
Wioleta Maruszak

AUTOREFERAT
-załącznik 2a-



Instytut
Farmaceutyczny

Warszawa, 2017

SPIS TREŚCI	Strona
1. DANE OSOBOWE	3
2. WYKSZTAŁCENIE	3
3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU	4
4. PREZENTACJA OSIĄGNIĘĆ STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI (zgodnie z art.16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki; Dz. U. nr 65, poz.595 ze zm.)	6
4a. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO	6
4b. WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI	7
4c. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO W/W PRAC I OSIĄGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH POTENCJALNEGO WYKORZYSTANIA	12
5. POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO-BADAWCZE	33
5.1 WYKAZ PUBLIKACJI NIEWYCHODZĄCYCH W SKŁAD PODSTAWY HABILITACJI	33
5.2 WYRAZ PATENTÓW UDZIELONYCH	37
5.3 WYRAZ ZGŁOSZEŃ PATENTOWYCH	38
5.4 WYKAZ KONFERENCJI I PREZENTACJI	39
5.5 NAGRODY I WYRÓŻNIENIA	47
6. UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH	51
7. WSPÓŁPRACA Z INTYTUCJAMI I TOWARZYSTWAMI NAUKOWYMI	54
8. UDZIAŁ W KOMITETACH ORAGANIZACYJNYCH KONFERENCJI	54
9. RECENZJE PRAC NAUKOWYCH	55
10. STAŻE I SZKOLENIA	56
11. DZIAŁALNOŚĆ DYDATKTYCZNA	58

1. DANE OSOBOWE

Dr Wioleta Maruszak
Zakład Analityki Badawczej, Instytut Farmaceutyczny
ul. Rydygiera 8, 01-793 Warszawa
tel.: 22 456 3893; kom. 604 615 118
e-mail: w.maruszak@ifarm.eu; w.maruszak@onet.eu

2. WYKSZTAŁCENIE

2016 *International Project Management Association Polska*

Certyfikat IPMA-D R&D nr 18/2016/RD (Certified Research & Development Project Management Associate)

2013 *International Project Management Association Polska*

Certyfikat IPMA-D nr 48/2013 (Certified Project Management Associate)

2012 - 2013 *Akademia Leona Koźmińskiego, Warszawa*

Studia podyplomowe „Zarządzanie projektem badawczym i komercjalizacja wyników badań”

1995 - 2000 *Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii, Warszawa*

Doktor Chemii, specjalizacja w dziedzinie Chemii Analitycznej, tytuł rozprawy doktorskiej: „Cyklodekstryny jako modyfikatory rozdzielów amin i jonów nieorganicznych metodą elektroforezy kapilarnej”; promotor prof. dr hab. Marek Trojanowicz

1990 - 1995 *Uniwersytet Warszawski, Wydział Chemii, Warszawa*

Magister Chemii, specjalizacja w dziedzinie Chemii Analitycznej, tytuł pracy magisterskiej: „Mechanizm retencji kwasów różnej mocy w chromatografii jonowo-wykluczającej i elektroforezie kapilarnej”; promotor prof. dr hab. Marek Trojanowicz

3. INFORMACJE O DOTYCHCZASOWYM ZATRUDNIENIU

1999 - obecnie Instytut Farmaceutyczny, Warszawa

Wrzesień – październik 1999 r.

- Asystent
- ⇒ Opracowanie elektroforetycznej metody oznaczania enancjomerów związków farmaceutycznych
- ⇒ Opracowanie metody oznaczania nieorganicznych zanieczyszczeń związków farmaceutycznych z zastosowaniem techniki elektroforezy kapilarnej

Październik 1999 r. -

- Adiunkt
- ⇒ Planowanie i opracowywanie metodyki oraz wykonywanie prac analitycznych z pozycji referenta analitycznego w ramach prowadzonych projektów
- ⇒ Przygotowywanie dokumentacji analitycznej w postaci procedur, przepisów i instrukcji analitycznych, specyfikacji oraz dokumentacji rejestracyjnej CTD dla projektów badawczych
- ⇒ Opracowywanie i doskonalenie metod oraz wdrażanie procedur kontrolnych i walidacyjnych w zakresie elektroforezy kapilarnej, różnicowej kalorymetrii skaningowej, termograwimetrii, miareczkowań potencjometrycznych, dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopijowej
- ⇒ Przygotowywanie ekspertyz z dziedziny badań polimorfizmu substancji farmaceutycznych
- ⇒ Recenzowanie sprawozdań analitycznych i polimorficznych Instytutu Farmaceutycznego
- ⇒ Weryfikowanie i ocenianie zewnętrznej dokumentacji rejestracyjnej CTD-Moduł 3.

Czerwiec 2004 r. - Marzec 2008 r

- Z-ca Kierownika Zakładu Kontroli Jakości i Analityki Badawczej IF

Marzec 2006 r. – Czerwiec 2007 r.

- Sekretarz V kadencji Rady Naukowej Instytutu Farmaceutycznego

Luty 2006 r. – Marzec 2008 r.

- Kierownik Pracowni Analityki Badawczej w Zakładzie Kontroli Jakości i Analityki Badawczej IF

Marzec 2008 r. –

- Z-ca Kierownika Zakładu Analityki Badawczej
- ⇒ Koordynowanie i nadzorowanie realizacji projektów badawczych w zakresie prac analitycznych
- ⇒ Aktywny udział z ramienia IF w tworzeniu Laboratorium Badań Strukturalnych Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego

- ⇒ Rozwijanie współpracy badawczej z Laboratorium Badań Strukturalnych (LBS) Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego
- ⇒ Prowadzenie prac badawczych w LBS w zakresie analiz rozkładu wielkości cząstek metodą dyfrakcji laserowej oraz koordynowanie prac dotyczących technik LC-MS i XRPD
- ⇒ Działania w zakresie organizacji zespołu badawczego, aparatury i pomieszczeń

Marzec 2012 r. –

- Członek VII kadencji Rady Naukowej Instytutu Farmaceutycznego
- Członek VIII kadencji Rady Naukowej Instytutu Farmaceutycznego

Luty 2017 r. – Ekspert Narodowego Centrum Badań i Rozwoju w Programie Operacyjnym
Inteligentny Rozwój

1999 - 2000 ***Firma konstrukcyjno-produkcyjna „Marcel”, Warszawa***

- Konsultant do spraw elektroforezy kapilarnej

4. PREZENTACJA OSIĄGNIĘĆ STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI
(zgodnie z art.16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki; Dz. U. nr 65, poz.595 ze zm.)

4a. TYTUŁ OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO

„Fizykochemiczna charakterystyka substancji farmaceutycznych”

Podstawę do ubiegania się o tytuł doktora habilitowanego stanowi cykl czternastu prac, w którym jestem pierwszym autorem i/lub korespondencyjnym autorem siedmiu publikacji, jednego rozdziału w książce oraz kolejnym autorem sześciu publikacji. Łączna wartość współczynnika oddziaływania publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego wynosi 28,727, a punktacji MNiSW 335. Na prezentowany cykl prac składają się prace oryginalne, przeglądowe i rozdział w książce.

