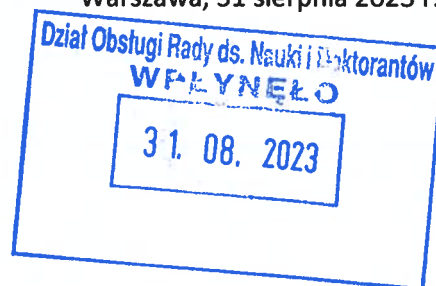


Warszawa, 31 sierpnia 2023 r.

Dr hab. n. farm. Agata Błażewicz, prof. NIL  
Kierownik Zakładu  
Leków Sfaższowanych i Wyrobów Medycznych  
Narodowy Instytut Leków  
tel. +48 22 8412121 wew. 424  
e-mail: a.blazewicz@nil.gov.pl



## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

pod tytułem: „Zastosowanie spektroskopii  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR w identyfikacji leków  
sfaższowanych oraz analizie ilościowej API w tabletkach”

wykonanej w Zakładzie Chemii Organicznej i Fizycznej  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Autor rozprawy: mgr farm. Jakub Harwacki

promotor: dr hab. n. farm. Dariusz Maciej Pisklak

promotor pomocniczy: dr hab. n. farm. Łukasz Szeleszczuk

Podstawę formalną realizacji recenzji stanowi pismo Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Pana prof. dr hab. n. farm. Grzegorza Nałęcz-Jaweckiego z dnia 07.07.2023 r. w oparciu o uchwałę Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z dnia 05.07.2023 r.

Podstawę prawną stanowi Ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz stopniach i tytule naukowym w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 r. poz. 1789) oraz w ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska dotyczy zastosowania magnetycznego rezonansu jądrowego w fazie stałej (*Solid-State Nuclear Magnetic Resonance, SS-NMR*) w badaniu produktów leczniczych w najczęściej stosowanych stałych postaciach farmaceutycznych. SS-NMR to nowoczesna i przyszłościowa technika umożliwiająca oprócz uproszczenia procesu przygotowania materiału do badań, również analizę pełnego składu matrycy leku, łącznie z jej nierozpuszczalnymi składnikami. Ponieważ mimo dynamicznego rozwoju technika NMR w fazie stałej dotychczas nie znalazła szerokiego zastosowania w analizie farmaceutycznej, przedstawiona do recenzji dysertacja bada możliwości techniki SS-NMR w tym aspekcie.

Przestępczość farmaceutyczna jest poważnym problemem i zagrożeniem dla zdrowia publicznego. Niestety wzrastająca skala tego zjawiska, dynamiczne zmiany jakim ulega rynek produktów sfałszowanych i nielegalnych oraz zagrożenia zdrowia i życia ludzi jakie niesie przyjmowanie takich produktów, implikują konieczność monitorowania jakości produktów leczniczych. Niewątpliwie metoda NMR jest niezastąpionym i wiarygodnym narzędziem umożliwiającym wykrycie, potwierdzenie obecności i jednoznaczną identyfikację niedeklarowanych związków aktywnych farmakologicznie. Szczegółowa analiza widm NMR umożliwia nie tylko określenie podstawowych elementów strukturalnych cząsteczki, ale także subtelnych różnic w strukturze związków, jak na przykład rozróżnienie izomerów geometrycznych, przeważnie niemożliwych do rozróżnienia innymi metodami, w tym najbardziej popularną metodą spektrometrii mas. Natomiast do standardowych i zalecanych przez farmakopee metod oznaczania zawartości substancji czynnej w produktach leczniczych należą przede wszystkim techniki spektroskopowe, często poprzedzone rozdziałem chromatograficznym HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*). Metody te chociaż należą do bardzo precyzyjnych i czułych mają swoje ograniczenia, m.in. wymagają zoptymalizowanego procesu izolacji substancji czynnych. Ponadto niezbędne jest używanie wysokiej czystości i nie do końca przyjaznych środowisku odczynników. Dlatego rozwijanie metod, które umożliwiałyby wykonanie oznaczenia jakościowego jak i ilościowego składników stałej postaci leku bez konieczności ekstrakcji poszczególnych komponentów leku wpisuje się w obecny trend zielonej chemii. Inne stosowane w analityce metody niewymagające ekstrahowania substancji czynnej z postaci leku to przede wszystkim spektroskopia w podczerwieni (*Infrared Spectroscopy*) oraz rentgenowska dyfrakcja proszkowa (*X-Ray Powder Diffraction*). Niemniej jednak metody badań w laboratoriach kontrolnych zmagających się kontrolą jakości leków, w tym ich zafałszowań, powinny być nieustannie aktualizowane i doskonalone. W przeciwieństwie do coraz powszechniej wykorzystywanej w analizie farmaceutycznej spektroskopii NMR w roztworze, magnetyczny rezonans jądrowy w fazie stałej nie jest jeszcze tak szeroko stosowany. Mimo mniejszej czułości niż inne rutynowo stosowane techniki dostarcza wielu cennych informacji o próbce, strukturze składników, jednocześnie umożliwiając uproszczenie przygotowania próbki do analizy.

