



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Farmaceutyczny
Z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Zakład Chemii Leków

15-222 Białystok, ul. Mickiewicza 2D

Tel. (85) 748-57-04, FAX (85) 748-58-66

arkadiusz.surazynski@umb.edu.pl

Dr hab. n. farm. Arkadiusz Surazyński

Białystok, 25.03.2025.

OCENA PRACY DOKTORSKIEJ

pt. „Wpływ różnych czynników na oznaczenie dawki wziewalnej substancji aktywnej/aktywnych w lekach do inhalacji wziewnej” wykonanej przez mgr inż. Eweliny Anity Szalek w Zakładzie Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji, Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem promotora, prof. dr hab. Pawła Szymańskiego. Badanie prowadzone w ramach programu „Doktorat wdrożeniowy” obejmującego prace związane z rozwojem generycznego proszku do inhalacji w Zakładach Farmaceutycznych Polpharma S.A. w Oddziale Medana w Sieradzu.

Recenzja została przygotowana na zlecenie Rady Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, w oparciu o art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce Dz. U. z 2023r. poz 742 (z późn. zm.), dotyczący wymagań stawianych rozprawom doktorskim.

Mgr inż. Ewelina Anita Szalek przedstawiła rozprawę doktorską w formie monografii o wskazanym tytule, co jest zgodne z wymaganiami ustawowymi dotyczącymi formy rozprawy doktorskiej (art. 187 pkt. 3). Rozprawa doktorska ma klasyczny układ, zawierający rozdziały umożliwiające pełne zrozumienie postawionej tezy oraz ocenę jej realizacji i osiągnięte wyniki wraz z ich interpretacją. Zasadnicza, merytoryczna część rozprawy wzbogacona jest wykazem skrótów, licznymi tabelami i rycinami, co ułatwia analizę i interpretację wyników badań.

Tematyka i metodologia pracy doktorskiej wykorzystuje potencjał wiedzy i doświadczenia naukowo-badawczego zespołu Zakładu Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji, Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Pozwoliło to na realizację „Doktoratu wdrożeniowego”, który łączy pracę naukową z praktycznym zastosowaniem wyników badań w rzeczywistych warunkach w tym przypadku przemysłowych. Dzięki współpracy ośrodka naukowego z firmą farmaceutyczną, z sukcesem nastąpił transfer wiedzy i innowacji z nauki do praktyki, przy jednoczesnym rozwoju kompetencji Doktorantki w zakresie praktycznego wykorzystania zrealizowanych badań.