ZESTAWIENIE BIBLIOMETRYCZNE

Dorobek naukowy	Liczba prac	IF*	MNiSW	Liczba cytowań
Dorobek wchodzący w skład postępowania habilitacyjnego				
Publikacje do postępowania habilitacyjnego – pierwszy/korespondencyjny autor	7	10,084	156	49
Rozdział w książce (j. ang.) do postępowania habilitacyjnego - pierwszy autor	1	1,17 ¹⁾	5	bd ²⁾
Publikacje do postępowania habilitacyjnego – kolejny autor	6	18,643	174	31
Sumaryczny dorobek naukowy wchodzący w skład postępowania habilitacyjnego	14	28,727	335	80
Dorobek niewchodzący do postępowania habilitacyjnego				
Publikacje niewchodzące do postępowania habilitacyjnego	16	14,445	274	95
Współautor patentów udzielonych	7	-	200	bd
Współautor zgłoszeń patentowych	8	-	16	bd
Konferencyjne prezentacje posterowe	39			
Konferencyjne prezentacje ustne	12			
Sumaryczny dorobek naukowy				
Sumaryczny dorobek publikacyjny i patentowy	45	43,172	825	175
Sumaryczny, publikacyjny dorobek naukowy	30	43,172	609	175
Indeks Hirscha (wg. bazy Web of Science)	8			

*wg roku wydania ¹⁾IF dla lat 2015/2016 - nie uwzględniony do sumarycznego IF publikacji wchodzących w skład postępowania habilitacyjnego; ²⁾brak danych

4b. WYKAZ PUBLIKACJI STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ HABILITACJI**H1. W. Maruszak***, M. Cybulski

„Simultaneous determination of the counter ion and possible impurity from the synthetic route in the pharmaceutical substance prasugrel hydrochloride”

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 105 (2015) 32-38

DOI:10.1016/j.jpba.2014.11.015

IF₂₀₁₅: 3,169, IF_{obecnie}: 3.169, punktacja MNiSW: 35

Jestem pierwszym i korespondencyjnym autorem w/w pracy wykonanej bez udziału samodzielnego pracownika naukowego. Mój udział polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu jej celów, zakresu i wniosków, wykonaniu badań metodą elektroforezy kapilarnej oraz napisaniu manuskryptu, jego korekcie zgodnie z otrzymanymi recenzjami oraz korespondowaniu z edytorem czasopisma.

Mój wkład oceniam na 85 %.

H2. W. Maruszak*, E. Stolarczyk, K. Stolarczyk

„CE method for the in-process control of the synthesis of active substances conjugated with gold nanoparticles”

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 141 (2017) 52-58

10.1016/j.jpba.2017.03.048

IF₂₀₁₆: 3.169, punktacja MNiSW: 35

Jestem pierwszym i korespondencyjnym autorem w/w pracy wykonanej bez udziału samodzielnego pracownika naukowego. Mój udział polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu jej celów, zakresu i wniosków, wykonaniu badań metodą elektroforezy kapilarnej oraz napisaniu manuskryptu, jego korekcie zgodnie z otrzymanymi recenzjami oraz korespondowaniu z edytorem czasopisma.

Mój wkład oceniam na 85 %.

H3. W. Maruszak, M. Trojanowicz*, M. Margasińska, H. Engelhardt

„Application of CM-beta-CD as a Chiral Selector in Capillary Electrophoresis for Enantiomeric Separation of Selected Neurotransmitters”

Journal of Chromatography, A 926 (2001) 327 - 336

IF₂₀₀₁: 2.793, IF_{obecnie}: 4.17, punktacja MNiSW: 40

Jestem pierwszym autorem w/w pracy. Mój udział polegał na stworzeniu koncepcji pracy i sformułowaniu celów badawczych, realizacji badań w zakresie opracowania metod elektroforetycznego rozdzielania siedmiu neurotransmiterów z uwzględnieniem ich

enancjomerów, analizie wyników badań i ich interpretacji, współredagowaniu manuskryptu i jego korekcie zgodnie z otrzymanymi recenzjami.

Mój wkład oceniam na 65 %.

H4. W. Maruszak*, M. G. Schmid, G. Gubitz, E. Ekiert, M. Trojanowicz

„Separation of Enantiomers by Capillary Electrophoresis using Cyclodextrins”

Rozdział 14 w “Methods in Molecular Biology: Chiral Separations; Methods and Protocols”, Humana Press Inc., Totowa, New Jersey 2004, 275-289 (ISSN 1064-3745)

IF₂₀₀₄: brak danych, IF_{obecnie}: 1.17, punktacja MNiSW: 5

Jestem pierwszym autorem w/w pracy, stanowiącej rozdział napisany na zaproszenie wydawcy i redaktorów książki. Mój udział polegał na stworzeniu koncepcji pracy, sformułowaniu jej celów, zakresu i wniosków oraz współredagowaniu manuskryptu.

Mój wkład oceniam na 50 %.

H5. W. Maruszak*

„Capillary electrophoresis – a high-performance technique in the analysis of pharmaceuticals”

Przemysł Chemiczny, 81/5 (2002) 317 - 323

IF₂₀₀₂: 0.180, IF_{obecnie}: 0.40, punktacja MNiSW: 10

Praca indywidualna; udział procentowy 100 %

H6. E. Czerniec-Michalik*, W. Maruszak, M. Puchalska

„High performance electrophoretic separations in pharmaceutical analysis”

Przemysł Chemiczny, 91/3 (2012) 365 - 371

IF₂₀₁₂: 0.344, IF_{obecnie}: 0.40, punktacja MNiSW: 15

Mój udział w w/w pracy, wykonanej bez udziału samodzielnego pracownika naukowego, polegał na współopracowaniu koncepcji pracy, konsultacji i opiece merytorycznej oraz korekcie manuskryptu przed złożeniem.

Mój wkład oceniam na 30 %.

H7. L. Wójcik, B. Szostek, W Maruszak, M. Trojanowicz*

„Separation and Determination of Perfluorocarboxylic Acids using Capillary Electrophoresis and UV Detection”

Electrophoresis, 26 (2005) 1080 -1088

IF₂₀₀₅: 3.850 IF_{obecnie}: 3.03, punktacja MNiSW: 24

Mój udział w w/w pracy polegał na współtworzeniu koncepcji pracy, sformułowaniu celów badawczych, wykonaniu części badań w zakresie opracowania metod elektroforetycznego rozdzielania kwasów perfluorokarboksylowych, analizie wyników badań i ich interpretacji.

Mój wkład oceniam na 25 %.

H8. H. Beczkowicz, M. Glice, K. Korczak, B. Kosmacińska, M. Łaszcz, **W. Maruszak***

„Polymorphism of pharmaceutical substances”

Przemysł Chemiczny, 85/5 (2006) 354 – 359

IF₂₀₀₆: 0.429, IF_{obecnie}: 0.40, punktacja MNiSW: 10

Jestem głównym i korespondencyjnym autorem w/w pracy (kolejność alfabetyczna) wykonanej bez udziału samodzielnego pracownika naukowego. Mój udział polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu jej celów, zakresu i wniosków oraz napisaniu manuskryptu, jego korekcie zgodnie z otrzymanymi recenzjami oraz korespondowaniu z edytorem czasopisma.

Mój wkład oceniam na 70 %.