W związku z powyższym stwierdzam, że zakres podjętych badań, które prowadził mgr Jakub Harwacki, przedstawiony w rozprawie doktorskiej, mający na celu ocenę możliwości zastosowania spektroskopii NMR w fazie stałej do identyfikacji sfałszowanych produktów leczniczych oraz w aspekcie analizy ilościowej substancji czynnej w stałej postaci leku jest w pełni uzasadniony, ważny z punktu widzenia zdrowia publicznego oraz rozwoju metod analitycznych i stanowi znaczący wkład w rozwój dyscypliny nauk farmaceutycznych.

Praca doktorska została przygotowana w języku polskim i przedstawiona w estetycznej, klasycznej formie opisowej. Układ rozprawy doktorskiej został właściwie

zaplanowany i składa się z umieszczonych na 191 stronach następujących elementów: spisu treści, spisu rycin, wykazu stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz dziewięciu rozdziałów: części literaturowej, w tym celu pracy doktorskiej, wprowadzenia i części teoretycznej, obejmującej stałe formułacje farmaceutyczne oraz instrumentalne metody ich analizy, opis zagadnienia dotyczącego przestępczości farmaceutycznej, podstawy NMR w fazie stałej, oraz części eksperymentalnej, obejmującej zastosowanie spektroskopii  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR w fazie stałej w identyfikacji produktów sfałszowanych oraz w analizie ilościowej chlorowodoru propranololu w stałych postaciach leków, podsumowania wyników badań i wniosków oraz wykazu piśmiennictwa. 91 rycin i 41 tabel stanowią uzupełnienie w zrozumieniu treści będącej przedmiotem recenzowanej pracy.

W Rozdziale pierwszym Doktorant formułuje główne cele badawcze pracy doktorskiej, które zostały wyznaczone, aby ocenić przydatność magnetycznego rezonansu jądrowego w identyfikacji wybranych produktów sfałszowanych oraz w analizie ilościowej stałych postaci wybranych leków. Ponieważ w części teoretycznej rozprawy naświetlone zostały problemy związane z trudnościami z badaniem leków sfałszowanych, a metody oparte głównie na chromatografii mają pewne ograniczenia w ich rutynowym stosowaniu, pierwszy cel to opracowanie spektroskopowej metody NMR do identyfikacji sfałszowanych produktów leczniczych potencjalnie zawierających sildenafil. Drugi natomiast to ocena możliwości zastosowania spektroskopii NMR w fazie stałej w aspekcie analizy ilościowej substancji czynnej występującej w stałej postaci leku.

Rozdział drugi części teoretycznej obejmuje w pierwszym podrozdziale zagadnienie stałych formułacji farmaceutycznych, najbardziej popularnych ze względu na optymalne, wygodne i kontrolowane dawkowanie tych postaci, jak również zapewniających wysoką trwałość substancji czynnych w trakcie przechowywania. Drugi podrozdział poświęcony jest metodom analitycznym wykorzystywanym w analizie produktów leczniczych, zwłaszcza w kontroli jakości tych produktów w celu zapewnienia bezpieczeństwa farmakoterapii ze szczególnym uwzględnieniem metody NMR wraz z porównaniem technik roztworowych NMR (LS-NMR) i NMR w ciele stałym. O ile metody instrumentalne typu HPLC, UV są rutynowo stosowane w tych badaniach, to spektroskopia NMR znajduje ograniczone zastosowanie. Metoda NMR posiada monografię w Farmakopei Europejskiej (Ph. Eur. 2.2.33) i Polskiej, a wg monografii Ph. Eur. Crystallinity (04/2012:51600 corrected 10.0 5.16.) spektrometria magnetycznego rezonansu jądrowego w ciele stałym może być wykorzystana do uzyskania informacji o polimorfizmie i powiązanych względnych konformacjach cząsteczkowych. NMR wykorzystuje się w badaniu m.in. związków małowcząsteczkowych, polimerów biologicznych i syntetycznych czy preparatów radiofarmaceutycznych. Perspektywiczne wydaje się sugerowane przez panel ekspertów Farmakopei Amerykańskiej (USP) uwzględnienie wytycznych na temat spektroskopii NMR w ciele stałym w kolejnych edycjach Farmakopei USP.

