Prof. dr hab. inż. Zygmunt Kowalski
Instytut Gospodarki Surowcami Mineralnymi i Energią
Polskiej Akademii Nauk

Kraków 2018-10-15

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Magdaleny Kwiecień
pod tytułem „Badania wybranych właściwości reologicznych i strukturalnych zawiesin na przykładzie modelowych maści farmaceutycznych"

Ogólna charakterystyka rozprawy doktorskiej

Podjęty w pracy doktorskiej temat związany jest z modelowanie zawiesin farmaceutycznych z nienewtonowską fazą ciągłą, oraz nieregularnym kształtem zawieszonych cząstek stałych. Wykonane w dysertacji badania i obliczenia mogą znaleźć zastosowanie w projektowaniu konkretnych układów zawieszonych, oraz w opracowaniu metod i procedur badawczych w celu kontroli jakości i standaryzacji produktów farmaceutycznych. Badania umożliwiają opis zjawisk fizykochemicznych zachodzących w zawiesinach farmaceutycznych z nienewtonowską fazą ciągłą, w szczególności maści typu zawiesin z nieregularną geometrią zawieszonego ciała stałego. Uwzględniaj także zależności pomiędzy właściwościami reologicznymi, lepkością zarówno fazy ciągłej i całej zawiesiny, a właściwościami fazy rozproszonej.

Należy podkreślić interdyscyplinarny charakter recenzowanej pracy doktorskiej. W literaturze przedmiotu widoczny jest bowiem brak bezpośredniej relacji pomiędzy farmacją a technologią i inżynierią chemiczną. Praktycznie nie spotyka się modelowania konkretnych postaci leku – maści typu zawiesin, poprzez modyfikacje modeli matematycznych, zwłaszcza reologicznych i lepkości.

Niezależnie od przedstawionej niżej szczegółowej oceny należy pozytywnie ocenić szeroki zakres badań własności fizykochemicznych wykonanych w ramach recenzowanej rozprawie doktorskiej i zastosowanie nowoczesnych technik badawczych właściwości reologicznych i strukturalnych modelowych maści farmaceutycznych. Praca została staranie zaplanowana i wykonana z zastosowaniem odpowiednich technik badawczych, które wzajemnie się uzupełniają, co potwierdza posiadanie przez doktorantkę umiejętności planowania badań i

odpowiedniego całościowego ujęcia ich wyników. Bardzo umiejętnie zastosowano także metody statyczne do oceny wyników badań.

Na podstawie badań doświadczalnych i analizy wybranych właściwości badanych układów rozproszonych, ustalono zależności pomiędzy cechami reologicznymi i lepkością ośrodka nienewtonowskiego. Przeprowadzono analizę statystyczną i matematyczną uzyskanych wyników badań reologicznych, lepkości oraz pomiarów rozkładu wielkości i kształtu cząstek, wybranych maści typu zawiesin. W pracy zaproponowano własną funkcję A, stanowiącą modyfikację modelu lepkości Quemady, określającego lepkość farmaceutycznych, nienewtonowskich układów rozproszonych z cząstkami stałymi o różnym stężeniu oraz nieregularnej geometrii.

Kompleksowy zakres badań i analiz, jaki zaprezentowano w rozprawie doktorskiej, jest godny szczególnego podkreślenia.

Praca doktorska liczy 160 stron, oraz zawiera 135 pozycji cytowanej literatury, 80 rysunków i 23 tabele. Praca jest właściwie zredagowana i czyta się ją dobrze. Należy podkreślić bardzo dobry układ i opracowanie graficzne tekstu.

Cele niniejszej rozprawy doktorskiej obejmowały:

- ✓ analizy i weryfikacja opisanych w literaturze przedmiotu, korelacji opisujących związek właściwości reologicznych, lepkości i strukturalnych, zawiesin leczniczych z nienewtonowską fazą ciągłą;
- ✓ wykonanie badań wybranych właściwości reologicznych i strukturalnych, sporządzonych zawiesin leczniczych na bazie wazeliny białej o zmiennym stężeniu kwasu salicylowego, oraz siarki, z uwzględnieniem wpływu sposobu sporządzania maści oraz stężenia i właściwości fazy rozproszonej;
- ✓ zaproponowanie matematycznego modelu lepkości uwzględniającego stężenie, wielkość i kształt zawieszonych cząstek substancji aktywnej dla nienewtonowskich zawiesin na podstawie przeprowadzonych eksperymentów.