H9. A. Pietraszek, M. Malińska, M. Chodyński, J. Marynow, M. Krupa, **W. Maruszak**,
K. Woźniak*, A. Kutner*

„Synthesis and Crystal Structure of Anhydrous Analog of 1,25-Dihydroxyvitamin D3”

Journal of Pharmaceutical Sciences, tom 102 nr 11 (2013) 3925-3931

DOI:10.1002/jps.23701

IF₂₀₁₃: 3.007, IF_{obecnie}: 2.59, punktacja MNiSW: 35

Mój udział w w/w pracy polegał na opracowaniu koncepcji prac analitycznych metodami termicznymi pozwalających na udowodnienie stawianych tez badawczych, wykonaniu badań, analizie wyników badań i ich interpretacji oraz współredagowaniu manuskryptu i jego korekcie zgodnie z otrzymanymi recenzjami.

Mój wkład oceniam na 45 %. Ten wysoki udział procentowy, pomimo 6 miejsca wśród autorów jest uzasadniony tym, iż pośród autorów składających się z 5 syntetyków i 2 krystalografów jestem jedynym analitykiem odpowiedzialnym za całość prac analitycznych, które pozwoliły na potwierdzenie postaci i stabilności badanej substancji farmaceutycznej.

H10. **W. Maruszak***, M. Bodziachowska

„Zastosowanie automatycznej analizy mikroskopowej w analizie farmaceutycznej”

Farmacja Polska, tom 66, nr 3 (2010) 157–161

IF: brak, punktacja MNiSW: 6

Jestem pierwszym i korespondencyjnym autorem w/w pracy wykonanej bez udziału samodzielnego pracownika naukowego. Mój udział polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu jej celów, zakresu i wniosków, wykonaniu badań metodą dyfrakcji laserowej i automatycznej analizy mikroskopowej oraz napisaniu manuskryptu, jego korekcie zgodnie z otrzymanymi recenzjami oraz korespondowaniu z edytorem czasopisma.

Mój wkład oceniam na 95 %.

H11. W. Maruszak*

„Measurements of particle size and shape distribution. Essential elements of modern pharmaceutical analysis”

Przemysł Chemiczny, 91/3 (2012) 327 - 331

IF₂₀₁₂: 0.344, IF_{obecnie}: 0.40, punktacja MNiSW: 15

Praca indywidualna; udział procentowy 100 %

H12. G. Lipner*, W. Łuniewski, W. Maruszak, G. Grynkiewicz

„Application of akcelerator mass spectroscopy (AMS) i early drug development. Part 2 Synthesis and certification of ¹⁴C-labelled compounds”

Przemysł Chemiczny, 91/3 (2012) 320 - 325

IF₂₀₁₂: 0.344, IF_{obecnie}: 0.40, punktacja MNiSW: 15

Mój udział w w/w pracy polegał na opracowaniu koncepcji prac analitycznych, analizie wyników badań i ich interpretacji oraz współredagowaniu manuskryptu i jego korekcie zgodnie z otrzymanymi recenzjami.

Mój wkład oceniam na 25 %.

H13. R. C. Garner*, B. K. Park, N. S. French, C. Earnshaw, A. Schipani, A. M. Selby, L. Byrne, S. Siner, F. P. Crawley, W. H. J. Vaes, E. van Duijn, R. A. F. de Ligt, H. Varendi, J. Lass, G. Grynkiewicz, W. Maruszak, M. A. Tuner

„Observational paediatric exploratory [14C]paracetamol pharmacokinetic microdose/therapeutic dose study with accelerator mass spectrometry bioanalysis”

British Journal of Clinical Pharmacology, tom 80 nr 1 (2015) 157-167

DOI:10.1111/bcp.12597

IF₂₀₁₅: 3.830, IF_{obecnie}: 3.83, punktacja MNiSW: 40

Mój udział w/w pracy wykonanej w ramach realizacji ogólnoeuropejskiego programu badawczego Paediatric Accelerator Mass Spektrometry Evaluation Research Stydy (ERA-NET-PRIO MEDCHILD/01/2011) polegał na opracowaniu koncepcji badań analitycznych dotyczących oczyszczania i certyfikacji substancji znakowanych izotopowo, analizie wyników badań i ich interpretacji.

Mój wkład oceniam na 8 %.

H14. M. A. Tuner*, M. G. Mooij, W. H. J. Vaes, A. D. Windhorst, N. H. Hendrikse, C. A. J. Knibbe, L. T. Kõrgvee, **W. Maruszak**, G. Grynkiewicz, R. C. Garner, D. Tibboel, B. K. Park, S. N. de Wildt

„*Pediatric microdose and microtracer studies using ^{14}C in Europe*”

Clinical Pharmacology & Therapeutics, tom 98 nr 3 (2015) 234-237

DOI:10.1002/cpt.163

IF₂₀₁₅: 7.268, IF_{obecnie}: 7.90, punktacja MNiSW: 45

Mój udział w/w pracy wykonanej w ramach realizacji ogólnoeuropejskiego programu badawczego Paediatric Accelerator Mass Spektrometry Evaluation Research Study (ERA-NET-PRIOMEDCHILD/01/2011) polegał na opracowaniu koncepcji badań analitycznych dotyczących oczyszczania i certyfikacji substancji znakowanych izotopowo, analizie wyników badań i ich interpretacji.

Mój wkład oceniam na 8 %.

4c. OMÓWIENIE CELU NAUKOWEGO W/W PRAC I OSIAGNIĘTYCH WYNIKÓW WRAZ Z OMÓWIENIEM ICH POTENCJALNEGO WYKORZYSTANIA

Celem naukowym moich badań, stanowiących podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, było opracowanie zestawu komplementarnych metod, nie stosowanych rutynowo w monografiach farmakopealnych, pozwalających na kompleksową ocenę właściwości fizykochemicznych substancji farmaceutycznych. Odpowiedź na pytanie, jaki zestaw metod pozwoli na taką ocenę i czy jest on uniwersalny dla różnych substancji, wymaga uwzględnienia aspektów zarówno jakościowych, jak i dotyczących użyteczności substancji farmaceutycznej w technologii wytwarzania postaci leku oraz bezpieczeństwa jego stosowania.

Realizację celu naukowego wykonałam poprzez wyodrębnienie celów szczegółowych, zdefiniowanych w oparciu o elementy charakterystyki fizykochemicznej, istotnie wpływające na jakość i bezpieczeństwo stosowania leków, odzwierciedlające zastosowane metody analityczne, tj:

1. Elektroforeza kapilarna – narzędzie analizy chiralnej i rozwiązywania nietypowych problemów analizy farmaceutycznej [H1-H7]
2. Analiza termiczna w badaniach polimorfizmu substancji farmaceutycznych [H8, H9]
3. Dyfrakcja laserowa i mikroskopia optyczna w charakterystyce wielkości i cech morfologicznych cząstek substancji farmaceutycznych [H10, H11]
4. Mikrodosowanie i ultraczułe techniki łączone – przyszłość w badaniu nowych leków [H12-H14]