W dalszej części Doktorant charakteryzuje i porównuje LS-NMR SS-NMR w badaniach farmaceutyków. W SS-NMR kluczowe jest wirowanie pod kątem magicznym ( $\theta \approx 54,7^\circ$ ) określanym jako MAS (*Magnetic Angle Spinning*) oraz wirowanie próbki pod kątem magicznym z sekwencją impulsową polaryzacji skrośnej (CP, *cross polarization*) dla izotopu węgla  $^{13}\text{C}$  (CP-MAS). Doktorant opisuje również zastosowanie NMR w badaniach stabilności substancji czynnej, identyfikacji zanieczyszczeń a także w krystalografii, oznaczeniach ilościowych czy obrazowaniu magnetycznym rezonansem jądrowym (MRI), gdzie obserwuje się roztwór rozproszony w ciele stałym. I chociaż MRI najczęściej stosuje się do obrazowania tkanek ludzkiego ciała, to również znajduje szereg zastosowań w farmacji, np. w obrazowaniu tabletek i analizie czynników wpływających na zmiany farmakokinetyczne.

W kolejnym, trzecim rozdziale poruszono poważny problem przestępczości farmaceutycznej. Od wielu lat na całym świecie ma miejsce obrót lekami nielegalnymi i sfałszowanymi, ale w ostatnim czasie jest on coraz łatwiejszy, z uwagi na zwiększoną dostępność leków oraz otwarte drogi handlu, w tym sprzedaż internetową. Przestępczość farmaceutyczna, obok handlu narkotykami, jest w sferze zainteresowań zorganizowanych grup przestępczych. Niestety sfałszowane produkty lecznicze stwarzając zagrożenie dla zdrowia i życia niosą za sobą nieporównywalnie większe szkody niż podrobione produkty innego rodzaju dostępne na rynku, takie jak odzież, kosmetyki czy elektronika, gdzie głównie mamy do czynienia z naruszaniem praw własności intelektualnej i nieodpowiednią jakością tych produktów. Dodatkowo w tym rozdziale Autor przedstawia skrótowo najbardziej obiecujące nowe metody analityczne wykrywania podrobionych leków, do których należy m. in. metoda SS-NMR. Niewątpliwie do zalet spektroskopii NMR w fazie stałej należy zachowanie informacji o formie krystalicznej, brak konieczności korzystania z baz widm, niższy koszt odczynników chemicznych, możliwość analizy wielkocząsteczkowych nierozpuszczalnych substancji pomocniczych, gwarancja analizy całej zawartości, nie tylko tej uwolnionej do roztworu. Natomiast ograniczenia tej techniki to wysoki koszt aparatury, niemożność analizy próbek paramagnetycznych, ograniczenie do kilku rodzajów jąder atomowych wykorzystywanych w NMR, czy trudność analizowania leków biologicznych.

Rozdział czwarty to skondensowany opis podstaw spektroskopii NMR, ze szczególnym naciskiem na technikę NMR w fazie stałej, będącą główną techniką w badaniach zawartych w dysertacji.

W piątym rozdziale Doktorant przechodzi do części eksperymentalnej i opisu badań będących celem pracy. W rozdziale szóstym wymieniona jest stosowana w badaniach aparatura pomiarowa NMR (Bruker Avance WB DSX 400) generująca pole magnetyczne o indukcji  $B = 9,2 \text{ T}$ , z dwukanałową sondą MAS-BL4mm do pomiarów w ciele stałym umożliwiającą rejestrację widm NMR z wykorzystaniem techniki wirowania pod kątem magicznym. Opisano również szczegółowo warunki pomiarów oraz zastosowane oprogramowanie.