We wstępie Doktorantka przedstawiła bardzo szeroko i wyczerpująco tło naukowe rozprawy. Mgr inż. Ewelina Anita Szalek zasadnie podjęła temat pracy Doktorskiej, gdyż choroby układu oddechowego są jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, a ich liczba stale rośnie. Zapalenie płuc jest główną przyczyną śmierci u dzieci poniżej 5 roku życia oraz u dorosłych powyżej 65 roku życia. Astma, jako najczęstsza przewlekła choroba wieku dziecięcego, wykazuje wzrastającą częstość występowania, a przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest trzecią najczęstszą przyczyną zgonów na świecie. Rozwój tych chorób jest związany między innymi z zanieczyszczeniem powietrza, paleniem tytoniu, stanami zapalnymi wywołanymi zakażeniami bądź alergenami czy substancjami chemicznymi. W tym kontekście Doktorantka przedstawiła aktualne wytyczne dotyczące postępowania w chorobach układu oddechowego skupiając się na lekach rozszerzających oskrzela. Opisała mechanizmy działania krótko i długo działających agonistów receptora β_2 -adrenergicznego, długo działających antagonistów receptora muskarynowego oraz kortykosteroidów, które działają przeciwzapalnie i poprawiają funkcję płuc. Krytycznie oceniła wskazania oraz zastosowanie każdej z grup leków i słusznie wskazała, iż najlepsze wyniki terapeutyczne osiąga się poprzez łączenie grup leków o różnym mechanizmie działania, co pozwala na skuteczniejszą kontrolę objawów i poprawę funkcjonowania pacjentów. W związku z najkorzystniejszą dla terapii chorób układu oddechowego drogą podania opisanych leków, jaką jest droga wziewna, mgr Ewelina Szalek we wstępie swojej pracy doktorskiej, szeroko opisała zarówno proszki do inhalacji jak i inhalatory. Podkreśliła, iż inhalatory proszkowe to urządzenia umożliwiające podawanie leków w postaci aerozolu proszkowego aktywowanego przez wdech pacjenta. Ich zalety to m.in. możliwość zastosowania środka leczniczego niewymagająca zastosowania konserwantów, wysoka skuteczność leczenia, szybkie działanie oraz łatwość użycia. Wadami są natomiast trudności w projektowaniu, konieczność zapewnienia powtarzalności dawki i odpowiedniego przepływu powietrza. Efektywność aerozolu zależy od wielkości i morfologii cząstek oraz ich oddziaływań fizykochemicznych. Wskazała, że inhalatory proszkowe różnią się sposobem odmierzania dawki czy oporem wewnętrznym. Nowoczesne modele są projektowane tak, aby minimalizować błędy użytkowania i zwiększać skuteczność terapii. Aby prawidłowo ocenić jakości inhalatora należy m.in. przeprowadzić pomiary dawki dostarczanej i wziewalnej zgodnie z wytycznymi Farmakopei Polskiej XII. To również wymaga zaawansowanych badań nad właściwościami fizycznymi i aerodynamicznymi cząstek. Autorka kompleksowo opisuje działanie i budowę inhalatorów proszkowych, przedstawiając zarówno ich zalety, jak i ograniczenia. Opis jest ustrukturyzowany i dostarcza kluczowych informacji o mechanizmie działania, składzie formulacji oraz metodach oceny ich skuteczności. W opisie zabrakło jedynie przykładów zastosowania konkretnych modeli inhalatorów proszkowych w leczeniu określonych chorób. W dalszej części dysertacji, Autorka koncentruje się na metodach analitycznych stosowanych w badaniach nad proszkami do inhalacji, ze szczególnym uwzględnieniem parametrów fizykochemicznych, które wpływają na skuteczność dostarczania leku do układu oddechowego. Kluczowym aspektem jest analiza wielkości i rozkładu cząstek, ponieważ od tych parametrów zależy efektywność osadzania substancji czynnej w płucach pacjenta. Doktorantka szczegółowo omawia znaczenie aerodynamicznego rozkładu cząstek, który determinuje losy leku w drogach oddechowych. Zastosowanie impaktora kaskadowego pozwala na precyzyjną ocenę stopnia

depozycji leku w poszczególnych częściach układu oddechowego. W tekście podkreślono również konieczność optymalizacji parametrów formulacji w celu zapewnienia odpowiedniej biodostępności i skuteczności terapeutycznej inhalowanego leku. Mgr Szałek dostarcza kompleksowej wiedzy na temat tej metody oceny właściwości proszków do inhalacji. Wskazanie zalet i ograniczeń metod pozwala na lepsze zrozumienie, jakie czynniki należy brać pod uwagę przy projektowaniu i ocenie leków w tej formie. Mimo szczegółowego opisu metody, brakuje analizy porównawczej pod kątem jej rzeczywistego zastosowania w przemyśle farmaceutycznym. Dodatkowo można by rozważyć uwzględnienie innych technologii i podejść w analizie proszków do inhalacji, takich jak mikroskopia, analizę sitową, dyfrakcję laserową czy zastosowanie technik obrazowania 3D. W dalszej części wstępu, Doktorantka bardzo szczegółowo i wnikliwie przedstawiła aspekty zastosowania analizy wysokociśnieniowej chromatografii cieczowej (HPLC), która jest jedną z najważniejszych technik analitycznych stosowanych w chemii, farmacji i biologii. Umożliwia precyzyjne rozdzielanie, identyfikację i ilościowe oznaczanie składników złożonych mieszanin. Autorka podkreśla, iż niewątpliwą zaletą tej metody jest wysoka czułość, szybkość analizy oraz możliwość rozdzielania substancji o różnorodnych właściwościach chemicznych, pozostając niezastąpioną metodą w analizie jakościowej i ilościowej, jednak mającą również pewne ograniczenia, takie jak wysoki koszt aparatury czy konieczność stosowania specjalistycznych odczynników. Stąd też konieczność optymalizacji warunków analizy oraz metody walidacji.