Wprowadzenie – wymagania i problemy współczesnej analizy farmaceutycznej

Analiza farmaceutyczna jest dziedziną silnie związaną z opracowywaniem technologii zarówno generycznych, jak i nowych leków, kontrolą i zapewnieniem jakości leków w celu uzyskania najwyższej skuteczności i zarazem bezpieczeństwa pacjentów. Zadaniem analizy farmaceutycznej jest nie tylko zbieranie informacji dotyczących jakości substancji i produktów farmaceutycznych, surowców, reagentów, materiałów pomocniczych i opakowaniowych, lecz również definiowanie sposobów zapewnienia jakości oraz proponowanie rozwiązań i opracowywanie metod umożliwiających pełną jakościową i ilościową charakterystykę leku. Metody stosowane w analizie farmaceutycznej muszą dostarczać informacji o strukturalnej i fizykochemicznej charakterystyce badanej substancji,

uwzględniającej ilościowe oznaczenia zawartości produktu głównego, zdefiniowanie pełnego profilu zanieczyszczeń, w tym zanieczyszczeń lotnych, organicznych i nieorganicznych, izomerycznych i enancjomerycznych, identyfikację form polimorficznych, określenie cech morfologicznych i wielkości cząstek oraz stabilności zarówno wolnej substancji farmaceutycznej, jak i preparatu leczniczego. Oddzielnym zagadnieniem analizy farmaceutycznej jest analityka kliniczna, dotycząca badań farmakokinetycznych, badań równoważności i dostępności biologicznej, której rozwój w kierunku bezpiecznych i efektywnych metod wykorzystujących najnowocześniejsze, hybrydowe techniki analityczne, wydaje się być szczególnie istotny ze względu na specyfikę badań opartą m.in. na współpracy z pacjentami.

Wymagania dotyczące dokumentacji rejestracyjnej leków, a tym samym dokumentacji wytwarzania i jakości leków, zarówno nowych jak i generycznych, przygotowywanej w oparciu o wytyczne ICH (Międzynarodowej Konferencji w Sprawie Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Farmaceutycznych Stosowanych u Ludzi) oraz Agencji Leków: EMA (Europejska Agencja Leków) i FDA (US Food and Drug Administration), wzrastają z roku na rok, co jednoznacznie związane jest z dążeniem do zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów i skuteczności terapii. Niejednokrotnie, istniejące monografie farmakopealne leków wprowadzonych do obrotu są znacznie mniej restrykcyjne, niż obowiązujące obecnie wymagania. Stąd, niezbędny jest stały rozwój zarówno metod rutynowo stosowanych, jak i wprowadzanie nowych metod do diagnostyki farmaceutycznej.

W analizie farmaceutycznej stosuje się obecnie zarówno metody z dziedziny klasycznej analizy chemicznej, takie jak, metody wagowe czy miareczkowe, jak i nowoczesne techniki spektroskopowe, dyfrakcyjne, chromatograficzne i termiczne. Indywidualne ograniczenia tych technik wynikające np. z czasochłonności, dużego kosztu oznaczeń, ograniczonej sprawności, bądź czułości oraz wzrost wymagań w zakresie wytwarzania, badania i jakości leków powodują, niejednokrotnie, pojawianie się nietypowych problemów analitycznych. Wówczas zadaniem analizy farmaceutycznej staje się odpowiedni dobór metod analitycznych pozwalających na rozwiązanie problemu i uzyskanie odpowiedzi na postawione pytanie analityczne.

Zagadnieniem bardzo istotnym z punktu widzenia dokumentacji rejestracyjnej, zapewnienia jakości wytwarzania i kontrolowania leków, jest proces walidacji, któremu poświęcona jest wytyczna ICH Q2 (R1) „*Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology*”. Obejmuje on weryfikację technologii wytwarzania, metod analitycznych wykorzystywanych do badania jakości surowców, półproduktów i produktów finalnych,

kontroli międzyoperacyjnych, reagentów, materiałów pomocniczych i opakowaniowych, metod stosowanych w badaniach farmakologicznych, jak również metod analitycznych stosowanych do kontroli mycia urządzeń produkcyjnych. Przykłady walidacji metody elektroforetycznego (CE) jednoczesnego oznaczania przeciwciała i zanieczyszczenia procesowego oraz metody CE opracowanej w celu kontroli międzyoperacyjnej syntezy koniugatów nanocząstek złota i substancji farmaceutycznych przedstawiłam wraz ze współautorami w publikacjach [H1, H2].

Elektroforeza kapilarna – narzędzie analizy chiralnej i rozwiązywania nietypowych problemów analizy farmaceutycznej

Bezpieczeństwo stosowania substancji farmaceutycznych w istotny sposób zależy od ich czystości, stąd jednym z najważniejszych celów analizy farmaceutycznej jest oznaczanie zanieczyszczeń. Spektrum definiowanych zanieczyszczeń jest bardzo szerokie i dotyczy m.in. związków organicznych, nieorganicznych, jonowych, lotnych, metalicznych, genotoksycznych i enancjomerycznych. W grupie metod wykorzystywanych do oznaczania zawartości zanieczyszczeń, poza rutynowo stosowanymi metodami HPLC i GC, znajduje swoje miejsce elektroforeza kapilarna (CE).

Elektroforeza kapilarna jest techniką pozwalającą m.in. na rozdzielanie wieloskładnikowych mieszanin związków o nieznaczących różnicach we właściwościach fizykochemicznych, umożliwiającą jednoczesne oznaczanie związków jonowych o różnym znaku i wartościowości oraz rozdzielanie enancjomerów związków chiralnych. Jest to technika charakteryzująca się wysokimi sprawnościami rozdzielania, wymagająca małej ilości odczynników chemicznych i analizowanej próbki, a tym samym generująca małą ilość odpadów. Jedną z zalet tej techniki jest krótki czas analizy, możliwość przerywania oznaczenia w dowolnym momencie oraz mnogość trybów separacji i detekcji wykorzystywanych w zastosowaniach farmaceutycznych, uwzględniających m. in. rozdzielanie w warunkach niewodnych (NACE - *non-aqueous capillary electrophoresis*), micelną elektrokinetyczną chromatografię (MECK - *micellar electrokinetic chromatography*), mikroemulsyjną chromatografię elektrokinetyczną (MEEKC - *microemulsion electrokinetic chromatography*), czy też elektrochromatografię kapilarną (CEC - *capillary electrochromatography*) [H5, H6]. Wymagania stawiane metodom elektroforetycznym zawarte zostały w farmakopei europejskiej (Ph. Eur. 2.2.47), japońskiej (JP, General Information, Capillary Electrophoresis, XV, 1675) i amerykańskiej (USP, General

Information, Chapter 1053), a ich zastosowanie zostało określone przez ICH w aneksie 11 wytycznej ICH Q4B „*Capillary Electrophoresis General Chapter*”.