W pierwszym etapie prac doświadczalnych stanowiącym rozdział siódmy Doktorant udowodnia, że wykorzystanie spektrometrii  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR w ciele stałym umożliwia w jednoznaczny sposób odróżnienie produktu oryginalnego Viagra 100 mg od produktów nielegalnie wprowadzonych na rynek. Mimo że produkty podrabiane zawierały deklarowaną substancję czynną w postaci cytrynianu syldenafilu, to jej zawartość była znacząco niższa w porównaniu do produktu oryginalnego. Niewątpliwą zaletą techniki NMR jest możliwość obok substancji czynnych identyfikacja również substancji pomocniczych. W tej części badań Doktorant zauważył, że w jednej próbce skład substancji czynnych był odmienny od deklarowanego i w tej próbce zidentyfikowano niedeklarowaną sacharozę oraz skrobię. W pozostałych produktach podejrzanych o sfałszowanie była obecna celuloza, aczkolwiek bardziej szczegółowa analiza wykazała różnice w kształcie linii sygnałów celulozy. Dane literaturowe wskazywały najprawdopodobniej na różnice w stopniu krystaliczności lub pochodzeniu celulozy użytej w trakcie procesu formulacji. W wyniku dekonwolucji widma w zakresie sygnałów celulozy oszacowano stosunek ilościowy formy krystalicznej do amorficznej. Doktorant wykazał, że w produkcie oryginalnym zawartość postaci krystalicznej jest wyższa w porównaniu do produktów podrabianych. Może to sugerować różne pochodzenie celulozy wykorzystanej w procesie formulacji poszczególnych produktów. Do badania celulozy, w tym do oceny pochodzenia, rozdrobnienia, jak i stopnia przetworzenia celulozy mgr Harwacki zastosował dedykowaną metodę barwienia z wykorzystaniem barwnika Herzberga. Wizualnie widoczna różnica w zabarwieniu oryginalnego produktu na żółto, a produktów podrabianych na brunatno albo zielono, umożliwiła w prosty sposób odróżnienie próbek podrobionych od leku oryginalnego. Doktorant potwierdził, że metody spektroskopii  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR to narzędzie pozwalające na rozróżnienie leków oryginalnych od produktów podrabianych. Ta część doświadczalna jest przemyślana, rzetelna oraz merytoryczna i została opisana w publikacji w renomowanym czasopiśmie, której mgr Harwacki jest pierwszym autorem: *Solid state  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy as a tool for identification of counterfeit Viagra tablets and guide for develop new identification approach of falsified product*, International Journal of Pharmaceutics 636 (2023), p.122837.

W drugim etapie prac doświadczalnych, zawartym w rozdziale ósmym, Doktorant podjął się opracowania metody oznaczania ilościowego oznaczenia chlorowodoru propranololu w stałych postaciach leków z wykorzystaniem spektroskopii  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR. Do oznaczeń ilościowych metodą SS-NMR zastosowano modelowy układ racemiczny chlorowoderek propranololu-laktoza. Doktorant starał się wykazać, że przy odpowiednio dobranych parametrach akwizycji widm NMR, stosując równoczesną analizę wieloreferencyjną względem kilku odpowiednio wybranych sygnałów analitycznych, spektroskopia  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR umożliwia oznaczenie ilościowe API z odpowiednią dokładnością i precyzją w tabletkach zawierających nie więcej niż 15% substancji czynnej.

