Prof. dr hab. n. farm. Janina LULEK
Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku
Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr inż. Magdaleny MATUSZAK, zatytułowanej

Analiza procesu rozpylania w inhalatorach medycznych

Przedstawiona do oceny rozprawa ma formę maszynopisu książki i jest owocem studiów literaturowych oraz prac doświadczalnych przeprowadzonych przez mgr inż. Magdalenę MATUSZAK pod kierunkiem prof. dr hab. Lubomiry BRONIARZ-PRESS, w laboratoriach Zakładu Inżynierii i Aparatury Chemicznej Instytutu Technologii i Inżynierii Chemicznej Politechniki Poznańskiej, a także w Katedrze Inżynierii Procesów Zintegrowanych na Wydziale Inżynierii Chemicznej i Procesowej Politechniki Warszawskiej.

Układ oddechowy człowieka jest jednostką anatomiczno-czynnościową odpowiedzialną w głównej mierze za procesy wymiany gazowej oraz ochronę dróg oddechowych i płuc przed drobnoustrojami chorobotwórczymi i ksenobiotykami pochodzącymi z wdychanego powietrza. Jednak jednym z niepożądanych skutków rozwoju cywilizacyjnego jest wzrastająca liczba przypadków zakłócenia fizjologicznych czynności tego niezwykle istotnego fragmentu organizmu ludzkiego. Przewlekłe choroby układu oddechowego przebiegające z obturacją, oskrzeli stanowią poważny i wciąż narastający problem zdrowotny w Polsce. Szacuje się, że najczęściej występujące: astma oskrzelowa i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) dotykają około 5-7 milionów Polaków. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia, POChP jest obecnie czwartą przyczyną zgonów na świecie, a prognozy wskazują, że w 2030 roku zajmie niechlubne trzecie miejsce.

W farmakoterapii w/w jednostek chorobowych oraz innych schorzeń układu oddechowego, dominujące miejsce zajmują preparaty wziewne zawierające m.in. glikokortykosteroidy (np. Pulmicort® i Nebbud®), leki β-adrenergiczne (np. Ventolin ®), przeciwcholinergiczne (np. Atrovent®), mukolityczne (np. Mucosolvan®) a także preparaty złożone, posiadające w swoim składzie zarówno lek β-adrenergiczny jak i przeciwcholinergiczny (np. Berodual®). Aplikowane są one w postaci aerozolu wytwarzanego przez różnego typu inhalatory, w tym również nebulizatory. Mimo, że słowo *inhalator* użyte zostało po raz pierwszy w 1778 roku w opisie leczenia kaszlu parami opium, z wykorzystaniem zaadoptowanego do tego celu kufla cynowego, to do dnia dzisiejszego dostarczenie odpowiedniej ilości substancji aktywnej do

docelowych receptorów dróg oddechowych stanowi poważne wyzwanie nie tylko dla technologów farmaceutycznych i producentów urządzeń umożliwiających bezpośrednie podanie leku do płuc, ale także pacjentów aplikujących samodzielnie preparaty inhalacyjne.

Skuteczność terapii aerozolowej zależy od wielu czynników, z których w pierwszej kolejności wymienić należy: właściwości fizykochemiczne cieczy i zawieszonej lub rozpuszczonej w niej substancji aktywnej, konstrukcję inhalatora oraz jego optymalne wykorzystanie a także dynamikę inhalacji w wielu wypadkach zależną od samego pacjenta.

W przedstawionym wyżej kontekście, w pełni uzasadnione było podjęcie przez Doktorantkę badań mających na celu „*analizę teoretyczno-doświadczalną procesu rozpylania cieczy w wybranych inhalatorach medycznych.* Miała ona doprowadzić do uzyskania nowych informacji o charakterze poznawczo-aplikacyjnym na temat złożonego procesu atomizacji roztworów i zawiesin.

Biorąc pod uwagę fakt, że treść przedstawionej do recenzji pracy balansuje na krawędzi dwóch wydawałoby się bliskich a jednak nieco odmiennych dziedzin, tzn. inżynierii chemicznej i technologii farmaceutycznej oraz zdając sobie sprawę z mnogości zawartych w niej informacji i wyników, w ocenie rozprawy skupiłam się głównie na jej aspektach farmaceutycznych.

