienie substancji pomocniczych w Tab. 7.2. Na koniec tego rozdziału autorka wskazuje na potencjał substancji pochodzenia naturalnego w kontekście użycia ich jako biosurfaktantów, czyli substancji pomocniczych modyfikujących napięcie powierzchniowe.

W mojej opinii część literaturowa jest bardzo dobrze zredagowana pod względem merytorycznym. Co prawda można w niej doszukać się pewnych usterek natury edytorskiej, ale nie ma wpływu na moją wysoką ocenę tej części pracy. Chciałabym podkreślić, że rozdział ten został przygotowany bardzo skrupulatnie, w oparciu o odpowiednią, najnowszą literaturę i został wzbogacony w zestawienia tabelaryczne, które w sposób syntetyczny potwierdzają wywody doktorantki. Świadczy to o bardzo dobrym rozeznaniu autorki w referowanej tematyce. Tu chciałabym zachęcić doktorantkę do przygotowania artykułu przeglądowego na temat systemów dostarczania leków za pomocą nebulizatorów, bo uważam, że takie opracowanie spotka się z dużym zainteresowaniem środowiska naukowego. Uważam więc, że przegląd literatury został właściwie zredagowany a omawiane w nim zagadnienia są w pełni uzasadnione tematyką doktoratu.

W Rozdziale 8 autorka opisała materiały wykorzystane w pracy takie jak: modyfikatory przewodności, lepkości i napięcia powierzchniowego roztworów. Potem przedstawiła zastosowane leki inhalacyjne w postaci roztworów i zawiesin, substancje pochodzenia naturalnego, czy modelowy surfaktant płucny. W rozdziale 9 opisane zostały metody oceny właściwości atomizowanych cieczy, użytych w badaniach nebulizatorów a także urządzeń do oceny rozkładu wielkości kropeł w chmurze aerozolowej. Znalazł się tam też opis metod pomiaru oddziaływań aerozolu z surfaktantem płucnym. Oba rozdziały 8 i 9 stanowią wzorowy przykład tego jak należy opisywać przeprowadzone eksperymenty w pracach naukowych i również nie mam do tej części dysertacji żadnych zastrzeżeń merytorycznych.

W Rozdziale 10 opisano wyniki badań, najpierw właściwości fizykochemicznych roztworów substancji modelowych bez oraz z dodatkiem środków powierzchniowo czynnych, zastosowanych leków, oraz modyfikatorów napięcia powierzchniowego i ich wpływ na proces nebulizacji. Badania wykazały, że nebulizatory pneumatyczne są bardziej wydajne ale cechują się mniejszą stabilnością pracy niż nebulizatory siateczkowe. Powodują też one oziębienie cieczy, co wpływa na jej lepkość i napięcie powierzchniowe a w konsekwencji wielkość generowanych kropli. Dodatek związków powierzchniowo czynnych i wzrost siły jonowej poprawiają stopień rozpraszania cieczy w obu typach nebulizatorów oraz udział frakcji poniżej 5  $\mu\text{m}$ . Nebulizatory pneumatyczne generują też aerozol, który łatwiej penetruje płuca. Z drugiej strony, rozkład wielkości kropeł wygenerowanych przez nebulizatory siateczkowe jest znacznie węższy niż przez nebulizatory pneumatyczne

Za bardzo wartościowe uważam badania aerozolu z modelowym surfaktantem płucnym, które m.in. wykazały, że żaden z badanych biopolimerów nie powoduje istotnych zmian właściwości powierzchniowych surfaktantu, co wskazuje na ich potencjał jako substancji pomocniczych w formulacjach inhalacyjnych.

W Rozdziale 12 doktorantka podsumowała swoją pracę doktorską, przedstawiła najważniejsze wnioski i nakreśliła dalsze plany badawcze. Wykazała tym samym, że założone cele pracy zostały zrealizowane a postawiona teza została zweryfikowana eksperymentalnie.

Studiując dysertację doktorską Pani mgr inż. Katarzyny Dobrowolskiej-Dziarnik nasunęły mi się pytania do dyskusji w czasie publicznej obrony:

1. Jak dodatek soli, a więc wzrost siły jonowej płynu nebulizacyjnego wpływa na wielkość kropeł i dlaczego tak się dzieje?
2. Z jakich materiałów wytwarza się membrany w nebulizatorach siateczkowych (np. w stosowanych w pracy VMN-2, VNM-3)? Dane zawarte w Tab. 9.4. podają tylko, że jest to „plastikowa perforowana membrana”.
3. Czy doktorantka w swoich pracach badawczych albo pozycjach literaturowych spotkała się z doniesieniami na temat spadku wydajności nebulizatorów siateczkowych w funkcji czasu

użytkowania, co mogłoby być spowodowane blokowaniem porów w membranie przez składniki nebulizowanej cieczy?

4. Chociaż doktorantka nie badała w swojej pracy zjawiska adhezji drobnoustrojów czy tworzenia biofilmu w nebulizatorach, to czy z takimi zjawiskami należy się liczyć, gdyż są one używane wielokrotnie. Czy zalecane jest poddawanie ich dezynfekcji lub sterylizacji?

Podsumowując, chciałabym podkreślić, że jestem pod wrażeniem całego planu badawczego, który pomimo, że jest wielowątkowy, to został przez doktorantkę bardzo dobrze przemyślany. Zakres przeprowadzonych badań, przedstawienie i dyskusja uzyskanych wyników, a także wymierne efekty pracy, nie tylko naukowe ale i aplikacyjne zasługują na wysoką ocenę. Wypracowana w ramach doktoratu metodologia badawcza pozwala na porównanie leków oryginalnych z lekami generycznymi i wstępną ocenę ich biorównoważności. W dysertacji można zauważyć pewne niedociągnięcia natury edytorskiej, ale nie obniżają one wartości naukowej pracy. Pytania jakie stawiam w recenzji są zaproszeniem doktorantki do dyskusji naukowej w czasie obrony.

Podsumowując, chciałabym podkreślić, że praca doktorska mgr inż. Katarzyny Dobrowolskiej-Dziarnik pt. *“Badania procesu atomizacji cieczy jako metody wytwarzania aerozoli do zastosowań medycznych z uwzględnieniem zjawisk fizykochemicznych towarzyszących depozycji inhalowanych kropeł”* spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim w dziedzinie nauk inżynierijno-technicznych w dyscyplinie inżynieria chemiczna określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2021 r. poz. 478).

Wnoszę więc o przyjęcie recenzowanej rozprawy oraz dopuszczenie pani mgr inż. Katarzyny Dobrowolskiej-Dziarnik do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