W swoich badaniach wykorzystywałam elektroforezę kapilarną w następujących aspektach fizykochemicznej charakterystyki farmaceutycznej:

- Równoległe oznaczanie przeciwwjonu i potencjalnego zanieczyszczenia procesowego i degradacyjnego aktywnej substancji farmaceutycznej [H1]
- Kontrola międzyoperacyjna procesu tworzenia koniugatów substancji aktywnych z nanocząstkami złota [H2].
- Analiza enancjomeryczna z wykorzystaniem cyklodekstryn jako selektorów chiralnych [H3-H6]
- Rozdzielanie i ilościowe oznaczanie kwasów perfluorokarboksyłowych wykorzystywanych m.in. w farmaceutycznych materiałach opakowaniowych [H7]

Niezwykle ważnym zagadnieniem analizy farmaceutycznej jest oznaczanie zanieczyszczeń substancji farmaceutycznych. W swoich badaniach wykorzystałam elektroforezę kapilarną do jednoczesnego oznaczania potencjalnego zanieczyszczenia procesowego, stanowiącego również zanieczyszczenie degradacyjne i przeciwwjonu substancji farmaceutycznej chlorowodoru prasugrelu [H1]. Oznaczanie małych organicznych i nieorganicznych jonów jest ważną częścią analizy farmaceutycznej. Wiele cząsteczek substancji aktywnych posiada ładunek i jest wytwarzana z przeciwwjonomem, stąd istotne jest analityczne scharakteryzowanie jej stechiometrii, w celu zapewnienia, że moc substancji leczniczej (*ang. potency*) jest znana. Z drugiej strony małe organiczne i nieorganiczne jony mogą być potencjalnymi zanieczyszczeniami procesowymi, a oznaczanie zanieczyszczeń ma fundamentalne znaczenie dla jakości i bezpieczeństwa stosowania leku. W analizie farmaceutycznej do badania zanieczyszczeń o charakterze jonowym wykorzystywane są najczęściej techniki chromatografii jonowej (IC), atomowej spektrometrii absorpcyjnej (ASA) i metody miareczkowe. Do oznaczeń związków lotnych stosowana jest metoda chromatografii gazowej (GC). Metody te, choć rzetelne i wysokosprawne, są czasochłonne i kosztowne. Alternatywą dla tych metod może być elektroforeza kapilarna, wymagająca użycia mniejszych ilości próbki, minimalnego jej przygotowania, a jednocześnie metoda szybka i wysokosprawna. Przydatność metod analitycznych do oznaczania małych jonów jest często ograniczona ich brakiem właściwości absorbancji. Możliwe jest w takim przypadku zastosowanie pośredniego sposobu detekcji, polegającego na dodaniu do elektrolitu podstawowego (BGE) odpowiednio dobranego chromoforu. Celem moich badań

przedstawionych w publikacji [H1] było opracowanie metody jednoczesnego oznaczania przeciwjonu - chlorku - i kwasu octowego - zanieczyszczenia procesowego, będącego również produktem degradacji substancji aktywnej. Stosowana strategia wytwarzania chlorowodoru prasugrelu wykorzystuje bezwodnik octowy, jako odczynnik O-acetylujący, który podczas reakcji sprzęgania, może przekształcić się do kwasu octowego, stanowiącego potencjalne zanieczyszczenie procesowe. Jednocześnie kwas octowy jest produktem degradacji prasugrelu, powstającym na skutek działania warunków utleniających i rozkładu termicznego. Powstawanie kwasu octowego, jako produktu rozkładu wyklucza stosowanie metody GC, powszechnie używanej do oznaczania zanieczyszczeń lotnych. W związku z tym opracowanie metody CE wymagało nie tylko właściwego doboru składu elektrolitu podstawowego, umożliwiającego rozdzielenie i wykrywanie jonów chlorkowych i octanu, lecz również opracowanie sposobu przygotowania próbki, uniemożliwiającego jej degradację. Zgodnie z wytycznymi FDA i EMA pozostałość rozpuszczalników w substancji farmaceutycznej powinna być uzasadniona i badana. Kwas octowy i jego pochodne estrowe są klasyfikowane do klasy 3, jako rozpuszczalniki o niskiej toksyczności, z maksymalnym dopuszczalnym poziomem 5000 ppm (0,5%; mg/L). Jednakże, zgodnie z wytyczną ICH 3QA (R2) „*Impurities in New Drug Substances*” znane zanieczyszczenia powinny być specyfikowane na poziomie 0,15%. W prowadzonych badaniach zdecydowałam się stosować bardziej restrykcyjne wymagania w stosunku do kwasu octowego, odpowiadające dopuszczalnemu poziomowi znanych zanieczyszczeń. Kolejnym istotnym aspektem opracowywanej przeze mnie metody była optymalizacja stężenia próbki gwarantująca wysoką czułość dla niskich stężeń jonów octanowych i liniową odpowiedź na wysokie stężenie jonów chlorkowych, uwzględniająca także ograniczoną rozpuszczalność substancji czynnej w wodzie. Ponadto, istotne różnice poziomu analitów mogą wywoływać zjawisko izotachforezy (ITP) w układzie elektroforezy strefowej. Istnienie ITP znacząco wpływa na dyspersję strefy próbki, sprawność rozdzielania i czułość analizy. W odniesieniu do badanej próbki efekt ITP mógł być indukowany jej składem, gdzie jon chlorkowy, jako makroskładnik jest zawsze obecny w próbce i w stosunku do octanu, może działać jako czynnik zatężający „*stacker*”, wpływając na jego zachowanie w polu elektrycznym. Aby wykluczyć ten efekt, jako składnik elektrolitu podstawowego wybrałam jon (*co-ion*) migrujący pomiędzy dwoma analitami. Zatem chlorek z mobilnością wyższą i octan z mobilnością niższą niż *co-ion* obecny w BGE wyznaczyły okno mobilności dla potencjalnych analitów. Jednakże w badanych próbkach nie występują żadne inne anality, stąd efekt ITP w opracowanych warunkach analizy nie występuje, a potencjalny wpływ na

makro - i mikroskładnik próbki jest wykluczony. Podczas opracowywania metody optymalizowałam skład BGE pod względem rodzaju buforu, doboru odpowiedniego chromoforu, zapewnienia właściwego buforowania, dodatku związków powierzchniowo-czynnych, optymalizowałam stężenie i wartość pH elektrolitu podstawowego, wartość stosowanego napięcia, temperaturę kasety z kapilarą oraz długości fali. Optymalne warunki analizy uzyskałam dla BGE składającego się z 3.5 mM PMA (1,2,4,5 – benzenetetracarboxylic acid), 20 mM DEA (diethylamine), 0,5 mM TTAB (myristyltrimethylammonium bromide) o wartości pH 8.1. W takich warunkach wyeliminowałam również negatywny udział pików systemowych, których powstawanie jest nieodłączną cechą metody, gdy co najmniej jeden z jonów elektrolitu podstawowego absorbuje promieniowanie UV oraz gdy BGE ma charakter zasadowy i możliwa jest absorpcja dwutlenku węgla z powietrza. Opracowaną metodę zwalidowałam i zastosowałam do oznaczeń próbek substancji czynnej. Rezultaty uzyskane podczas walidacji wskazują, że metoda jest specyficzna, charakteryzuje się dobrą liniowością, precyzją, dokładnością i czułością oznaczeń obu analitów i może być wykorzystywana do kontroli jakości produkcyjnych szarż chlorowodoru prasugrelu. Opracowana przeze mnie metoda jest nie tylko korzystną alternatywą, zastępującą dwie kosztowne i czasochłonne rutynowe metody: miareczkowanie i GC, lecz również w przypadku oznaczania kwasu octowego jest jedyną metodą rozwiązującą problem jego oznaczania w substancji czynnej chlorowodoru prasugrelu.