W skład dysertacji, liczącej 231 stron, oprócz *Wykazu stosowanych oznaczeń*, *Wprowadzenia*, a także *Celu pracy*, wchodzą 2 główne rozdziały tj. *Część teoretyczna* i *Część eksperymentalna*, oba z licznymi podrozdziałami. Obejmują one: obszerny przegląd i analizę danych piśmiennictwa, szczegółowy opis prowadzonych doświadczeń i stosowanych technik eksperymentalnych, analizę uzyskanych wyników badań oraz krótki podsumowanie zawierające 8 wniosków i 2 równania korelacyjne autorstwa Doktorantki. W rozdziale *Bibliografia* zawarty jest wykaz 316 publikacji, z których > 50% ukazało się w ciągu ostatnich 10 lat. Szkoda, że brak jest w nim co najmniej 2 cytowanych w części teoretycznej pozycji. W rozdziale bibliograficznym Autorka zamieściła również spis 21 źródeł internetowych, jednak nie podała przy nich dat wejścia, co jest zazwyczaj praktykowane, szczególnie w publikacjach o charakterze naukowym.

Na wyróżnienie zasługuje natomiast bardzo staranne udokumentowanie zarówno części teoretycznej jak i eksperymentalnej rozprawy, na które składają się 174 ryciny, wykresy i schematy oraz 33 tabele, z których zdecydowana większość zawiera uzyskane przez Doktorantkę wyniki.

Niestety nie udało mi się znaleźć ani w formie papierowej, ani w formie elektronicznej rozprawy streszczenia w języku angielskim, wymaganego wg obowiązującej *Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki*. Wyrażam nadzieję, że zostanie ono dołączone do pracy przed przystąpieniem do jej obrony.

Ocena merytoryczna

Zasadność tytułu rozprawy oraz przedstawionego celu i obszaru badań, w przekonywujący sposób zostało potwierdzone w części teoretycznej pracy. Stanowi ona interesujące kompendium, w większości aktualnej wiedzy, na temat rozpylania i podstawowych parametrów związanych z tym procesem, a także czynników wpływających na skuteczność inhalacji jako metody z wyboru w leczeniu chorób układu oddechowego.

Na szczególną uwagę zasługuje rozdział dotyczący inhalatorów medycznych, w którym w przejrzysty sposób Doktorantka przedstawiła klasyfikację nebulizatorów oraz inhalatorów ciśnieniowych i proszkowych, zarówno klasycznych jak i tych z najnowszych generacji, omówiła mechanizmy ich działania a także wskazała czynniki wpływające na charakterystykę uzyskiwanego aerozolu. Szkoda, że nie rozpoczęła Ona części teoretycznej od omówienia budowy i zasady działania inhalatorów, gdyż w znacznej mierze ułatwiłoby to lekturę rozdziałów poświęconych m.in. omówieniu metod zwiększania efektywności nebulizacji oraz wpływu wybranych właściwości cieczy na proces rozpylania w inhalatorach medycznych.

Niestety, pewne wątpliwości budzi we mnie rozdział zatytułowany *Inżynieria produktu farmaceutycznego przeznaczonego do inhalacji wziewnej* gdyż:.

- nie udało mi się w nim znaleźć żadnych istotnych informacji na temat zawarty w tytule, poza tą, że „*Wyroby farmaceutyczne stanowią specjalne przypadki produktów chemicznych”*. Pragnę w tym miejscu zwrócić uwagę, że projektowanie produktu farmaceutycznego przeznaczonego do podania drogę wziewną, podobnie jak projektowanie innych form farmaceutycznych jest skomplikowanym, wielokierunkowym procesem obejmującym zaprojektowanie składu jakościowego i ilościowego formulacji, procesu jej wytwarzania na skalę przemysłową a także odpowiedniego opakowania zapewniającego wymaganą stabilność fizyczną, chemiczną i fotochemiczną oraz czystość mikrobiologiczną co najmniej w okresie ważności produktu farmaceutycznego. Zapewnienie wymaganej przez Urzędy Rejestracyjne jakości finalnego produktu w zdecydowanej większości zależy od zintegrowanego zaprojektowania wszystkich w/w etapów.
- trudno zaakceptować treść diagramu na ryc. 41, na którym liposomy zostały zakwalifikowane jako jedna z dróg dostarczania leków do organizmu człowieka, podczas

gdy w technologii farmaceutycznej traktowane są one jako nośniki leków, które mogą być dostarczane do określonych miejsc zarówno drogą pozajelitową jak i doustną; na tym samym diagramie pominięte zostały również istotne drogi podania leków takie jak m.in. droga doodbytnicza, dopochwowa, naskórna, czy przez błony śluzowe jamy ustnej,

- niestety brak informacji bibliograficznych na temat publikacji Wasiaka (2014) i Henczki (2011) uniemożliwił mi zweryfikowanie przedstawionych przez Autorkę informacji.

