



**Warszawski Uniwersytet Medyczny**

**Wydział Farmaceutyczny**

**Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy**

ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

**dr hab. n. farm. Dariusz Maciej Pisklak**

Tel.: (+48 22 ) 57 20 950

E-mail: dpisklak@wum.edu.pl

---

Warszawa, 20.01.2026 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani mgr Karoliny Pioruńskiej zatytułowanej  
"Badania substancji farmakologicznie czynnych  
występujących w produktach sfalszowanych i nielegalnych  
technikami ATR-FTIR i XRPD"**

Przedstawiona do recenzji praca doktorska została wykonana w Zakładzie Leków Sfalszowanych i Wyrobów Medycznych Narodowego Instytutu Leków, promotorem pracy jest dr hab. n. farm. Jan K. Maurin, zaś promotorem pomocniczym dr hab. n. farm. Agata Błażewicz.

Przedstawiona do recenzji praca stanowi spójny i monotematyczny cykl 7 prac:

1. **K. Pioruńska-Sędlak**, K. Stypułkowska, Strategy for identification of new psychoactive substances in illicit samples using attenuated total reflectance infrared spectroscopy, *Forensic Science International*, Volume 312, July 2020;
2. **K. Pioruńska-Sędlak**, K. Stypułkowska, Selectivity of identification of compounds from the group of phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE-5i) in counterfeit products from the Polish market using attenuated total reflectance Fourier transform infrared spectroscopy and X-Ray powder diffraction, *Science and Justice*, September 2021;
3. E. Deconinck, P. Courselle, M. Raimondo, Y. Grange, H. Rebière, A. Mihailova, O. Bøyum, J.K. Maurin, **K. Pioruńska-Sędlak**, L. Stengelshøj Olsen, J. Acevska, K. Brezovska, T.Rundlöf, M.J. Portela, M. Bertrand, GEONs API fingerprint project: Selection of analytical techniques for clustering of sildenafil citrate API samples, *Talanta*, Volume 239, 2022, 123123;
4. **K. Pioruńska-Sędlak**, K. Stypułkowska, J.K. Maurin, Spektrofotometria absorpcyjna w podczerwieni i rentgenowska dyfraktometria proszkowa w analizie farmaceutyczno-kryminalistycznej, W: *Analityka Sądowa*, PWN, Warszawa 2022: 415-427

5. E. Deconinck, M. Raimondo, A. Borioni, Y. Grange, H. Rebière, A. Mihailova, O. Bøyum, J.K. Maurin, **K. Pioruńska-Sędlak**, L. Stengelshøj Olsen, J. Acevska, K. Brezovska, T. Rundlöf, M.J. Portela, S. Meieran, M. Miquel, M. Bertrand, Clustering of Tadalafil API Samples According to their Manufacturer in the Context of API Falsification Detection, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 112, 2023, 2834-2842;
  6. A. Mocarska, **K. Piorunska**, J.K. Maurin, A. Blazewicz, The Usefulness of Infrared Spectroscopy and X-ray Powder Diffraction in the Analysis of Falsified, Illegal, and Medicinal Products, *Frontiers in Chemistry*, 13:1536209.
  7. A. Blazewicz, M. Poplawska, B. Daniszewska, **K. Piorunska**, M. Karynski, Illegal and falsified medicines self-administered in not approved post-cycle therapy after the cessation of anabolic-androgenic steroids – qualitative analysis, *Frontiers in Chemistry*, 2025/13;
- Sumaryczny współczynnik oddziaływania (IF) publikacji wchodzących w skład cyklu wynosi 21,788, co odpowiada 590 punktom MNiSW. W trzech z tych prac doktorantka jest pierwszym autorem, a w jednej autorem korespondencyjnym. Wysokie wskaźniki bibliometryczne jednoznacznie wskazują na wysoki poziom naukowy dysertacji, a także na istotność podjętej w niej tematyki badawczej.

Problem identyfikacji leków sfalszowanych oraz produktów nielegalnie wprowadzanych do obrotu stanowi jedno z kluczowych wyzwań współczesnej farmacji, gdyż bezpośrednio zagraża bezpieczeństwu pacjentów oraz skuteczności stosowanej terapii. Obecność na rynku produktów o nieznanym, zafalszowanym lub niedopuszczonym do obrotu składzie może prowadzić nie tylko do braku efektu terapeutycznego, lecz także do poważnych działań niepożądanych, a nawet stanowić zagrożenie dla życia. Z tego względu rozwój i doskonalenie metod umożliwiających szybką, wiarygodną i jednoznaczną identyfikację autentyczności leków jest kluczowym elementem zapewnienia bezpieczeństwa farmakoterapii. Recenzowana rozprawa doktorska wpisuje się we wspomnianą problematykę badawczą i koncentruje się na zastosowaniu technik analitycznych, takich jak spektroskopia ATR-FTIR oraz rentgenowska dyfraktometria proszkowa (XRPD), w identyfikacji sfalszowanych produktów leczniczych oraz nielegalnych substancji psychoaktywnych.

