



*„Opracowanie czułych metod oznaczania substancji czynnych
i substancji pokrewnych w produktach leczniczych
niskodawkowych z wykorzystaniem wysokosprawnej
ultrawysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC/UPLC)”*

Stanowi nieopublikowaną dotychczas w całości (jedna praca została opublikowana w formie jawnej) dysertację o objętości 186 stron i następującej typowej strukturze: wstęp, część teoretyczna, cel pracy, część doświadczalna, wyniki i dyskusja, wnioski końcowe i streszczenia w dwóch językach. Bibliografia obejmuje 105 pozycji literaturowych, poprawnie i właściwie dobranych, aktualnych z punktu widzenia tematyki pracy.

Badania [REDACTED] wykazały, że zastosowanie [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] w różnych, jednakże bardzo małych dawkach potrafi [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], przy czym problemem jest tu znalezienie najniższej dawki powodującej realne działanie, a jednocześnie jak najmniej skutków

ubocznych związanych z [REDACTED] [REDACTED].

Doktorantka zauważa, że na rynku nie są obecnie dostępne [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], przewidziane do takiej terapii. Można je jedynie otrzymać jako lek recepturowy przygotowywany przez rozcieńczenie [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].

Celem pracy, jaki wzięła na swoje barki Doktorantka, było opracowanie i walidacja czułych metod oznaczania zawartości [REDACTED] [REDACTED] oraz substancji pokrewnych i produktów degradacji w formulacjach (preparatach), które są w trakcie opracowywania. Metody te mają zostać wdrożone w rutynowej kontroli jakości produktu, jak również ich głównym celem była pomoc przy samym jego opracowaniu.

Ze względu na specyfikę dawkowania w przypadku omawianej terapii, szczególnym wyzwaniem było opracowanie bardzo czułej metody pozwalającej na jednoczesne oznaczanie [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]. Wymagany poziom oznaczalności metody stanowił spore wyzwanie, ponieważ konieczne było operowanie stężeniami poniżej $0.1 \mu\text{g/ml}$. Metoda miała umożliwić optymalną ocenę jakości testowanych formulacji w celu docelowego wyboru jednej z nich.

Jednocześnie trzeba było uwzględnić w metodzie obecność sporej ilości innych substancji. Związane jest to z faktem, że Farmakopea Europejska specyfikuje i określa limity ilościowe głównych produktów degradacji ([REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]) oraz definiuje substancje pokrewne pochodzące z procesu [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED], które nie powinny być obecne w związku z restrykcyjną kontrolą toksyczności.

Zaplanowane badania Autorki zakładały optymalizację warunków rozdziału chromatograficznego w celu uzyskania właściwych sygnałów wszystkich pików pochodzących od zanieczyszczeń substancji czynnej w preparacie. Zakres prac obejmował optymalizację składu fazy ruchomej, jej optymalnego gradientu, dobór fazy stacjonarnej, jak również optymalizację wymiarów kolumny chromatograficznej i doboru samego złoża fazy stacjonarnej.

Lektura pracy dowodzi, że jej Autorka całościowo i kompleksowo potraktowała problemy dotyczące przygotowywanej formulacji leczniczej. Opracowane przez nią metody oznaczania zawartości [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] były użyte do zarówno do optymalizacji formulacji, jak i są wdrożone do rutynowej kontroli jakości.

Warte podkreślenia z punktu widzenia recenzenta jest zastosowanie opracowanej metody do określenia

daty ważności oraz ustalenia optymalnych wytycznych przechowywania, jak również szeroki wachlarz badanych warunków przechowywania i stresowania produktu.

Do najistotniejszych szczegółów świadczących o nowatorstwie badań w dysertacji należy zaliczyć odkrycie dodatkowych zanieczyszczeń i stwierdzenie konieczności włączenia ich do metody analitycznej. Autorka po raz pierwszy stwierdziła, że w warunkach degradacji [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] powstaje dodatkowe zanieczyszczenie [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]. Dodatkowo w przypadku buforowania preparatów o pH powyżej [REDACTED] zaobserwowała [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].

Ponadto metodyka pracy pozwoliła na znaczne skrócenie czasu analizy, zużytych odczynników (co istotne z ekologicznego punktu widzenia), jak również kosztów (istotne dla końcowej ceny produktu leczniczego). Niemniej ważne jest również osiągnięcie doskonałej czułości metody ze względu na założenie zejścia do bardzo niskich stężeń substancji czynnej.



Z punktu widzenia recenzenta nie ma w przedstawionych badaniach niczego, co można byłoby potraktować jako jakiegokolwiek uchybienie. Wszystkie analizy zostały przeprowadzone zgodnie z regułami sztuki, aktualnymi wytycznymi, a cele założone na początku badań zostały bezspornie osiągnięte. Podczas obrony doktorskiej warto byłoby przedyskutować kwestię metod, jakimi identyfikowano (albo można identyfikować w przyszłości, co może stanowić dobrą kontynuację badań) nowo zauważone zanieczyszczenia substancji czynnej.

Dodatkowo myślę, że dobrze byłoby zastanowić się, czy stosowanie chemometrycznych metod projektowania eksperymentu do optymalizacji metody wniosłoby coś nowego, gdyby konieczne były jakieś modyfikacje w przyszłości. Chemometryczne metody DoE podczas opracowywania metody analitycznej substancji leczniczej umożliwiają jednoczesną optymalizację wielu parametrów, uwzględniając ich interakcje, a to prowadzi do lepszego zrozumienia systemu analitycznego. Być może w tym przypadku pozwoliłyby jeszcze bardziej ograniczyć liczbę wymaganych analiz, skracając czas i zmniejszając koszty opracowania metody. Nie bez znaczenia jest też większa obiektywność decyzji i konkretniejsze określenie stabilności opracowanej metody.

Podsumowując, praca doktorska mgr inż. Eweliny Cebulskiej spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz.1789) oraz art. 179 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 30 sierpnia 2018 r. poz. 1669). Wnioskuje zatem o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę fakt odkrycia nowych zanieczyszczeń badanej substancji czynnej, co stanowi istotny wkład w wiedzę na temat jej stabilności i zachowania w różnych warunkach, z przyjemnością wnioskuję o wyróżnienie przedłożonej mi do recenzji pracy.

Lublin, 2 maja 2025.