



dr hab. Bożena Karolewicz, prof. uczelni
Katedra i zakład Technologii Postaci leku
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. Borowska 211a; 50-556 Wrocław
tel. (71) 784 03 24, faks (71) 784 03 17
bozena.karolewicz@umw.edu.pl

Wrocław, 05 marca 2025r.

OCENA
rozprawy doktorskiej mgr Eweliny Szalek

pt. " Wpływ różnych czynników na oznaczenie dawki wziewalnej substancji aktywnej/aktywnych w lekach do inhalacji wziewnej".

wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. farm. Pawła Szymańskiego
- Kierownika Zakładu Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji
Wydziału Farmaceutycznego UM w Łodzi

Recenzja przygotowana w oparciu o osiągnięcie przedstawione w formie monografii, której przedmiot objęty jest tajemnicą prawnie chronioną, w trybie doktoratu wdrożeniowego objętego klauzulą poufności. W takim trybie wymagane jest, aby w rozprawie został postawiony problem naukowy, który w ramach prowadzonych rozważań powinien być rozwiązany, aby w porównaniu z dotychczasowym stanem wiedzy i badań naukowych można było uznać, że w odniesieniu do przedstawionego problemu naukowego nie została podjęta jeszcze próba jego rozwiązania bądź też próby takie były, jednakże przedstawione w rozprawie doktorskiej rozwiązanie nie było dotychczas zaprezentowane, w przypadku „doktoratu wdrożeniowego” oryginalne rozwiązanie problemu w oparciu o opracowanie projektowe, konstrukcyjne, technologiczne. Tak więc doktorat wdrożeniowy w naukach farmaceutycznych powinien uwzględniać aspekty naukowe i wdrożeniowe rozwiązania.

Znaczenie problematyki podjętej w recenzowanej rozprawie

Problem rozwoju formułacji wziewnych w formie proszków do inhalacji i metod ich oceny formułacji stanowi zainteresowanie naukowców i działów badań i rozwoju w przemyśle. Podanie leku do miejsca działania w drogach oddechowych stanowi wyzwanie technologiczne, gdyż wiąże się z barierami, które stanowi sama budowa anatomiczna miejsca docelowego, stan kliniczny pacjenta w tym wymagana siła wdechu, i w końcu sama formułacja tj. typ inhalatora, jego opór własny, charakterystyka formułacji, w tym parametry aerodynamiczne cząstek frakcji aerozolu i rozkład wielkości chmury aerozolu, stabilność formułacji w trakcie życia produktu oraz finalnie ocena depozycji cząstek w drogach oddechowych pacjenta. Rozwój metod analitycznych w badaniach preformulacyjnych stanowi ważny obszar zainteresowania technologów i pracowników działu kontroli jakości, w tym w obszarze rozwoju produktu generycznego w formie proszku do inhalacji, włączając postacie *fixed dose combination*.

Metodyka badawcza (cel, metody)

Celem przedstawionej do recenzji pracy było opracowanie, zwalidowanie i wdrożenie procedury analitycznej pozwalającej oznaczyć dawkę wziewną substancji czynnych [REDAKTOWANE] w proszku do inhalacji, a także zbadanie wpływu różnych czynników na aerodynamiczny rozkład wielkości cząstek i dawkę wziewną substancji aktywnych w proszku do inhalacji w celu wdrożenia opracowanej procedury analitycznej na etapie rozwoju leku generycznego w przedsiębiorstwie. Celem wskazywanym było poszerzenie wiedzy na temat leków inhalacyjnych i wzrost efektywności działania w trakcie rozwoju tych postaci w produkcji farmaceutycznej.

Realizacja założonego celu obejmowała:

- rozwój i walidację procedury analitycznej do oznaczenia dawki wziewnej substancji w proszku do inhalacji,
- badania aerodynamicznego rozkładu wielkości cząstek i dawki wziewnej proszku w badaniach stabilności, w badaniach z użyciem inhalatorów różniących się konstrukcją, w warunkach różnych natężeń przepływu powietrza przez inhalator.

Autorka rozprawy w opracowaniu procedury analitycznej wykorzystała metody, w tym:

- pomiar aerodynamicznego rozkładu wielkości cząstek z zastosowaniem impaktora kaskadowego typu E,
- wysokociśnieniową chromatografię cieczową z detektorem UV-VIS, dobierając i walidując warunki oznaczenia 2 substancji czynnych, składowych formułacji wziewnej,
- metody statystyczne oceny poprzez wykonanie testu t-studenta dla grup niezależnych w analizie danych przy $p < 0,05$.

