



**UNIwersytet Medyczny w Lublinie**  
**Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej**  
**Katedra i Zakład Chemii Leków**

Adres:  
Collegium Anatomicum  
ul. Jaczewskiego 4,  
20-090 Lublin

tel. +48 81 448 7380  
fax: +48 81 448 7381  
e-mail: chemia.lekow@umlub.pl

Lublin, dnia 4 września 2015 r.

## *Ocena*

rozprawy na stopień doktora nauk farmaceutycznych pt.  
**„Wpływ sterylizacji radiacyjnej na trwałość wybranych cefalosporyn”**

wykonanej przez mgr farm. **Piotra Garbackiego**

w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu  
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

pod kierunkiem Pani prof. zw. dr hab. Anny Jelińskiej

### **Wstęp**

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska należy do prac z zakresu analizy farmaceutycznej.

Przedmiotem zainteresowania Doktoranta były cefalosporyny z rodziny antybiotyków beta-laktamowych o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego, aplikowane jako leki pierwszego wyboru w leczeniu wielu zakażeń, w tym zapalenia płuc, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i rzeżączki (Marshall W.F., Blair J.E., The cephalosporins, Mayo Clinic Proceedings, 1999; 74(2): 187-195).

Do badań Doktorant wybrał 6 cefalosporyn II, III i IV generacji (cefuroksym, ceftiofur, cefetamet, cefepim, cefkwinom, cefoselina) celem oszacowania ich trwałość radiochemicznej w trakcie procesu sterylizacji radiacyjnej stosowanej jako metoda wyjąławiania w kontekście bezpiecznej farmakoterapii.

## Ocena merytoryczna rozprawy

Za trafnością podjętej problematyki badawczej przemawia:

- przede wszystkim zamiar zapewnienia odpowiedniej jakości leku będącej kluczowym kryterium bezpiecznej i skutecznej farmakoterapii,
- dodatkowo, wybór do badań bardzo ważnej grupy leków, bez których trudno wyobrazić sobie współczesne leczenie w zakresie zwalczania drobnoustrojów. Należy zaznaczyć, że niektóre cefalosporyny zostały zaliczone przez WHO do najbardziej skutecznych, bezpiecznych i opłacalnych leków stosowanych dla zachowania zdrowia publicznego (19th WHO Model List of Essential Medicines, April 2015)
- ponadto, warto podkreślić, że Doktorant podjął się oceny efektu ubocznego sterylizacji radiacyjnej, metody wykorzystywanej w przemyśle opieki zdrowotnej do odkażania wyrobów medycznych jednorazowego użytku, a której ranga znacznie wzrasta w obszarze wyjąławiania leków (szczególnie preparatów ocznych, preparatów na rany i oparzenia, maści, produktów weterynaryjnych i pozajelitowych).

Warto również wspomnieć, że liczne piśmiennictwo wskazuje na potrzebę badania efektów sterylizacji radiacyjnej w odniesieniu do środków leczniczych w aspekcie określania ich trwałości radiochemicznej, identyfikacji produktów radiolizy oraz wyjaśniania mechanizmów radiodegradacji (Marciniec B., Dettlaff K., Radiation sterilization of drugs, Eds.: Trends in radiation sterilization of health care products, str. 187-230, International Atomic Energy Agency, Wiedeń, Austria, 2008). Zatem, podjęta problematyka badawcza niewątpliwie przyczynia się do wyjaśnienia części wspomnianych implikacji promieniowania jonizacyjnego.

Oceniana praca posiada walory poznawcze i przede wszystkim aplikacyjne, jest źródłem konkretnych wyników dotyczących radiochemicznej trwałości stosowanych w leczeniu cefalosporyn z możliwością ich praktycznego wykorzystania przez przemysł farmaceutyczny celem przygotowania bezpiecznych i skutecznych preparatów leczniczych w perspektywie bezpieczeństwa pacjenta.

Poza aspektem praktycznym, problematyka pracy jest interesująca z analitycznego punktu widzenia. Wiarygodność analizy potencjalnego rozkładu leku wymaga zastosowania odpowiednich metod analitycznych, których ilość i jakość jest imponująca.

Pragnę również podkreślić, że Doktorant posługuje się poprawnym, ładnym słownictwem charakterystycznym dla prac naukowych, właściwą stylistyką i interpunkcją. Praca jest komunikatywna, forma pracy jest dostosowana do treści z zachowaniem zasad edycji tekstu naukowego.

### **Ocena metodologiczna pracy**

Muszę przyznać, że opiniowanie niniejszej rozprawy było dla mnie przyjemnością ze względu na przejrzystą konstrukcję, kompletny i jasny układ pracy oraz logiczną spójność.