Praca została przygotowana w formie spójnego cyklu publikacji naukowych, uzupełnionego autoreferatem liczącym 75 stron. Autoreferat opracowano w sposób logiczny i przejrzysty. Część wprowadzająca zawiera szerokie omówienie zjawiska przestępczości farmaceutycznej, aktualnych trendów na rynku nielegalnych produktów oraz roli instytucji krajowych i międzynarodowych w przeciwdziałaniu tym zjawiskom. Przegląd literatury jest obszerny i aktualny, a przytoczone dane

statystyczne w sposób czytelny ilustrują skalę analizowanego problemu. W dalszej części autoreferatu doktorantka szczegółowo opisuje wykorzystane w pracy techniki analityczne oraz warunki prowadzenia pomiarów. Główną część opracowania stanowi szczegółowe omówienie przeprowadzonych badań, w którym autorka w sposób spójny i klarowny prezentuje wyniki uzyskane w ramach poszczególnych prac badawczych. Część ta kończy się podsumowaniem, w którym wskazuje, że przeprowadzone badania pozwoliły nie tylko na opracowanie nowego podejścia analitycznego umożliwiającego identyfikację produktów nielegalnych, lecz również – w wymiarze praktycznym – przyczyniły się do eliminacji części tych produktów z rynku. W mojej ocenie w autoreferacie zabrakło jedynie krótkiego, ogólnego odniesienia do metod badawczych stosowanych w analizie sfałszowanych i nielegalnych produktów leczniczych oraz uzasadnienia wyboru technik PXRD i ATR-FTIR w tym aspekcie badawczym.

Oceniając cykl prac włączonych w dysertację należy podkreślić liczbę siedmiu prac, która to znacznie przekracza wymagane zwyczajowo wymogi formalne. Dwie z nich 4 i 6 stanowią prace przeglądowe które można uznać za wstęp literaturowy dysertacji. W pierwszej z nich (4) autorzy opisują i charakteryzują metody analityczne, takie jak ATR-IR oraz PXRD, a także przedstawiają przykłady ich zastosowania w analizie kryminalistycznej. Praca ta stanowi rozdział monografii naukowej *Analityka sądowa*, opublikowanej przez Wydawnictwo PWN. Praca 6 ma charakter przeglądu literaturowego i koncentruje się na ocenie możliwości zastosowania technik ATR-FTIR i XRPD w analizie produktów leczniczych, sfałszowanych i nielegalnych. Autorzy systematycznie omawiają zakres zastosowań obu metod, ich zalety, ograniczenia oraz rolę w analizie zarówno substancji czynnych, jak i substancji pomocniczych, które często są pomijane w analizach wykorzystujących techniki HPLC. Praca ta jest świadectwem gruntownego przygotowania literaturowego doktorantki do realizacji przedstawionego w dysertacji cyklu badawczego. Kolejne pięć publikacji stanowią oryginalne prace badawcze. Pierwsza z nich (1) dotyczy opracowania strategii identyfikacji nowych substancji psychoaktywnych (NPS) w próbkach z nielegalnego obrotu z wykorzystaniem spektroskopii ATR-FTIR jako techniki przesiewowej. W pracy wykazano, że technika ta pozwala różnicować produkty zawierające substancje różniące się w niewielkim stopniu w aspekcie budowy strukturalnej a następnie zidentyfikować je na podstawie zaimplementowanych baz widm. W publikacji wykazano również wysoką skuteczność metod identyfikacji tego typu związków w oparciu o biblioteki widm oraz algorytmy dopasowania, co pozwala na automatyzację tego procesu. W tym aspekcie zidentyfikowano również niezamieszczone wcześniej w bazie substancje psychoaktywne, o których to widma została uzupełniona wspomniana baza. Druga publikacja w cyklu (2) dotyczy opracowania metod identyfikacji produktów sfałszowanych zawierających inhibitory PDE5. W pracy tej wykazano, że komplementarne wykorzystanie technik ATR-IR oraz PXRD pozwala na jednoznaczne rozróżnienie produktów sfałszowanych od oryginału. Prace 3 i 5

