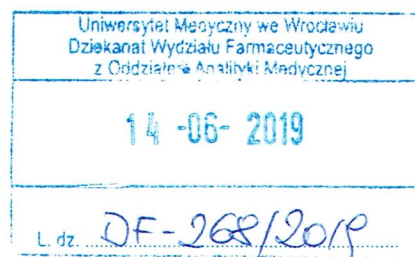


Prof. dr hab. n. farm. Barbara Dolińska
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej
Katedra i Zakład Technologii Postaci Leku



RECENZJA

Pracy doktorskiej do rozprawy Pani: **mgr inż. Anny Lisik** pt. ”Rozwój i walidacja metod analitycznych w badaniach kinetyki uwalniania związków wapnia i żelaza”- uczestniczki studiów doktoranckich w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
Promotor: prof.dr hab.n.farm. Witold Musiał.

Związki wapnia i żelaza są jednymi z najczęściej produkowanych leków i suplementów diety. Jednocześnie związki te są pozostałościami, które w procesie czyszczenia pomieszczeń i sprzętu produkcyjnego są przedmiotem wnikliwej analizy. Niedobór wapnia w ustroju ludzi dorosłych prowadzi do osteoporozy lub osteomalacji i krzywicy u dzieci. Niedobór żelaza powoduje zaburzenia w układzie krwionośnym. Niedobory wapnia i żelaza są w dużym stopniu przyczyną chorób cywilizacyjnych. Z kolei większość suplementów diety jest w małym stopniu analizowana gdyż brak jest skutecznych metod analitycznych co obniża efektywność ich stosowania. Stąd też przedstawiona tematyka badawcza w rozprawie doktorskiej ”Rozwój i walidacja metod analitycznych w badaniach kinetyki uwalniania związków wapnia i żelaza” jest jak najbardziej aktualna i merytorycznie uzasadniona.

Potocznie uważa się, że metody oznaczania wapnia i żelaza są powszechnie znane. Jednak Doktorantka poddała wnikliwej analizie metody stosowane w praktyce laboratoryjnej i przemyśle farmaceutycznym i stwierdziła, że jest ogromny problem szczególnie kiedy badamy nie tylko zawartość pierwiastka w surowcu wyjściowym, ale proces uwalniania ich z formułacji zarówno w procesie opracowania ich postaci leku, w wynikach badań klinicznych, jak i w procesie sprawdzania serii przemysłowych. Autorka zwróciła uwagę na znaczenie procesów walidacji i ocenie końcowych wyników. Wiadomo, że standaryzowane metody ilościowego oznaczania hydrofilowych preparatów z dobezylanem wapnia nie są łatwo dostępne w

piśmiennictwie fachowym. Dlatego Doktorantka podjęła decyzję o opracowaniu metody analitycznej dla całej cząsteczki dobezylanu wapnia metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC). Jest to niezwykle szybka i wydajna metoda, a zastosowanie dobranej metody badawczej umożliwia wykonywanie dokładnych i wysoko powtarzalnych analiz. Jednak metoda HPLC jest bardzo kosztowna, ale dostępność sprzętu i metod badawczych pozwala obniżyć koszt badań. Dodatkowo HPLC związana jest z automatyzacją procesu co warunkuje powtarzalność wyników badań.

Próbki badane uzyskano z analiz uwalniania preparatów (żele hydrofilowe z dobezylanem wapnia) przeprowadzone w aparacie łopatkowym. Jako membranę zastosowano wypreparowaną skórę ucha świńskiego.

Uzyskane wyniki i ich analiza pozwoliły na potwierdzenie: układu chromatograficznego, liniowości metody analitycznej oraz jej dokładności i precyzji a także mieściły się w kryteriach akceptacji. Zaleca się, że metodę HPLC można zastosować do rutynowej analizy hydrożelowych preparatów z dobezylanem wapnia.

Do oznaczania zawartości jonów żelaza w czterech formułacjach Doktorantka zastosowała metodę AAS, uzyska więc rozbieżne wyniki w granicach 6 - 22,7 %. Dlatego też do oznaczania jonów żelaza opracowała metodę przewodnictwa elektrycznego. Uzyskane wyniki też wykazały znaczące różnice (1,83 - 15,88 %). Dopracowanie metody przewodnictwa elektrycznego pozwoliło uzyskać sprawność układu chromatograficznego dla trzech formułacji na poziomie 2% (0,88- 1,83), na tym samym poziomie uzyskano liniowość i precyzję. Nowym zagadnieniem, które rozwiązała Doktorantka to dopasowanie modeli matematycznych do oceny kinetyki uwalniania substancji czynnych z preparatów zawierających jony żelazowe analizowane za pomocą przewodnictwa elektrycznego.

Bardzo wysoko oceniam uzyskane przez Doktorantkę wyniki, o ich wartości świadczy fakt, że zostały opublikowane w renomowanych czasopismach z łącznym IF - 4,684 (101 pkt. MNiSW).

Należy też podkreślić, że metoda HPLC została opracowana i zastosowana do oznaczania dobezylanu wapnia z dokładnością poniżej 2% z preparatów hydrożelowych co jest dodatkową wartością w badaniach naukowych.