Praca ma układ typowy dla prac badawczych i składa się z **tematu** wyrażonego **tytułem**, **wstępu**, tekstu głównego w postaci **części teoretycznej** i **szczegółowej**, podzielonych na rozdziały z wyróżnieniem **celu pracy i wyników**, następnie podsumowania z podziałem na **omówienie wyników** i **wnioski**, dalej **spisu literatury** oraz elementów informacyjno-pomocniczych czyli **spisu treści**, **strony tytułowej**, **streszczenia** w języku polskim i angielskim i stosownych **oświadczeń**.

Praca liczy **137** stron tekstu, w tym zawiera 28 tabel i 57 rycin, z zachowaniem odpowiednich proporcji tekstu poszczególnych rozdziałów: (**33** strony: wstęp + część teoretyczna, **19** stron: podsumowanie) z najobszerniejszym potraktowaniem badań własnych (**60** stron: część doświadczalna + wyniki).

Doktorant cytuje 104 pozycje piśmiennictwa, z których większość opublikowano w renomowanych czasopismach zagranicznych (np. *Analytica Chimica Acta*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *International Journal of Antimicrobial Agents*, *Talanta*, *Journal of Chromatography A*, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*), w tym również pozycje książkowe i odwołania do internetowych źródeł informacji.

Tytuł rozprawy jest zwięzły i informacyjnie nośny, trafnie i jednoznacznie określa temat pracy.

We wstępie Doktorant uzasadnił istotę i znaczenie podjętych badań wprowadzając czytającego w tematykę „jakości leku” jako warunku bezpiecznej i skutecznej farmakoterapii, a której gwarancją jest między innymi odpowiednia metoda sterylizacji środków leczniczych.

Doktorant odniósł się głównie do radiacyjnej metody wyjąławiania, jej pozytywnych i negatywnych aspektów, w tym również do historycznych odkryć w tej dziedzinie.

W części teoretycznej Doktorant naświetlił stan dotychczasowej wiedzy dotyczącej antybiotyków cefalosporynowych przybliżając najważniejsze osiągnięcia uczonych w obszarze zwalczania infekcji bakteryjnych, dalej omawiając budowę i działanie cefalosporyn oraz charakteryzując szczegółowo wybrane związki, które stanowiły przedmiot jego zainteresowania, w tym dokonując przeglądu literatury z zakresu oceny ich trwałości.

Przy opracowaniu tej części pracy Autor wykazał się znaczną wiedzą i znajomością literatury w zakresie podjętego tematu, a ponadto umiejętnością trafnego selekcjonowania w poszukiwaniu właściwych źródeł.

Założone priorytety badawcze mieszczą się w nurcie badań z obszaru bezpiecznej farmakoterapii. Autor sformułował cel ogólny pracy z zaznaczeniem jego nowatorskiego charakteru i następnie określił cele szczegółowe definiując kolejne, logicznie następujące po sobie zadania badawcze.

Cele pracy Doktorant sprecyzował poprawnie integrując je z problemem badawczym. Przedstawiony profil badań robi duże wrażenie, szczególnie ze względu na wysoki poziom i zakres zaplanowanych metod badawczych. Opanowanie zamierzonej problematyki z perspektywy interpretacji wyników wymagało od badacza dużej wiedzy chemicznej i znacznych umiejętności analitycznych.

Badania własne prezentowane w części doświadczalnej stanowią niemalże 50% całości pracy. Po zebraniu stosowanej w doświadczeniach bazy aparaturowej i odczynnikowej Doktorant opisał procedury zgodnie z którymi przygotował próbki badanych substancji do analizy i zaprezentował procedury badań analitycznych z zastosowaniem 7 metod umożliwiających pomiar bezpośredni i 3 metod umożliwiających pomiar pośredni, w tym metod mikrobiologicznych, spektroskopowych (FT-IR, spektroskopia Ramana, spektrometria EPR), chromatograficznych, organoleptycznych, metody termicznej DSC i mikroskopowej SEM, analizy wagowej oraz dyfraktometrii rentgenowskiej. W przypadku analizy chromatograficznej, stosowane metody Doktorant poddał rewalidacji lub walidacji w zakresie selektywności, liniowości, precyzji, dokładności i wyznaczenia limitów detekcji i oznaczalności. Następnie Doktorant bardzo szeroko i wnikliwie przedstawił i skomentował

osiągnięte przez siebie wyniki badań. Doświadczenia zostały opisane w sposób staranny i klarowny pozwalający na ich dokładne śledzenie i odtworzenie. Charakterystyka doświadczeń w pełni ujawnia logikę i systematyczność wykonywanych badań.

W swoich badaniach Doktorant stosuje różnorodne metody badawcze, adekwatne w stosunku do podjętej tematyki, takie jak eksperyment, obserwację, analizę i krytykę piśmiennictwa, metody obliczeniowe i nadzwyczaj bogaty wachlarz instrumentalnych metod analitycznych. W przypadku młodego badacza, imponujące wrażenie sprawia posługiwanie się wyrafinowanymi przyrządami analitycznymi oraz nowoczesną metodyką analityczną.