Poruszane we wstępie zagadnienia są wnikliwie opisane i stanowią dobre wprowadzenie do badań stanowiących *novum* w części eksperymentalnej pracy. Doktorantka w swojej pracy dokonała przeglądu literatury z zakresu dotychczasowej wiedzy na badany temat oraz wykorzystała doświadczenie zespołu naukowców Zakładu Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji, Wydziału Farmaceutycznego, Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, o ugruntowanym autorytecie badawczym w tej dziedzinie. Świadczy to jednoznacznie o wysokiej ogólnej wiedzy teoretycznej w omawianej dyscyplinie naukowej, a co za tym idzie, daje jednoznaczne podstawy do spełnienia wymogu zawartego w art. 187 pkt 1 Ustawy.

W dalszej części dysertacji Doktorantka sformułowała cel i założenia pracy, które były ukierunkowane na opracowanie i wdrożenie procedury analitycznej jako etapu rozwoju leku generycznego w przemyśle farmaceutycznym. Realizację założonego celu Doktorantka precyzyjnie i logicznie podzieliła na szczegółowe etapy wynikające z procedury postępowania nad lekiem generycznym.

Uważam, że cel pracy został sformułowany prawidłowo, jasno sprecyzowany, obejmujący kompleksowe badania zarówno w aspekcie rozwój i walidacja procedury analitycznej, badań aerodynamicznych rozkładu wielkości cząstek oraz stabilności substancji czynnych w różnych warunkach eksperymentalnych. Czytelne sformułowanie celu pracy, jego prawidłowa realizacja oraz szeroki zakres badań są pozytywną stroną przedstawionej pracy.

Na uznanie zasługuje dogłębny, precyzyjny i kompleksowy opis zastosowanych procedur, metod i techniki badawczej. Procedura analityczna została poddana kompleksowej walidacji, obejmującej ocenę jej specyficzności, precyzji, liniowości, dokładności, granicy wykrywalności oraz oznaczalności, a także odporności na zmienne warunki analityczne. Uzyskane pozytywne wyniki walidacji jednoznacznie potwierdziły, że metoda jest odpowiednia do zamierzonego zastosowania. Co więcej, wiarygodność uzyskiwanych wyników pozwala na rzetelną ocenę badanego materiału pod kątem zgodności z wymaganiami specyfikacji jakościowej. Opracowana i zwalidowana procedura analityczna posłużyła do rozwoju produktu generycznego i opracowania postaci leku, który będzie spełniał wszystkie cechy i funkcjonalności leku referencyjnego, stosowanego obecnie w praktyce klinicznej. Autorka oceniła także wpływ różnych czynników wpływających na substancję leczniczą, dostarczanych do płuc przy pomocy prototypowych inhalatorów proszkowych. Przedstawione badania są dobrze zaprezentowane i uwzględniają wiele istotnych zmiennych, które mogą mieć wpływ na jakość aerozolu oraz efektywność inhalacji. Pod względem metodologicznym, badanie jest dobrze zaplanowane i przeprowadzone. Doktorantka stosuje precyzyjne pomiary aerodynamicznego rozkładu wielkości cząstek (APSD), co pozwala na dokładną ocenę jakości dostarczanego leku. Dzięki temu możliwe jest ocenienie efektywności różnych typów inhalatorów w różnych warunkach, co stanowi solidną podstawę dla optymalizacji procesów produkcji i konstrukcji inhalatorów. Autorka wskazuje na ważne aspekty technologiczne, które mogą mieć bezpośredni wpływ na jakość terapii. Ponadto, badanie może mieć istotne znaczenie także w odniesieniu do innych leków stosowanych w formie proszku do inhalacji. Wyniki te mogą zatem posłużyć jako podstawa do dalszych badań nad innymi preparatami wziewnymi. Podsumowując, dysertacja stanowi solidną i dobrze udokumentowaną pracę na temat badań nad inhalatorami proszkowymi, ich konstrukcją oraz wpływem różnych czynników na skuteczność terapii. Badanie to dostarcza cennych informacji na temat optymalizacji technologii inhalacyjnych, które mogą przyczynić się do poprawy jakości leczenia chorób układu oddechowego.