Pod względem merytorycznym rozprawę doktorską podzielono na dwie części. Pierwsza z nich to wstęp, oraz część teoretyczna, z przeglądem literatury (punkt 1), wraz celem i zakresem pracy. Druga część, to część doświadczalna (punkt 2) z podsumowaniem i wnioskami, oraz wykazem dorobku naukowego doktorantki. Ponadto dołączono streszczenia w języku polskim i angielskim i zestawienie cytowanej literatury.

W części teoretycznej przedstawiono ogólną charakterystykę układów rozproszonych. Opisano zawiesiny farmaceutyczne i omówiono klasyfikację takich zawiesin, w szczególności jako postaci leku. Scharakteryzowano maści typu zawiesin jako przykład zawiesin

leczniczych z nienewtonowską fazą ciągłą. Omówiono wpływ właściwości fazy ciągłej i rozproszonej na preparatykę zawiesin farmaceutycznych. Podano definicję leczniczej substancja aktywnej i charakterystykę aktywnej substancji leczniczej wchodzącej w skład zawiesin. Opisano metody kontroli wielkości i kształtu cząstek substancji czynnej, oraz wielkość cząstek zawieszonych i względną proporcja fazy ciągłej i rozproszonej. Tematyka lepkości zawiesin obejmowała modele lepkości dla stężonych zawiesin, wybrane właściwości reologiczne niejednorodnych układów farmaceutycznych, płyny reostabilne i nieliniowe modele reologiczne. Omówiono związki pomiędzy właściwościami reologicznymi, lepkością a wybranymi parametrami fazy rozproszonej zawiesin farmaceutycznych, w tym parametry wpływające na właściwości reologiczne oraz lepkość zawiesin takie jak udział fazy rozproszonej, kształt cząstki, wielkość cząstek i rozkłady ich rozmiarów, oraz temperatura.

Całość części literaturowej oceniam pozytywnie, gdyż udało się w niej kompleksowo przedstawić obszerną problematykę związaną pośrednio i bezpośrednio z tematem opiniowanej pracy doktorskiej.

Część doświadczalną otwiera punkt 2.1, w którym przedstawiono zakres prowadzonych badań, charakterystykę zastosowanych substancji leczniczych, stosowane techniki analityczne, aparaturę, oprogramowanie i procedury badawcze. W punkcie 2.2 omówiono preparatyka maści, metody sporządzania maści typu zawiesin, przygotowanie substancji aktywnych, przygotowanie podłoża maściowego, oraz przygotowanie maści typu zawiesin z kwasem salicylowym oraz siarką. Przedstawiony opis metodyki można uznać za bardzo wartościowy zarówno, pod względem merytorycznym, jak i formalnym.

Wyniki badań przedstawiono w punkcie 2.3. Badania mikroskopowe dotyczyły analiz mikroskopowych cząstek substancji aktywnych: przed sporządzeniem maści, w gotowym preparacie. Pozwoliły one na ustalenie zależności pomiędzy wielkością a morfologią cząstek. Badania właściwości reologicznych umożliwiły analizę statystyczną i matematyczną wyników badań maści typu zawiesin. Obejmowała ona aproksymację krzywych płynięcia modelami reologicznymi, weryfikację modeli i parametrów równań reologicznych na podstawie analizy statystycznej, ustalenie zależności pomiędzy parametrami równań reologicznych a parametrami morfologicznymi cząstek stałych, wyznaczenie wartości ułamka upakowania, analizę i weryfikację równań opisujących lepkość oraz wybór równania charakteryzującego lepkość badanych układów. Wyniki badań i analiz pozwoliły na modyfikację modelu lepkości Quemady i opracowanie autorskiego modelu empirycznego wiążącego lepkość maści typu zawiesin z morfologią cząstek leczniczej substancji aktywnej. Jest to bardzo duże osiągnięcie doktorantki.

Cel pracy został osiągnięty. Wykazano, że na podstawie pomiarów krzywej płynięcia, lepkości i struktury maści typu zawiesin, można wykazać zależności ilościowe między badaniami reologicznymi, lepkością maści a morfologią cząstek stałych, wchodzących w skład formulacji leczniczych. Stwierdzono, że sposób sporządzania maści wpływa na geometrię cząstek substancji aktywnych, stąd istotne jest przeprowadzenie właściwej analizy mikroskopowej zarówno przed przygotowaniem maści jak i w gotowym preparacie. Występuje wpływ własności fizykochemicznych fazy ciągłej jak i rozproszonej na lepkość maści typu zawiesin. W przypadku zastosowania modelowego układu leczniczego można określić funkcję wiążącą stężenie, wielkość i kształt cząstek fazy rozproszonej z lepkością nienewtonowskich zawiesin, opisującą najdokładniej uzyskane wyniki doświadczalne.