Badania rozpoczęto od przypisania sygnałów w widmie  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR chlorowodoru propranololu oraz potwierdzono tożsamą formę krystaliczną API w analizowanych tabletkach jak i w czystej substancji czynnej, odpowiadającą strukturze krystalograficznej zdeponowanej w bazie CSD pod nazwą PROPDL10. Następnie potwierdzono skład substancji pomocniczych, zgodny w badanym zakresie z informacją zawartą w Charakterystykach Produktów Leczniczych badanych leków. Zawartość API została obliczona na podstawie intensywności jak i pola powierzchni wybranych wcześniej sygnałów analitycznych. Następnie porównano uzyskane wyniki z analizy  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR z wynikami uzyskanymi metodą spektrofotometryczną (UV-VIS). Wartości oszacowane metodą NMR były zawyżone, zaś metodą UV-VIS zaniżone w porównaniu do deklaracji producenta. Różnice w uzyskanych wynikach Doktorant tłumaczy tym, że zaniżone wartości otrzymane techniką UV-VIS mogły wynikać z błędów w procesie przygotowania próbki od rozpuszczenia produktu, przez sączenie, aż po wielokrotne przenoszenie mieszaniny w trakcie procesu rozcieńczania próbki. Autor pracy wykazał, że w stałych postaciach leku zawierających chlorowoderek propranololu można oznaczać zawartość substancji czynnej za pomocą spektroskopii  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR w fazie stałej i, co istotne, z dużo prostszym przygotowaniem próbki badanej w porównaniu do metod wymagających rozpuszczenia próbki i przygotowania serii odpowiednich rozcieńczeń.

Rozdział dziewiąty jest dwustronicowym podsumowaniem przedstawionej do recenzji rozprawy oraz wyciągniętymi wnioskami. Doktorant wykazał w pracy, że zastosowanie metody  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR pozwala na jednoznaczną identyfikację produktów sfałszowanych, umożliwia obserwację różnic w składzie nie tylko substancji czynnych, ale również pomocniczych. Ponadto technika ta ma duży potencjał w analizie ilościowej substancji czynnych w stałych postaciach leku.

Zestawione na 13 stronach piśmiennictwo zamyka oceniana pracę doktorską.

Pragnąc wywiązać się z powierzonego zadania, chciałabym wskazać kilka niewielkich uchybień niniejszej rozprawy. W pracy pojawia się nazwa substancji czynnej „sildenafil”, natomiast zgodnie z obecną nomenklaturą i zapisami w Charakterystykach Produktów Leczniczych dopuszczonych do obrotu na terenie RP, powinno być „syildenafil”. Jest to często popełniany błąd w polskojęzycznej literaturze popularno-naukowej, podobnie jak „sibutramina” zamiast „sybutramina”.

Błędnie przypisano Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency, EMA*) rolę organu wprowadzającego rozporządzenie określające szczegółowe zasady dotyczące zabezpieczeń umieszczanych na opakowaniach produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Jest to Rozporządzenie Delegowane Komisji Europejskiej 2016/161 z dnia 2 października 2015 r. uzupełniające dyrektywę 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady. Niemniej EMA ściśle współpracuje z Komisją Europejską i państwami członkowskimi UE przy wdrażaniu tej dyrektywy.

Na stronie 31 podano, że „*ICH oraz EMA nie narzucają metody badania konkretnych produktów leczniczych, niemniej jednak podmiot rejestrujący musi udowodnić, że metoda ta spełnia standardy zawarte w CTD*”. Tymczasem CTD (*Common Technical Document*) to obligatoryjny format, wg którego jest składana dokumentacja rejestracyjna produktu leczniczego. CTD nie definiuje „standardów”, gdyż to właśnie Farmakopea Europejska lub farmakopee krajów wspólnoty a także Rozporządzenia, wytyczne EMA i ICH (*International Conference on Harmonisation*) regulują jakie wymagania stawiane są danym postaciom leków oraz jakie badania mają być przedstawione w CTD.

W recenzowanej pracy zabrakło odniesienia do definicji „*sfalszowanego produktu leczniczego*” zawartej w art. 2. 38a ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne.