Przedstawione wyniki badań własnych zostały opisane szczegółowo, rzetelnie i w logicznym układzie, z zastosowaniem licznych, szczegółowo i bogato opisanych rycin oraz tabel, co znacznie ułatwia interpretację uzyskanych wyników i w znaczący sposób uwiarygadnia prezentowane badania. Doktorantka opisując wyniki jednocześnie wyciąga na ich podstawie wnioski. Pozwala to pozytywnie ocenić specjalistyczną wiedzę Mgr inż. Ewelina Anita Szalek, umiejętność rozwiązywania problemów badawczych, korzystania z literatury stanowiącej przedmiot pracy oraz interpretacji wyników i wyciągania logicznych wniosków.

Na podstawie wyników obszernych badań, Doktorantka formułuje szereg wniosków. Odzwierciedlają one najistotniejsze elementy poznawcze pracy i w pełni odpowiadają na założenia i cele pracy.

Opisane osiągnięcia mają charakter aplikacyjny, jasno formułują problem badawczy oraz sugerują rozwiązanie problemu naukowego z wykorzystaniem nowoczesnego, kompleksowego

warsztatu badawczego, wypełniając tym samym wymagania stawiane pracom doktorskim, określone w art. 187 pkt 2 Ustawy, natomiast gruntowna wiedza teoretyczna połączona z umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy badawczej wypełnia wymagania art. 187 pkt 1.

Z obowiązku recenzenta zwrócę jedynie uwagę, że Autorka nie ustrzegła się uchybień w pracy i w tekście niniejszej dysertacji napotkałem na nieliczne błędy interpunkcyjne, językowe czy literowe (pn.: powtarzający się „*Błąd! Nie zdefiniowano zakładki*”). W metodologii zdążają się nieprecyzyjne opisy jak np. „*Wzory i potrzebne wartości stałe są zdefiniowane w Farmakopei Europejskiej*” jednak nie podano w którym wydaniu, a w przedstawianych wzorach czasami występuje „*współczynnik*” niestety nie zdefiniowano jaki. Mnogość tabel, ich rozmieszczenie w pracy oraz rozbudowanie niejednokrotnie powodują trudności w nawigacji po pracy. Może warto byłoby umieścić je wszystkie w jednym miejscu np. na końcu pracy, a tekście pozostawić jedynie opis i wyciągnięte z nich konkluzje.

Wskazane uchybienia w żadnym stopniu nie umniejszają wartości pracy.

Niemniej jednak niektóre wyniki i zagadnienia zamieszczone w rozprawie doktorskiej mogą stanowić przedmiot dalszej dyskusji, na przykład:

- 1) Wykonano liczne pomiary aerodynamiczne dotyczące parametrów badanych substancji w nowym produkcie generycznym z użyciem trzech prototypowych inhalatorów o różnej konstrukcji dysz. Jednakże nigdzie nie ma opisu lub schematów tych dysz. Stąd nie wiadomo czym one się charakteryzują?
- 2) W rozdziale „wyniki i dyskusja” trudno odnaleźć akademicką część dyskusji. Nie ma odniesień do badań innych naukowców. Głównie mamy tu opis wyników i wyciągnięte na tej podstawie wnioski.

Powyższe pytania nie umniejszają merytorycznych wartości pracy doktorskiej, natomiast mogą stanowić element dyskusji oraz odpowiedź w sytuacji gdyby wyniki niniejszej pracy stały się częścią publikacji naukowej.

Reasumując, pozytywnie oceniam przedstawioną do recenzji pracę i uważam, że rozprawa doktorska **mgr inż. Eweliny Anity Szalek** stanowi oryginalny i twórczy wkład w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych, będąc uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy, mającą charakter aplikacyjny oraz inspirację do dalszych badań w poruszonym temacie. Jak wcześniej wskazałem spełnia ona wszystkie wymagania określone w art. 187 ust. 1 i 2 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce Dz. U. z 2023r. poz 742 (z późn. zm.).

Upoważnia mnie to do wystąpienia z wnioskiem do Rady Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, o dopuszczenie **mgr inż. Eweliny Anity Szalek** do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

25.03.2025

KIEROWNIK
Zakładu Chemii Leków
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
Arkadiusz Surdyński
dr hab. Arkadiusz Surdyński