Zastosowane metody zostały dobrane w sposób prawidłowy, zapewniając realizację zakładanych celów.

Struktura rozprawy

Praca stanowi monografię przedstawioną w tradycyjnym dla rozpraw doktorskich schemacie, ogółem 161 stron. Struktura pracy zawiera wykaz stosowanych w pracy skrótów, spis treści, wstęp i część teoretyczną, cel pracy, kolejno część doświadczalną obejmującą charakterystykę materiałów i opis metodologii oraz obszerną prezentację wyników i dyskusję. Ostatnią część rozprawy stanowią wnioski, streszczenie w języku polskim i angielskim. Zaprezentowany materiał zawiera 45 tabel i 17 rycin, przedstawiających przede wszystkim wyniki badań.

Wykorzystane piśmiennictwo

Autorka w części teoretycznej przytoczyła ogółem 187 pozycji piśmiennictwa, które obejmują w przeważającej liczbie publikacje naukowe, rekomendacje i wytyczne. Publikacje dotyczące podejmowanej tematyki wydane po roku 2000 stanowią ponad 90% całości piśmiennictwa, co przy dynamice regulacji i obiegu wiedzy w nauce i praktyce zawodowej potwierdza aktualność zaczerpniętych odniesień z piśmiennictwa. Moje zastrzeżenia budzi cytowanie w pozycji 103 i 104 Farmakopei Polskiej XII, kiedy w mojej opinii biorąc pod uwagę treść odwołania w tekście, powinna być to obecnie obowiązująca od 2023 roku Farmakopea Polska XIII.

Szczegółowa ocena merytoryczna poszczególnych części rozprawy

Wstęp do recenzowanej dysertacji doktorskiej zawiera wprowadzenie do problematyki terapii wziewnej, wskazujące na istotę podjętego tematu badawczego rozwoju i oceny formułacji proszków jako postaci leku do inhalacji.

Kolejno, podrozdziały teoretyczne 1-7, rozwijają i opisują: pierwszy – epidemiologię chorób układu oddechowego, drugi – stosowane w terapii wziewnej grupy leków i ich połączenia, trzeci – charakteryzuje proszki do inhalacji jako postać leku z podziałem

dostępnych urządzeń do podawania wziewnego leku, kolejno czwarty rozdział opisuje metody oceny właściwości proszku do inhalacji, 5 – czynniki wpływające na zmienność parametrów aerodynamicznych proszku, 6 i 7 – odpowiednio charakterystykę metod HPLC oznaczania substancji wraz kryteriami ich walidacji.

Cześć doświadczalna składa się z 2 rozdziałów: Materiały i Metody oraz Wyniki i dyskusja. W pierwszym rozdziale opis zastosowanych metod pomiaru aerodynamicznego rozkładu wielkości cząstek i wybór warunków analizy chromatograficznej, w tym metody elucji, kolumny, temperatury termostatowania, a w przypadku elucji gradientowej dodatkowo składu fazy ruchomej i natężenia jej przepływu, i finalnie optymalizacja procedury oznaczania dawki wziewalnej wraz z walidacją metody, nie budzi moich zastrzeżeń. W kolejnym 2. rozdziale Wyniki i dyskusja przedstawiono ocenę walidacji procedury analitycznej do oznaczenia dawki wziewalnej substancji w proszku do inhalacji, wskazano na najlepsze parametry kolumny i warunki prowadzenia analizy, które wykorzystano do oceny produktu wybranego jako referencyjny dla kontroli sprawności wybranego układu chromatograficznego, w tym zastosowano zmiany długości kolumny i zmiany gradientu elucji, nie obserwując negatywnego wpływu na wyniki parametrów. Korzystnie wyniki walidacji potwierdziły specyficzność metody analitycznej, liniowość, dokładność oraz granice wykrywalność, oznaczalności na poziomie spełniającym kryteria akceptacji. Ekspozycja produktu na warunki wysokiej wilgotności przewidywalnie potwierdziła jej negatywny wpływ na właściwości proszku i finalnie rozkład wielkości cząstek i wielkość dawki wziewalnej obu składowych API, wskazując na konieczność implementacji ochrony w opracowywanych produktach, podobnie do rozwiązania zaproponowanego w produkcie referencyjnym. Dalej oceniano jak wpływają na rozkład wielkości cząstek i wielkość dawki wziewalnej zaproponowane inhalatory prototypowe o dyszach o różnej budowie, wybierając w efekcie dyszę pozwalającą uzyskać w testach z wykorzystaniem impaktora podobne do produktu referencyjnego parametry, podobnie kolejno opory własne urządzeń w przyjętym 30-90 l/min zakresie natężenia przepływu. Finalnie analizowano wpływ kondycjonowania produktów w procesie wytwarzania, korzystnie wykazując po 20 tygodniach spełnienie kryteriów akceptacji zawartych w specyfikacji.