Ważną pozycją jest opracowanie i zwalidowanie metody przewodnictwa elektrycznego dla oceny kinetyki uwalniania jonów żelazowych w warunkach zgodnych z farmakopealnymi.

Opracowana metoda z zastosowaniem przewodnictwa elektrycznego i oceny uwalniania jonów żelazowych pozwoliła na ocenę procesu uwalniania substancji czynnej zgodnie z modelami kinetycznymi: zerowego rzędu, pierwszego rzędu, Korsmeyera-Peppas i Hixona-Crowella, co umożliwia różnicowanie uwalniania preparatów farmaceutycznych na poziomie molekularnym.

Należy podkreślić duże znaczenie przedstawionych wyników badań dla rozwoju dalszych metodycznych rozwiązań w teorii i praktyce.

Praca napisana jest niezwykle starannie. W pracy nie ma powtórzeń, niezrozumiałych słów czy pojęć.

Z zauważonych pojęć zamieniłabym słowo (pojęcie) – bieg badań na „tak” str. 6 i str.14 - str. 10- walidacja...

- str. 27 – odporność metody analitycznej...?

Szata graficzna jest wykonana wzorowo. Piśmiennictwo zestawiono wielofunkcyjnie. Przytoczono oświadczenia współautorów, a także ksero opublikowanych prac.

Dobór piśmiennictwa obejmuje 31 starannie wybranych pozycji dotyczących przedmiotu badań z ostatnich 15 lat. Doktorantka wykazała się znajomością przedmiotu badań i wysoką umiejętnością doboru źródeł naukowych.

Przedstawione w rozdziale 2 Wprowadzenie jest właściwie rozszerzeniem założeń proponowanych badań włączając poszczególne zagadnienia badawcze w tym farmakopealne metody uwalniania (Autorka skupia się na metodach przemysłowych), obszernie też omawia kinetykę uwalniania w badaniach naukowych.

Oddzielnie omawia znaczenie walidacji w metodach analitycznych. Należy tutaj dodać, że metody przewodnictwa elektrycznego (konduktometrii) mają duże znaczenie w ocenie czystości sprzętu i pomieszczeń. Doktorantka szeroko i krytycznie ocenia trudności metodyczne związane z analizą jonów żelaza i wapnia w procesie ich uwalniania.

Ta część pracy jest bardzo dobrze opracowana z logiczną konsekwencją.

Dobór metod i narzędzi badawczych w przedstawionej rozprawie znajduje pełne uzasadnienie. Zastosowane metody w tym metoda HPLC dla analizy jonów wapnia formułacji hydrożelowych, a wykorzystanie pomiarów przewodnictwa elektrycznego do pomiarów jonów żelaza potwierdziło dane ze sprawności układu chromatograficznego, potwierdziło dokładność i liniowość metody analitycznej, a także jego precyzję, określiło granicę wykrywalności i jego powtarzalności w różnych warunkach analizy.

Doktorantka wykazała dużo inwencji w praktycznym zastosowaniu opracowanych metod.

Układ pracy jest nietypowy, zupełnie pomieszany jest podział treści pracy.

I tak we „Wstępie” jest podany „cel pracy”, a rozdział „ Wprowadzenie” które jest rozszerzonymi założeniami pracy i przeglądem piśmiennictwa.

Przejście do części doświadczalnej jest oznakowane jako „Materiały” str.15, „Metody” str.17 - str.21. Na str. 21 podano „Wyniki” bez odpowiedniej numeracji. „Wnioski” przedstawiono na str. 41, „Bibliografia” na str. 42, a „Streszczenie „ na str. 46. (Abstrakt na str.49). Dalej doniesienia Autorki ze zjazdów i konferencji krajowych (str. 52) i międzynarodowych (str. 53). Natomiast dane o Doktorantce przedstawiono na str. 55-57, Oświadczenia współautorów (str.58 - łącznie 8) oraz ksero autorskich publikacji – 5.

Wniosek końcowy.

Podsumowując, rozprawę doktorską Pani **mgr inż. Anny Lisik** pt. „Rozwój i walidacja metod analitycznych w badaniach kinetyki uwalniania związków wapnia i żelaza”-uczestniczki studiów doktoranckich w Katedrze i Zakładzie Chemii Fizycznej Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Wykonaną pod kierunkiem prof.dr hab.n.farm. Witolda Musiała, oceniam bardzo wysoko.

Rozprawa spełnia ustawowe warunki o stopniach naukowych i tytule naukowym.

Wnioskuje do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie pani **mgr inż. Anny Lisik** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, zgodnie z zasadami wyróżniania rozpraw doktorskich, niniejszym składam do Wysokiej Rady Wydziału wniosek o wyróżnienie rozprawy gdyż wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie z IF - 4,684 (101 pkt. MNiSW)., co zaznaczyłam w oddzielnym piśmie.

Sosnowiec, 05.06.2019 r.

prof. dr hab.n.farm. Barbara Dolińska

KIEROWNIK
Katedry i Zakładu Technologii Postaci Leku
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

prof. dr hab. n. farm. Barbara Dolińska