Nie można jednak wykluczyć, że niektóre z zawartych w omawianym rozdziale treści wynikają nie z braku wystarczającej wiedzy Doktorantki, ale z dużych rozbieżności nomenklaturowych i pojęciowych panujących w środowisku technologów chemicznych i farmaceutycznych (np. niezgodnie z obowiązującą nomenklaturą farmakopealną czopki znalazły się w kategorii farmaceutyków stałych a nie półstałych).

Mimo przedstawionych powyżej uwag i wątpliwości, z przekonaniem mogę stwierdzić, że część teoretyczna pracy świadczy o dobrej znajomości zagadnień związanych z obszarem planowanych badań. W przypadku ocenianej rozprawy nie tylko dokonany przegląd literaturowy i jego analiza potwierdziły właściwe przygotowanie Autorki do przeprowadzenia zaplanowanych prac doświadczalnych, ale również na opanowanie umiejętności organizacji warsztatu badawczego i prowadzenia eksperymentów wskazywała treść cytowanych publikacji Jej współautorstwa (2014a i 2014b, 2015, 2016, 2016). W większości, wpisywała się ona (treść) doskonałe w obszar badawczy części eksperymentalnej rozprawy.

Zrealizowanie ambitnego celu badań, wyczerpująco opisanego i uzasadnionego w pierwszych rozdziałach pracy poprzedzone musiało być zorganizowaniem odpowiednich stanowisk badawczych, dostępu do zróżnicowanej aparatury pomiarowej oraz opanowania przez Doktorantkę mniej lub bardziej skomplikowanych metod i technik analitycznych (m.in. takich jak: pomiar lepkości dynamicznej i wzdłużnej, analiza średnic kropel metodą ich wyłapywania przez ciecz immersyjną, mikroskopowa i dyfrakcyjna analiza rozkładu wielkości kropel wytwarzanych aerozoli, wyznaczanie napięcia powierzchniowego cieczy z użyciem tensjometru, czy analiza komputerowa obrazów mikroskopowych).

Zdając sobie sprawę, że proces rozpylania jest procesem bardzo złożonym a jego przebieg zależy od wielu czynników, decyzja Doktorantki o przeprowadzeniu badań podstawowych oceniających wpływ wybranych właściwości cieczy modelowych i preparatów farmaceutycznych, natężenia przepływu gazu oraz konstrukcji nebulizatora i głowicy rozpylającej na widmo rozpylenia oraz średnie średnice kropel był w pełni uzasadniony.

Potwierdzeniem aplikacyjnego aspektu badań było wprowadzenie do komercyjnego układu nebulizacyjnego dodatkowego napowietrzania cieczy, a także przetestowanie nebulizatora pneumatycznego z głowicą rozpylającą, dodatkowo wyposażoną w regulator temperatury, umożliwiający kontrolowanie temperatury generowanego aerozolu. Pierwsza modyfikacja układu miała na celu polepszenia procesu atomizacji a druga zwiększenie bezpieczeństwa terapii inhalacyjnej poprzez podwyższenie temperatury aerozolu wytwarzanego w nebulizatorze.

Dobór warsztatu badawczego i stosowanych metodyk w zdecydowanej większości nie budzi zastrzeżeń i świadczyć może o dobrym przygotowaniu Doktorantki do kontynuowania i rozszerzania jej działalności naukowej. Wprawdzie spora część przeprowadzonych eksperymentów prowadziła do uzyskania wyników potwierdzających istniejący stan wiedzy na temat wpływu niektórych właściwości fizykochemicznych rozpraszanych roztworów na poziom atomizacji oraz kształt liczbowych histogramów kropel, to jednak zwrócenie uwagi na często ignorowaną rolę lepkości wzdłużnej cieczy w procesie formowania aerozolu wnosi do prezentowanej rozprawy elementy nowości naukowej. Zebrane w formie licznych rycin i tabel wyniki badań są z małymi wyjątkami czytelne i zrozumiałe. Autorka z dużą swobodą je analizuje i interpretuje. Moim zdaniem opis części eksperymentalnej pracy łącznie z logicznym i kompetentnym podsumowaniem wyników świadczy o dojrzałości naukowej Doktorantki.