tworzą komplementarną parę publikacji dotyczących różnicowania substancji czynnych pochodzących od różnych producentów w kontekście wykrywania fałszowania API. Obie publikacje wpisują się w nurt analizy typu fingerprint i mają charakter interdyscyplinarny, łącząc szereg technik spektralnych z analizą chemometryczną. Celem tych prac była analiza porównawcza dwóch farmaceutycznych substancji aktywnych i różnicowanie oraz klasyfikacja ich względem wytwórcy. W pracy 3 analizowano cytrynian syldenafilu, natomiast w pracy 5 tadalafil, co pozwoliło na porównawcze ujęcie problemu dla dwóch najczęściej fałszowanych produktów zawierających inhibitory PDE5. Istotną rolę w obu badaniach odegrała technika PXRD, umożliwiająca identyfikację subtelnych różnic wynikających z procesu otrzymywania API. Zastosowanie analiz wielowymiarowych pozwoliło na skuteczną klasteryzację próbek zgodnie z producentem, potwierdzając przydatność zaproponowanej strategii. W kontekście tych prac należy podkreślić, że doktorantka brała czynny udział w realizacji międzynarodowych projektów badawczych, prowadzonych we współpracy z zagranicznymi ośrodkami naukowymi, w ramach których uczestniczyła w planowaniu badań, wykonywaniu analiz oraz przygotowaniu publikacji naukowych. W pracy 5 zabrakło mi informacji na temat wkładu doktorantki w powstawanie tej pracy, ale ze względu na zbliżony charakter obu, można się domyślić, że był on identyczny jak w pracy 3. Ostatnia w cyklu praca (7) koncentruje się na analizie produktów stosowanych w terapii hamującej niekorzystne efekty pozamedycznego stosowania sterydów anabolicznych (PCT), dostępnych w nielegalnym obrocie. Celem badań była ocena składu jakościowego tych preparatów oraz weryfikacja zgodności składu deklarowanego z faktycznie występującymi substancjami. Ze względu na niską zawartość API w tych produktach, w tej pracy dyfraktometria PXRD wsparta była analizą HPLC-QTOF-MS/MS. Wykazano że większość analizowanych produktów zawiera substancje niezgodne z deklaracją na opakowaniu. W tym aspekcie technika PXRD była również kluczowa w aspekcie identyfikacji niezgodnego z deklaracją składu substancji pomocniczych w produkcie. Podsumowując, całość cyklu publikacji tworzy logiczną i spójną koncepcję badawczą, w której część przeglądowa stanowi solidne podstawy teoretyczne, natomiast prace eksperymentalne wnoszą oryginalny wkład w rozwój metod analitycznych stosowanych w identyfikacji produktów sfalszowanych i nielegalnych. W mojej ocenie przedstawione w dysertacji wyniki należy ocenić bardzo wysoko zarówno pod względem merytorycznym, jak i metodycznym. Autorka w sposób konsekwentny i przemyślany zaplanowała oraz zrealizowała kompleksowe badania, które wnoszą istotny wkład w rozwój analizy farmaceutyczno-kryminalistycznej oraz kontroli jakości produktów leczniczych. Zastosowanie komplementarnych technik analitycznych, w szczególności ATR-FTIR i XRPD, pozwoliło nie tylko na skuteczną identyfikację substancji czynnych w produktach sfalszowanych i nielegalnych, ale również pozwoliło na opracowanie pełnej strategii identyfikacji wybranych substancji aktywnych w produktach oraz oceny autentyczności leku. Na szczególne

podkreślenie zasługuje aplikacyjny wymiar uzyskanych rezultatów, wskazujący na praktyczną możliwość wdrożenia opracowanego podejścia w pracy laboratoriów kontrolnych i kryminalistycznych.

Kierując się zarówno obowiązkiem recenzenta, jak i własnym zainteresowaniem naukowym, chciałbym sformułować kilka pytań oraz uwag o charakterze merytorycznym, które nie umniejszają wysokiej wartości naukowej pracy, lecz mają charakter konstruktywny i wskazują potencjalne kierunki dalszego rozwoju prowadzonych badań.