Po lekturze rozprawy, w mojej ocenie cel rozprawy został osiągnięty przez Doktorantkę. Wykazano praktyczne znaczenie opracowanej procedury analitycznej oznaczania dawki wziewalnej substancji w ocenie formulacji proszku do inhalacji, wytypowano czynniki wpływające na właściwości proszku, wybrano dysze prototypowe dla projektowanego produktu generycznego, co w praktyce przekłada się na projektowanie i ocenę preformulacji.

Język i formalna strona rozprawy

Od strony językowej i formalnej praca zawiera nieliczne omyłki językowe i nieścisłości, które poniżej pozwoliłam sobie zestawić, i które należałoby skorygować przy ewentualnych dalszych opracowaniach treści rozprawy.

Użyte niefortunne sformułowania:

we wstępie i części teoretycznej pracy:

- str. 11 U dzieci <5 roku życia poza okresem noworodkowym oraz u dorosłych >65 roku zapalenie płuc jest główną przyczyną zgonów [9-11]. Astma jest najczęstszą przewlekłą chorobą wieku dziecięcego, a częstość występowania astmy wzrasta w ciągu ostatnich trzech dekad [12-14], jest to o tyle niefortunne, iż <5 roku życia stosowanie inhalatorów proszkowych nie jest wskazaną i praktykowaną metodą,
- str. 17 „do zastrzyków” w miejsce do prawidłowo stosowanego określenia wstrzyknięć, czy inaczej iniekcji,
- str. 16-17 wśród zalet inhalatorów DPI w stosunku do MDI brak obojętnego gazu wytłaczającego w formie skroplonej, tzw. propelentu, brak efektu uderzenia zimnej chmury gazu przy nadreaktywności u pacjentów, nie do końca prawdą w moim

odczuciu jest sformułowanie „wysoką pojedynczą dawkę leku (rzędu mikrogramów) możliwą jedynie w inhalatorach proszkowych”.

w części doświadczałnej pracy:

- str. 103 niedoprecyzowane użycie określenia „Relavar Ellipta jest stosowany u dzieci i dorosłych” powinno się doprecyzować u dzieci > 12 roku życia.

Pomimo drobnych omyłek językowych (str. 11, 13, 16-17, 36-37, 38-39, 46, 51) w pracy, wysoko oceniam jakość edytorską opracowania.

Podsumowując opisywane w pracy wyniki badań wskazują na oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i praktyczne znaczenie opracowanej procedury analitycznej oznaczania dawki wziewalnej substancji w ocenie formulacji proszku do inhalacji w przemyśle farmaceutycznym, co w przypadku „doktoru wdrożeniowego” wyczerpuje przesłankę stawianą tego typu rozprawom, mianowicie dotyczącą oryginalnego rozwiązania w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych w sferze gospodarczej lub społecznej.

Wnioski i konkluzja końcowa

Reasumując oceniana rozprawa doktorska mgr Eweliny Szalek stanowi oryginalne opracowanie badawcze, poruszające zagadnienia wykorzystania procedury analitycznej w ocenie opracowywanych formulacji proszków wziewnych. Analizowane w dysertacji aspekty badawcze są istotne i aktualne, również w perspektywie praktycznego wykorzystania uzyskanych wyników w projektowaniu formulacji, dla których ocena właściwości pozwala na kompleksowe porównywanie prototypowych produktów z produktami referencyjnymi, dodatkowo metoda pozwala na ocenę wpływu czynników tj. np. wilgotność, typ urządzenia na właściwości proszku w ocenie stabilności i czy przy wyborze urządzenia inhalacyjnego stosowanego do podawania leku.

Przedstawiona rozprawa wypełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim, a zarazem cechy, jakie powinna wykazywać przedmiotowa dysertacja, określone w *art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U.2024.0.1571.)*. W związku z powyższym wnioskuję do Rady Nauk Farmaceutycznych Wydziału Farmaceutycznego w Łodzi o dopuszczenie mgr Eweliny Szalek do dalszych etapów postępowania w celu nadania stopnia doktora nauk farmaceutycznych.

Jednocześnie korzystając z przysługującego recenzentowi prawa wnioskuję do Rady Nauk Farmaceutycznych Rady Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o wyróżnienie ocenianej rozprawy doktorskiej.