Wnioski (syntetyczne i dobrze napisane), odzwierciedlają wyniki badań.

Uwagi ogólne

Cele pracy zostały osiągnięte i poparte opracowanymi wynikami badań, które oceniam jako nadzwyczaj wartościowe, zarówno pod względem naukowym, jak i rozwojowym. Tym samym spełnione zostały warunki do pozytywnej oceny merytorycznej przedstawionej rozprawy doktorskiej.

Analizując recenzowaną pracę doktorska pozwolę sobie na sformułowanie następujących uwag:

- Interesujące byłoby podanie danych ilościowych dotyczących wielkości produkcji czy stosowania maści będących przedmiotem badań.
- Czy były to maści modelowe, jak się one mają do stosowanych w praktyce.
- Zawiesiny sporządzano na bazie wazeliny białej o zmiennym stężeniu kwasu salicylowego i siarki (5 % mas., 10 % mas., 20 % mas., 30 % mas.). Na jakiej podstawie wybrano te stężenia, badań wstępnych, czy danych literaturowych, czy też praktyki farmaceutycznej?

Uwagi szczegółowe

1. Str. 16, proponuję: wiersz 10 - …nazywanych…, zamiast …"określanych"…; wiersz 11 od dołu - …to…, zamiast …"określa"…; wiersz 3 od dołu - …metody dyspersujne polegają na…, zamiast …"Filozofia metod dyspersyjnych"…
2. Str.62 pkt 2 – Proponuję przeredagować zdanie tak, aby jednoznacznie wynikało, że podane stężenia odnoszą się zarówno do kwasu salicylowego, jak i siarki.
3. Str. 72, rys. 2.2 - brak danych o powiększeniu. Brak opisu wielkości cząstek na str. 71.

4. Str. 72, rys.2.3 - brak danych o powiększeniu (także w opisie na str. 71).
5. Str. 73, rys.2.4, 2.5 - brak danych o powiększeniu (także w opisie na str. 71).
6. Str. 74, 75 i 76 rys.2.6-2.10 - brak danych o powiększeniu (także w opisie na str. 71).
7. Str. 77, tab. 2.1- brak danych o powiększeniu, opisy rysunków częściowo nieczytelne.
8. Str. 107, tabele 2.4 i 2.5 i str. 121-123, tabele 2.10-2.17, str. 134, tab. 2.21 – zwykle do nazwisk dodaje się pozycję literaturową.
9. Str. 143 proponuję usunąć podtytuł „Wnioski szczegółowe".
10. Str. 147 - Proponuję usunąć lub przeredagować gruntownie ostatni wniosek. Jest to jednak tylko interesująca hipoteza, która powinna być poparta wynikami badań.

Tak niewielka ilość uwag potwierdza moją bardzo wysoką ocenę pracy doktorskiej. Doktorantka wykazał się umiejętnościami planowania i wykonywania eksperymentów przy wykorzystaniu nowoczesnych technik laboratoryjnych i metod analitycznych. Należy podkreślić wykonanie szerokiego zakresu badań, które zostały właściwie zinterpretowane i podsumowane. W pracy doktorskiej wykazano związek pomiędzy wynikami badań reologicznych, lepkości i strukturalnych, modelowych układów farmaceutycznych, co pozwoli na kompletny opis maści typu zawiesin z kwasem salicylowym i siarką, a także umożliwia właściwe zaprojektowanie procesu technologicznego o najwyższej jakości produktu końcowego. Na podstawie kompleksowych badań modelowych maści typu zawiesin, stwierdzono, że możliwe jest zaproponowanie modyfikacji matematycznego modelu lepkości o funkcję uwzględniającą stężenie, wielkość i kształt cząstek fazy rozproszonej.

W literaturze przedmiotu praktycznie nie spotyka się modelowania konkretnych postaci leku – maści typu zawiesin, poprzez modyfikacje modeli reologicznych i lepkości. Należy też wysoko ocenić interdyscyplinarny charakter recenzowanej pracy doktorskiej uwzględniający relacje pomiędzy farmacją a technologią i inżynierią chemiczną.

Recenzowaną pracę doktorską oceniam jako bardzo dobrą. Uważam podjęcie tego tematu za bardzo wartościowe działanie.

Stwierdzam, że przedstawiona praca doktorska spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim w Ustawie o Stopniach i Tytułach Naukowych i wnoszę o dopuszczenie mgr inż. Magdaleny Kwiecień do jej publicznej obrony.

Zygmunt Kowalski