Moje wątpliwości budzi porównanie wyników oznaczania ilościowego chlorowodorku propranololu opracowywaną metodą NMR z metodą UV-VIS, która nie została w pełni zwalidowana. Doktorant porównując wyniki oznaczenia ilościowego API stara się wytłumaczyć rozbieżności uzyskania wyników - zawyżonych w porównaniu do deklaracji producenta otrzymanych metodą NMR oraz zaniżonych metodą UV-VIS: „*Rezultat taki może być efektem niepełnego rozpuszczenia API, adsorpcji części substancji czynnej na zastosowanych sączkach, adsorpcji na nierozpuszczonym osadzie bądź błędów podczas przenoszenia roztworów w trakcie sporządzania odpowiedniego rozcieńczenia badanej substancji*”. W mojej opinii zabrakło pełnej walidacji metody odniesienia, gdyż to właśnie podczas walidacji sprawdza się oprócz liniowości, precyzji czy dokładności także wpływ matrycy i odzysk, a przy optymalizacji metody także m.in. dobór sączków. Rozumiem, że to nie było celem pracy, ale bardziej miarodajne byłoby porównanie wyników uzyskanych opracowywaną metodą z metodą np. farmakopealną dla postaci farmaceutycznej tabletek z chlorowodorkiem propranololu wg monografii *Propranolol Hydrochloride Tablets USP 42* lub inną zwalidowaną i opublikowaną metodą dla tej postaci farmaceutycznej. Istotne jest też czy nabyte w legalnym obrocie produkty lecznicze zawierające propranolol o datach ważności 2019 r. i 2020 r. były badane w okresie ważności tych produktów? Czy badania ilościowe NMR i UV były wykonywane bezpośrednio po sobie? Jest to o tyle ważne, gdyż tylko potwierdzona w badaniach trwałości stabilność produktu w danym okresie gwarantuje deklarowaną zawartość API. Ponadto do porównania wyników uzyskanych dwiema metodami warto zastosować test *t*-Studenta, co pozwala ocenić statystycznie istotność różnicy pomiędzy średnimi wynikami oznaczeń wykonanych dwiema metodami.

W pracy znalazło się też kilka niedociągnięć technicznych:

- Na Rycinie 27 przedstawiono przypisanie sygnałów atomów węgla formy krystalicznej i amorficznej celulozy na przykładzie celulozy mikrokrystalicznej z produktu Viagra, z której wynika, że sygnał atomów węgla C6 obserwowany był w zakresie 56-68 ppm, natomiast wg opisu tej ryciny w tekście na stronie 85, linijka 2, podano te wartości

56-68 ppm, ale dla sygnału atomów węgla C5. Na stronie 84 podano „niewielkie różnice można było zauważyć w kształcie sygnałów atomów węgla C4 oraz C5.”

- W Tabeli 3 przedstawiono przypisane sygnały sydenafilu cytrynianu, wg której dla atomów węgla C31 i C20 to odpowiednio 75,6 i 65,9 ppm, natomiast w tekście pod tabelą podano odwrotnie: „...dwa sygnały pochodzące od atomów węgla C31 i C20 o przesunięciach chemicznych odpowiednio 65,9 ppm oraz 75,6 ppm”.
- Na stronie 121 rozbieżność między opisem ryciny 46 w odniesieniu do przypisania sygnałów C1” a opisem w tekście C1’.
- Na stronie 123 rozbieżność między przypisaniem sygnałów C1 i C5 a wcześniejszymi danymi opisanymi jako C1’ i C5’.
- W spisie literatury dwa razy przytoczono tę samą pracę, aczkolwiek inaczej oznakowaną Szeleszczuk, Ł. et al. (2018a) i (2018b). Odwoływania do obu pozycji znajdują się w różnych częściach pracy i w różnym kontekście.

Powyższe uwagi w niczym nie umniejszają wartości pracy doktorskiej. Wyniki uzyskanych eksperymentów nie budzą wątpliwości i wzbogacają naszą wiedzę o zastosowaniu spektroskopii  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR w identyfikacji leków sfałszowanych oraz analizie ilościowej API w tabletkach dając możliwości do prowadzenia kolejnych badań, istotnych z punktu widzenia zdrowia publicznego. Zgadzam się ze stwierdzeniem Doktoranta, że możliwości spektroskopii  $^{13}\text{C}$  CP MAS NMR zasługują na szersze zastosowanie w analizie farmaceutycznej.

Rozważając całość przedstawionej do recenzji dysertacji stwierdzam, że zawiera ona kompleksowe opracowanie eksperymentalne, które posiada wyraźny charakter aplikacyjny. Doktorant przeprowadził szereg badań instrumentalnych, co wskazuje na dobre umiejętności analityczne, umożliwiające poprawne wykonanie zaplanowanych badań. Rozprawa doktorska prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Kandydata w dyscyplinie nauki farmaceutycznej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, a przedmiotem rozprawy doktorskiej jest oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że **recenzowana rozprawa doktorska 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 w ustawie z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668) i **wniosuję do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr. Jakuba Harwackiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

KIEROWNIK

Zakładu Leków Sfałszowanych  
i Wyrobów Medycznych



dr hab. n. farm. Agata Błażewicz,  
profesor NIL