Kolejnym zagadnieniem dotyczącym wykorzystania elektroforezy kapilarnej do fizykochemicznej charakterystyki farmaceutycznej jest zastosowanie tej metody w kontroli międzyoperacyjnej procesu syntezy koniugatów (AuNP-APIs) substancji aktywnych (APIs) genisteiny (GE) oraz pemetreksedu (PE) i nanocząstek złota (AuNPs), stanowiących potencjalne nośniki leków [H2]. W procesie tym zastosowałam metodę elektroforezy kapilarnej zarówno do tożsamościowej oceny wydajności oczyszczania uzyskanych osadów, jak i do monitorowania, w ujęciu ilościowym, parametru krytycznego procesu syntezy, warunkującego uzyskanie wymaganej czystości produktu końcowego. Jednym z najwcześniejszych i niezwykle istotnym etapów złożonego procesu rozwoju leku jest monitorowanie wydajności procesu wytwarzania przy użyciu metod kontroli międzyoperacyjnej (*ang. in-process control*, IPC). Przydatność metody stosowanej w IPC powinna być sprawdzona w rzeczywistych warunkach procesu, a stopień przeprowadzonej walidacji analitycznej musi odzwierciedlać cel procesu syntezy. W badaniach przedstawionych w publikacji [H2] metoda CE ma kluczowe znaczenie dla zapewnienia, że

przewodzona synteza zapewni uzyskanie oczekiwanych koniugatów (AuNP-APIs), pozbawionych obecności wolnych APIs. Stanowi to parametr krytyczny, określający jakość materiału syntetycznego. Opracowana przeze mnie metoda IPC wprowadza nowe zastosowanie CE w analizie farmaceutycznej, zastępując powszechnie dotychczas stosowaną, kosztowną i czasochłonną metodę HPLC. Jest również rozszerzeniem potencjału metody CE, będącej obecnie jedną z najpotężniejszych technik separacyjnych stosowanych do charakterystyki nanomateriałów, w oparciu jednakże o pomiar ich wielkości. Podczas opracowania metody zbadalam takie parametry jak rodzaj, stężenie i wartość pH elektrolitu podstawowego, wartość stosowanego napięcia, temperaturę kasety z kapilarą, parametry wstrzykiwania próbki oraz warunki detekcji. Optymalne warunki analizy uzyskałam dla BGE składającego się 20 mM buforu boranowego o wartości pH 8.5, przy zastosowaniu hydrodynamicznego wstrzykiwania 50mbar/5s, 20kV napięcia, 25°C kasety kapilary i detekcji UV przy długości fali 261 nm dla GE, 541 nm dla AuNP-GE, 227 nm dla PE i 535 nm dla AuNP-PE. Wykazałam, że jedynymi długościami fali, pozwalającymi na oznaczanie pozostałości wolnych substancji czynnych, genisteiny i pemetreksedu były odpowiednio 260 nm i 227 nm. Przy wyższych długościach fali (541 nm i 535 nm) obserwowałam tylko sygnały koniugatów (AuNP-APIs). Opracowaną metodę zwalidowałam i zastosowałam do międzyoperacyjnej kontroli syntezy koniugatów nanocząstek złota z genisteiną i pemetreksedem. Badanymi próbkami były zarówno mieszaniny reakcyjne, kolejne odcieki reakcyjne jak i wydzielone osady. Maksymalną resztkową ilością APIs w ostatnim odcieku, pozwalającą na otrzymanie AuNP-APIs o oczekiwanej jakości była wartość około 1% wolnych APIs. Podczas walidacji wykazałam specyficzność, liniowość, precyzję, dokładność, elastyczność i zakres metody oraz trwałość roztworu próbki. Liniowy zakres metody został wykazany od 2,4 µg/ml do 0,3 mg/ml dla GE i od 4,6 µg/ml do 0,6 mg/ml dla PE. Udowodniłam, że w tym zakresie metoda jest dokładna (99,0% dla GE i 99,9% dla PE) i precyzyjna dla obu analitów (RSD 0,77% dla GE i RSD 0,97% dla PE). RSD dla precyzji pośredniej wynosiło odpowiednio 1,90% dla GE i 2,27% dla PE. Uzyskane wartości LOD i LOQ (1,4 µg/ml i 4,6 µg/ml dla PE oraz 0,72 µg/ml i 2,4 µg/ml dla GE) pozwoliły na ilościowe oznaczanie pozostałości wolnych APIs.

Bardzo istotną cechą stawiającą elektroforezę kapilarną na czele metod rozdzielczych pod względem sprawności rozdzielania, szybkości i niskiego kosztu oznaczeń są oznaczenia enancjomerów związków chiralnych. Z punktu widzenia analizy farmaceutycznej oznaczanie enancjomerów jest parametrem szczególnie istotnym, ze względu na potencjalne różnice we

właściwościach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych enancjomerów. Rozdzielanie enancjomerów oparte na tworzeniu kompleksów typu „gość-gospodarz” między selektorem chiralnym a analitem wymaga szczególnej uwagi przy wyborze odpowiedniego selektora. Selektory chiralne w HPLC i GC stosuje się zwykle w postaci unieruchomionej na powierzchni materiałów wypełniających kolumny, podczas gdy selektory chiralne stosowane w elektroforezie kapilarnej są najczęściej dodawane bezpośrednio do roztworu elektrolitu podstawowego (BGE). Spośród wielu rodzajów klas selektorów szczególne znaczenie mają cyklodekstryny. Moje zainteresowanie cyklodekstrynami stanowiło kontynuację badań wykonywanych w pracy doktorskiej, gdzie stosowałam te związki jako modyfikatory niechiralnych rozdzielen elektroforetycznych, a w pozostałych moich badaniach stosowałam cyklodekstryny jako selektor chiralny [H3, H4]. Część badań eksperymentalnych przedstawionych w artykule [H3] wykonałam w ramach pracy doktorskiej, jednakże kontynuacja badań w ramach opieki nad magistrantem oraz przygotowanie koncepcji i manuskryptu publikacji, która ukazała się rok po obronie pracy doktorskiej, stanowi już osiągnięcie na poczet habilitacji. Badanymi analitami były neurotransmitery, związki niezwykle istotne w diagnostyce medycznej i farmacji, stanowiące składnik wielu leków i monitorowane w płynach ustrojowych. Związki te odgrywają niezwykle ważną rolę w kontroli i regulacji różnych funkcji ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Mają również endokrynną i zewnątrz-wydzielniczy wpływ na wytwarzanie hormonów. Celem badań przedstawionych w artykule [H3] było zbadanie wpływu różnych rodzajów cyklodekstryn i opracowanie warunków jednoczesnego rozdzielania siedmiu neurotransmiterów wraz z występującymi enancjomerami oraz zastosowania ich do analiz próbek rzeczywistych. Zakładane cele badań zrealizowałam poprzez znalezienie optymalnych parametrów rozdzielania z zastosowaniem karboksymetylo- β -cyklodekstryny (CM- β -CD), uzyskując limity wykrywalności analitów na poziomie $\mu\text{g/mL}$. W trakcie badań optymalizowałam również stężenie i wartość pH elektrolitu podstawowego, dodatek rozpuszczalnika organicznego, wartość stosowanego napięcia, parametry wstrzykiwania i kondycjonowania kapilary. Opracowana metoda została zastosowana do analizy próbek płynu mózgowordzeniowego oraz handlowych preparatów farmaceutycznych.