Prezentowane wyniki korespondują z metodyką badań oraz ich omówieniem i dyskusją. Uzyskane dane zostały przedstawione zbiorczo w tabelach. Zamieszczone tabele i ryciny są czytelne i zrozumiałe bez czytania tekstu pracy, gdyż zostały opatrzone poprawnymi opisami. Na uwagę zasługuje ilustracja wyników oryginalnymi rejestracjami (widma FT-IR i Ramana, krzywe DSC, dyfraktogramy, chromatogramy), wykresami i fotografiami mikroskopowymi.

Doktorant szczegółowo i wiarygodnie omówił uzyskane rezultaty, właściwie je zinterpretował i doszedł do trafnych konkluzji. Jedynie zabrakło mi przedyskutowania otrzymanych wyników z istniejącymi doniesieniami literaturowymi, które Autor przywołał w prolegomenie do rozdziału „Omówienie wyników”. Ponadto frapuje mnie spadek aktywności bakterioobójczej cefoseliny wobec bakterii Gram-. Czy istnieje możliwość wyjaśnienia tego zjawiska?

Zwinięciem rozprawy doktorskiej są wnioski. W części tej Autor przedstawił w zwięzły i przejrzysty sposób swoje najważniejsze osiągnięcia.

Piśmiennictwo Doktorant zebrał bardzo starannie. Opisy bibliograficzne zawierają wszystkie potrzebne elementy i zostały uporządkowane według kolejności powołań w tekście (System Vancouverski)

Na podstawie przeprowadzonych doświadczeń Doktorant osiągnął zasadniczy cel swoich badań dowodząc efekt radiodegradacyjny promieniowania jonizującego w stosunku do badanych antybiotyków cefalosporynowych i wykazując możliwość stosowania

sterylizacji radiacyjnej tylko do wyjąławiania jednej z sześciu badanych substancji, tj. ceftiofuru sodowego. Biorąc pod uwagę fakt, że w literaturze brak jest doniesień w zakresie podjętego tematu, uzyskane przez Doktoranta wyniki należy uznać za znaczną nowość naukową i niewątpliwie duże jego osiągnięcie badawcze.

***Drobne mankamenty i propozycje nie wpływające na wartość dysertacji:***

- Prezentowane treści nie powinny powtarzać się w tekście, rycinach i tabelach (np. Wolański A., Edycja tekstów. Praktyczny poradnik, PWN SA, Warszawa 2008): wzory wybranych cefalosporyn: str. 104 i str. 28-37; parametry walidacyjne: str. 98 i str. 89-97.  
Powtórzenie parametrów walidacyjnych w tabeli podsumowującej (str. 98) wydaje się zasadne, gdyż umożliwia łatwą ocenę opracowanych metod
- str. 6: ....do osiągnięcia całkowitej, stuprocentowej jałowości (stuprocentowy, całkowity to synonimy). Spowodowane jest tym, iż..... (raczej: Jest to spowodowane tym, iż....)
- opis bibliograficzny nr 47: błąd formatowania

**Ocena dorobku**

Wyniki swoich badań Doktorant przedstawił w 3 pracach oryginalnych, jednej opublikowanej i dwóch zaakceptowanych do druku w renomowanych czasopismach posiadających współczynnik wpływu Impact Factor. Publikacje świadczą o weryfikacji osiągnięć Doktoranta przez znamienitych specjalistów. Na szczególne podkreślenie zasługuje znaczące zaangażowanie Doktoranta w różne prace badawcze we współpracy z innymi naukowcami, których owocem jest aż 16 publikacji, upowszechnionych lub przyjętych do druku, o łącznym współczynniku wpływu IF ok. 20. Ponadto swoje dokonania Doktorant prezentował w postaci komunikatów i streszczeń zjazdowych, w liczbie 18. Przytoczone liczby świadczą o dużej wiedzy, ciekawości naukowej, pomysłowości i pracowitości. Szczerze gratuluję.

**Ocena końcowa**

Przedstawiona do recenzji dysertacja doktorska prezentuje wysoki poziom merytoryczny, zawiera oczywiste elementy nowości, w tym aspekty poznawcze i aplikacyjne. Autor wykazał się dobrym przyswojeniem dorobku literatury z zakresu objętego przedmiotem rozprawy, dużą wiedzą teoretyczną, umiejętnością posługiwania się nowoczesną metodyką

analityczną i sporym wkładem pracy własnej oraz dowiódł umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

Rozprawa doktorska mgr Piotra Garbackiego, przygotowana pod kierunkiem Pani prof. zw. dr hab. Anny Jelińskiej w Katedrze i Zakładzie Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu stanowi oryginalne rozwiązanie problemu badawczego i w pełni spełnia wymagania ustawowe i zwyczajowe stawiane rozprawom doktorskim.

A zatem przedstawiam uprzejmie Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wnioszek o dopuszczenie Pana mgr Piotra Garbackiego do kolejnych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.



dr hab. n. farm. Dorota Kowalczyk