Oceniając pozytywnie dysertację mgr inż. Magdaleny MATUSZCZAK jako całość, należy jednak wspomnieć także o pewnych jej niedociągnięciach, względnie niejasnościach, które z pewnością zostaną rozwiane w czasie publicznej obrony pracy:

- str. 198 - nie jest prawdą, że skład chemiczny leków wziewnych (rozumiem wykorzystanych a badaniach) nie jest do końca znany…Każdy zarejestrowany produkt farmaceutyczny posiada tzw. kartę charakterystyki wydawaną przez Podmiot Odpowiedzialny. Zawiera ona m.in. pełną informację na temat składu jakościowego i ilościowego substancji aktywnej oraz zawartych w nim substancjach pomocniczych,
- jakie kryteria zadecydowały o wyborze takich a nie innych preparatów wziewnych, wiedząc, że badania będą odbywały się z użyciem nebulizatora ultradźwiękowego, który nie jest zalecany do wytwarzania aerozoli zawiesin preparatów Pulmicort® i Nebbud®?
- str. 107 - na jakiej podstawie Autorka opiera stwierdzenie, że badane preparaty wziewne różniły się właściwościami fizykochemicznymi, skoro Pulmicort® i Nebbud® zawierają tę

samą substancję aktywną (budezonid), w tej samej dawce oraz praktycznie ten sam skład jakościowy substancji pomocniczych a jedynie pochodzą od dwóch różnych producentów?

- str. 22, tab. 1 - *zjawiska powierzchniowe, przykładowo: absorpcja.* Czy absorpcja jest faktycznie jest zjawiskiem powierzchniowym?
- od czasu do czasu w tekście (np. str. 32, 38, 59 i in.) lub nawet w podpisie rycin pojawiają się stwierdzenia tego typu, że *lepkość badanych roztworów jest proporcjonalna do wielkości formowanych kropel,* Czy to jednak nie jest odwrotnie?
- co najmniej kilkakrotnie można spotkać w pracy niepoprawne użycie pojęcia cząsteczka, np. na str. 12 *Aerozol stanowi układ dyspersyjny…… drobnych* ***cząsteczek***, czy dalej na tej samej stronie *Aerozole medyczne charakteryzują się ……. rozkładem wielkości* ***cząsteczek,*** a także na str. 76 - *Siły oddziałujące pomiędzy* ***cząsteczkami*** *proszku,*
- str. 37 – moim zdaniem z analitycznego punktu widzenia podpis pod ryc. 12 zamiast brzmieć *Funkcja zależności VMD od stężenia wodnego roztworu gliceryny z dodatkiem polimeru* powinien być następujący: *Funkcja zależności VMD od stężenia dodanego polimeru w wodnym roztworze gliceryny,*
- tylko w nielicznych przypadkach udało się odszukać przedstawiony na rycinach produkt, schemat, czy urządzenia łącząc się z podanymi przez Autorkę adresami internetowymi. Czasami, jak w przypadku adresu przypisanemu ryc.1 e-autonaprawa@pl, zamiast spodziewanego obrazu pojawiały się informacje z branży samochodowej.

Wypada mi również wspomnieć, że mimo bardzo starannej edycji pracy, Autorka nie ustrzegła się chochlików komputerowych, np. na str. 22, 29, 99, tabela A15 czy także kilka uchybień w spisie cytowanego piśmiennictwa.

Na zakończenie mogę stwierdzić, że Doktorantka w pełni zrealizowała zaplanowany, program badań a uzyskane przez Nią wyniki zawierają wymagane Ustawą elementy nowości. Zaliczyć do nich można m.in. dostarczenie nowych informacji na temat wpływu lepkości wzdłużnej cieczy na proces rozpylania, szczególnie w kontekście wzrostu zainteresowania cieczami o zwiększonej lepkości, a także nowych danych eksperymentalnych, które mogą być przydatne podczas badań preformulacyjnych nowych preparatów wziewnych.

Podsumowanie.

W mojej opinii, recenzowana praca spełnia wymogi merytoryczne stawiane rozprawom doktorskim, zgodnie z obowiązującą Ustawą o tytule i stopniach naukowych i w związku z tym,

wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Technologii Chemicznej Politechniki Poznańskiej o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie mgr inż. Magdaleny MATUSZAK do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, 30.08.2016 r.

Prof. dr hab. Janina LULEK