Zagadnienie zastosowania cyklodekstryn do rozdzielania enancjomerów metodą elektroforezy kapilarnej przedstawiłam wraz z współautorami, na zaproszenie wydawcy i redaktorów książki, również w monografii stanowiącej rozdział 14 książki „*Chiral separations; Methods and Protocols*” wyd. Humana Press, Totowa, New Jersey [H4].

Przykłady elektroforetycznego rozdzielania enancjomerów w analizie farmaceutycznej zostały przytoczone w pracach przeglądowych [H5 i H6].

Innym aspektem moich zainteresowań w kontekście wykorzystania elektroforezy kapilarnej w analizie farmaceutycznej było opracowanie metod rozdzielania kwasów perfluorokarboksylowych (PFCA). PFCA stanowią zróżnicowaną grupę perfluorowanych związków organicznych, która znajduje szerokie zastosowanie w różnych dziedzinach przemysłu i jest składnikiem wielu handlowych produktów, w tym również m.in. farmaceutycznych materiałów opakowaniowych. Obecnie szeroko są dyskutowane zagadnienia dotyczące środowiskowych i toksykologicznych skutków powszechnej obecności fluorowanych związków alkilowych oraz ich znaczenia dla środowiska i zdrowia człowieka. Stąd też, badania źródeł ekspozycji i oznaczanie tych związków powinno stanowić ważny element monitorowania bezpieczeństwa stosowania leków, których pierwotny materiał opakowaniowy zawiera związki perfluorowane i może być potencjalnym źródłem zanieczyszczenia substancji farmaceutycznej lub preparatu leczniczego. Celem prac opisanych w artykule [H7] było opracowanie metody alternatywnej do głównie obecnie stosowanych, kosztownych metod chromatograficznych sprzężonych ze spektrometrią mas. Analitami były PFCA zawierające łańcuch alkilowy składający się od 6 do 12 atomów węgla. Główny nacisk prac eksperymentalnych został położony na optymalizację składu elektrolitu podstawowego (BGE), łącznie z zastosowaniem modyfikatorów, które umożliwiły zadowalające rozdzielenie i detekcję PFCA w bezpośrednim i pośrednim trybie UV. Optymalizację prowadziłam dla szerokiego spektrum wartości pH (2.5 - 9.3), rodzaju BGE, stężenia buforu, dodatku modyfikatora organicznego i efektywnej długości kapilary. Dla różnego składu BGE zostały obliczone efektywne ruchliwości analitów. Drugim istotnym aspektem prowadzonych prac było opracowanie warunków detekcji UV analitów, które ze względu na brak chromoforu w ich strukturze wykazują bardzo słabą absorpcję promieniowania UV. Wykonałam badania zarówno z zastosowaniem detekcji bezpośredniej UV przy długości fali 190 nm, wykazując dobrą liniowość, precyzję i limity detekcji analitów na poziomie $\mu\text{g/mL}$ jak i opracowałam, warunki detekcji pośredniej. W tym zakresie sprawdziłam trzy chromofory, spośród których izomery kwasu dinitrobenzoesowego (DNBA) spełniły wymagania dopasowania ruchliwości chromoforu i analitu. W ramach optymalizacji czułości detekcji została również opracowana procedura zatężania próbki poprzez tzw. spiętrzanie (*ang. stacking*). Limity detekcji obserwowane przy zastosowaniu wszystkich systemów przyniosły porównywalne rezultaty,

zbyt wysokie dla śladowej analizy środowiskowej, co może być poprawione poprzez zastosowanie przed analizą elektroforetyczną wydajnego załączenia SPE *off-line*, ale akceptowalne dla analizy farmaceutycznej. Optymalne rozdzielenie PFCA, w czasie 20 minut, uzyskano z zastosowaniem 50 mM buforu fosforanowego z 40% dodatkiem izopropanolu. Opracowana metoda stanowi szybką i stosunkowo tanią alternatywę oznaczania alkilowych związków fluorowych. Zaletą metody jest możliwość dokładnego mycia kapilary pomiędzy pojedynczymi analizami, w celu wyeliminowania błędów przenoszenia PTFE z systemu. Ten aspekt analizy jest trudny do kontrolowania w konwencjonalnym systemie LC w połączeniu z detekcją MS.

Zakres zastosowań elektroforezy kapilarnej w analizie farmaceutycznej zależy od wymagań i ograniczeń stawianych zarówno badanym materiałom jak i technikom stosowanym w ich analizowaniu. W moich badaniach wykazałam użyteczność elektroforezy kapilarnej w analizie farmaceutycznej, zarówno w typowych oznaczeniach np. analizy czystości enancjomerycznej, oznaczeniach komplementarnych do rutynowo stosowanych metod, obniżając czas i koszty analiz, jak i w rozwiązywaniu nowych, skomplikowanych problemów analitycznych. Wykazałam, że CE może być z powodzeniem wykorzystywana do kontrolowania zanieczyszczeń czy też ilościowej charakterystyki materiału syntetycznego, podczas kontroli międzyoperacyjnej badanego procesu.

Do najważniejszych rezultatów związanych z wykorzystaniem elektroforezy kapilarnej w fizykochemicznej charakterystyce farmaceutycznej i wchodzących w skład mojego osiągnięcia naukowego należy:

- opracowanie metody jednoczesnego oznaczania przeciwjonu i zanieczyszczenia procesowego, zastępującą kosztowne i czasochłonne dotychczas stosowane metody; opracowana metoda pozwoliła także na rozwiązanie problemu oznaczania zanieczyszczenia procesowego, będącego również produktem degradacji substancji czynnej;
- opracowanie metody kontroli międzyoperacyjnej procesu syntezy koniugatów (AuNP-APIs) substancji aktywnych (APIs) genisteiny (GE) oraz pemetreksedu (PE) i nanocząstek złota (AuNPs), wprowadzającej nowe zastosowanie CE, zastępujące powszechnie dotychczas stosowaną, kosztowną i czasochłonną metodę HPLC oraz stanowiącej rozszerzenie potencjału metody CE w badaniach nanomateriałów;

- opracowanie warunków jednoczesnego rozdzielania siedmiu neurotransmiterów wraz z ich enancjomerami oraz zastosowanie tych warunków do analiz próbek rzeczywistych płynu mózgoworodzeniowego oraz preparatów farmaceutycznych;
- opracowanie alternatywnej, w stosunku do obecnie stosowanych, kosztownych metod chromatograficznych sprzężonych ze spektrometrią mas, metody rozdzielania kwasów perfluorokarboksylowych (PFCA), stanowiących m.in. składniki farmaceutycznych materiałów opakowaniowych.

***Analiza termiczna w badaniach polimorfizmu, trwałości i kompatybilności
substancji farmaceutycznych***

Kolejną cechą warunkującą prawidłową fizykochemiczną charakterystykę substancji farmaceutycznych jest badanie polimorfizmu. Znaczenie badania polimorfizmu substancji farmaceutycznej przedstawiłam wraz z współautorami w pracy przeglądowej [H8] i artykule [H9].