- Czy w analizie widm uwzględniono wyłącznie parametry związane z położeniem sygnałów, czy także analizowano ich szerokość oraz kształt, a w tym kontekście czy zastosowanie dekonwolucji mogłoby być pomocne?
- Czy w badaniach prowadzono powtórzenia analiz w celu oceny wpływu sposobu nasypania lub ucierania próbki na intensywności sygnałów?
- W pracach 3 i 5 nasuwa się pytanie, czy uwzględnienie analizy szerokości sygnałów w widmach PXRD, jako parametru związanego z wielkością krystalitów, mogłoby stanowić dodatkowe kryterium różnicujące wytwórców API.
- W odniesieniu do publikacji 2 zabrakło precyzyjnego określenia, jaki typ laktozy oraz która z dostępnych na rynku celuloz mikrokrystalicznych zostały wykorzystane w prowadzonych badaniach? W formulacjach farmaceutycznych najczęściej stosowane są dwie formy laktozy: bezwodna oraz jednowodna. W przypadku produktów oryginalnych informacja o formie laktozy zastosowanej w formulacji jest jednoznacznie określona w Charakterystyce Produktu Leczniczego; przykładowo w przypadku tadalafilu składnikiem matrycy leku jest laktoza jednowodna. Analogiczny, choć bardziej złożony problem dotyczy celulozy mikrokrystalicznej. W przemyśle farmaceutycznym stosuje się bowiem celulozę mikrokrystaliczną o różnych stopniach rozdrobnienia oraz pochodzącą od różnych producentów, przy czym w dokumentacji produktu leczniczego producent z reguły nie deklaruje, który konkretny typ tej substancji pomocniczej został użyty w formulacji.
- Mam również pytanie z prośbą o komentarz doktorantki dotyczący możliwości występowania różnic w widmach IR oraz PXRD pomiędzy mieszaninami a gotowymi postaciami farmaceutycznymi, wynikających z procesów formulacji i preformulacji.

Oceniając styl i formę załączonego do dysertacji autoreferatu należy uznać, że został opracowany w sposób staranny i spełnia on wymogi językowe, stylistyczne oraz edytorskie stawiane tego typu opracowaniom. Zastosowany język jest poprawny i ma charakter naukowy, a styl wypowiedzi pozostaje klarowny i uporządkowany. Nieliczne uwagi, przedstawione poniżej, dotyczą drobnych

kwestii edytorskich i językowych i w mojej ocenie nie mają wpływu na wysoką jakość merytoryczną ani przejrzystość przedstawionego autoreferatu.

-Na rysunkach 3 i 6 nie usunięto nagłówek pochodzących z materiałów źródłowych, zawierających błędną numerację.

-Analogicznie, na rysunkach 4 i 5 pozostawiono nagłówki w języku angielskim, również z niewłaściwą numeracją.

-Zastosowane w tekście sformułowania „użytkownicy” lub „doświadczeni użytkownicy substancji odurzających” w odniesieniu do substancji chemicznych należałoby zastąpić określeniami „osoby stosujące” lub „osoby nadużywające”.

Chciałbym również nadmienić, że aktywność naukowa doktorantki nie ogranicza się wyłącznie do cyklu publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, lecz obejmuje również udział w licznych konferencjach naukowych, w tym wystąpienia ustne oraz prezentacje plakatowe, dokumentujące upowszechnianie wyników własnych badań przedstawionych w doktoracie. Należy także podkreślić, że doktorantka jest współautorką trzech publikacji naukowych niewchodzących bezpośrednio w cykl dysertacji.

Na podstawie przedstawionej do oceny pracy stwierdzam, że rozprawa doktorska mgr farm. Karoliny Pioruńskiej stanowi oryginalne, dojrzałe i bardzo wartościowe osiągnięcie naukowe o wyraźnym charakterze aplikacyjnym a przedstawione w niniejszej recenzji uwagi nie wpływają, w mojej ocenie, na jej wysoki poziom. Praca została przygotowana na bardzo wysokim poziomie merytorycznym, metodycznym i edytorskim, a autorka wykazała się samodzielnością badawczą, umiejętnością krytycznej analizy oraz zdolnością do prowadzenia badań również w zespołach międzynarodowych. Rozprawa doktorska Pani mgr Karoliny Pioruńskiej spełnia wszystkie wymogi stawiane pracom doktorskim zgodnie z przepisami ustawy z dnia 14 marca 2003 roku „O stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki” (Dz. U. nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) i wnoszę do Wysokiej Rady Narodowego Instytutu Leków o dopuszczenie doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, biorąc pod uwagę istotną z punktu aplikacyjnego tematykę rozprawy, wysoki poziom przedstawionej pracy doktorskiej oraz to, że wyniki badawcze zostały opublikowane w czasopiśmie zasięgu międzynarodowym o wysokim współczynniku IF wnoszę do Wysokiej Rady o wyróżnienie pracy doktorskiej mgr Karoliny Pioruńskiej.



Pisklak Dariusz Maciej