Polimorfizm jest zjawiskiem występowania związków naturalnych i syntetycznych w różnych odmianach krystalograficznych. Odmiany polimorficzne nie są różnymi fazami skupienia w sensie fizycznym, ale przejścia z jednej odmiany do drugiej są paradoksalnie przejściami fazowymi (tzw. przemianami pierwszego rzędu). Nie zachodzą one jednak w ściśle określonych temperaturach, lecz są zależne od termicznej „historii” próbek, co powoduje, że dany związek może występować w różnych odmianach polimorficznych w tej samej temperaturze. Polimorfizm jako zjawisko wyrażające różnorodność i bogactwo natury, chociaż znane od długiego czasu, do lat 50-tych interesowało jedynie krystalografów. Gwałtowny wzrost zainteresowania polimorfizmem nastąpił po zaobserwowaniu jego występowania pośród substancji farmaceutycznych. W stanie stałym molekuly mogą być zaaranżowane w jednym z siedmiu podstawowych układów krystalograficznych lub krystalizować w systemie nieuporządkowanym, przypadkowym, tworząc fazę amorficzną. Dla znacznej liczby substancji, krystalizacja z roztworu powoduje powstawanie solwatów, które podczas suszenia mogą generować formy bezwodne o różnych właściwościach, zwłaszcza rozpuszczalności i higroskopijności. Często rozpuszczalnik jest wbudowany w strukturę kryształu i może być z niego uwolniony jedynie podczas topnienia. Hydraty i solваты mogą zachowywać się podobnie do polimorfów, a zjawisko to nazywane jest pseudopolimorfizmem. Polimorfy charakteryzują się tym samym składem chemicznym

i wykazują te same właściwości w fazie ciekłej i gazowej, natomiast w fazie stałej różnią się właściwościami fizycznymi takimi jak: temperatura topnienia i sublimacji, rozpuszczalność i szybkość rozpuszczania, współczynnik refrakcji, twardość, kolor, przewodnictwo, stabilność, higroskopijność, kształt cząstek, zwartość, płynność, podatność na tabletkowanie i kompaktorowanie oraz reaktywność w stanie stałym. Najważniejszymi konsekwencjami występowania form polimorficznych substancji farmaceutycznych jest ich różna stabilność, uwalnianie z preparatu leczniczego oraz biodostępność i biorównoważność, co wpływa również na biofarmaceutyczną klasyfikację leków (BCS). Transformacja jednego polimorfu w drugi jest przejściem fazowym, które może występować podczas przechowywania substancji, procesu przetwarzania lub formulacji. Nieoczekiwane pojawianie się lub zanikanie formy może utrudniać prowadzenie tych procesów i prowadzić do poważnych konsekwencji w zakresie jakości, skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków. Stąd zjawisko polimorfizmu i pseudopolimorfizmu jest równie ważne w analizie farmaceutycznej, jak i stwierdzenie braku jego występowania. Konieczność prowadzenia diagnostyki polimorficznej wymagana jest również w dokumentacji rejestracyjnej leków, zgodnie w wytyczną ICH Q6A „*Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*”.

Różnice we właściwościach fizycznych i parametrach definiujących sieć krystaliczną polimorfów pozwalają na ich rozróżnienie i badanie za pomocą różnych technik analitycznych. Jedną z nich jest grupa metod analizy termicznej m.in. różnicowa kalorymetria skaningowa (DSC) i termogravimetria (TG). Metoda DSC pozwala na identyfikowanie form polimorficznych, ich termiczną charakterystykę poprzez określanie np. temperatury i ciepła topnienia oraz obserwowanie przemian fazowych. W zależności od rodzaju polimorfizmu na krzywych DSC obserwowane są zarówno piki endo- jak i egzotermiczne, odpowiadające procesom topnienia, krystalizacji, przejściom szklistym i fazowym. Prawidłową interpretację sygnałów obserwowanych na krzywych DSC umożliwia analiza TG. Metoda TG w połączeniu z DSC stanowią również doskonałe narzędzie analityczne umożliwiające badanie pseudopolimorfów, śledzenie zmian strukturalnych hydratów lub solwatów substancji farmaceutycznych oraz określanie ich stabilności. Takim narzędziem analitycznym posłużyłam się w rozwiązaniu problemu udowodnienia stabilności farmaceutycznej formy bezwodnej kalcipotriolu, analogu 1,25-dihydroksy-witaminy D₃ [H9].

Dotychczasowe zastosowania farmaceutyczne 1 α -hydroksylowanych analogów witaminy D₃ dotyczyły ich form hydratowanych. Stąd, udowodnienie postawionej

tezy [H9] o farmaceutycznej użyteczności formy bezwodnej kalcipotrilu wymagało zastosowania wielu narzędzi jednoznacznie potwierdzających strukturę oraz stabilność formy polimorficznej. Za pomocą rentgenowskiej analizy monokrystalicznej została rozwiązana struktura, a opracowana przeze mnie metodyka analizy termicznej potwierdziła bezwodną postać i stabilność kalcipotriolu. Krzywa DSC otrzymana dla bezwodnej formy kalcipotriolu wskazuje na typową dla substancji farmaceutycznych, nieznaczną, bo ok. 0,5% zawartość wody powierzchniowej, nie tworzącej sieci krystalicznej, a więc nie związanej z występowaniem monohydratu. W przeprowadzonych badaniach udowodniłam, że dodanie monohydratu w ilości odpowiadającej 0,5% zawartości wody do formy bezwodnej kalcipotriolu, powoduje pojawienie się innego sygnału na krzywej DSC, niż dla formy bezwodnej zawierającej 0,5% wody powierzchniowej. Świadczy to o zachodzeniu różnych procesów, uwalniania wody z sieci krystalicznej i odparowania wody zaadsorbowanej na powierzchni. Celem badań było również wykazanie stabilności formy bezwodnej, przechowywanej w warunkach deklarowanych dla badań stabilności substancji farmaceutycznych, poprzez sprawdzenie czy forma β cykloheksanowego pierścienia A będzie nadal dominująca w kryształach, bez inkludowania cząsteczek wody. Badania krystalograficzne wykazały, że większość wiązań wodorowych w formie bezwodnej jest krótszych, niż w monohydracie. Cząsteczka formy bezwodnej charakteryzuje się ciasniej upakowaną siecią krystaliczną, co ogranicza możliwość inkludowania cząsteczek wody w trakcie przechowywania substancji i generuje podobną lub nawet lepszą stabilność tej formy, niż monohydratu. Jednocześnie wykazano, że system silnych wiązań wodorowych zmusza do przyjęcia przez bezwodną formę kalcipotrilu zarówno formy α , jak i β cykloheksanowego pierścienia A, ściśle dopasowanych między warstwami kryształu.

Moim najważniejszym osiągnięciem naukowym w prezentowanych badaniach jest wykorzystanie techniki analizy termicznej do rozwiązania problemu udowodnienia bezwodnej postaci analogu 1,25-dihydroksy-witaminy D₃, jej stabilności i użyteczności farmaceutycznej.

Dyfrakcja laserowa i mikroskopia optyczna w charakterystyce wielkości i cech morfologicznych cząstek substancji farmaceutycznych

Dystrybucja wielkości cząstek substancji i preparatów farmaceutycznych oraz cechy morfologiczne takie jak np. kształt, stopień agregacji, defekty i cechy powierzchni są

składowymi ich fizykochemicznej charakterystyki. Cechy te determinują jakość, trwałość, a nawet aktywność tych substancji. Parametry te wpływają m.in. na szybkość rozpuszczania, uwalniania i absorpcji leku, co warunkuje biodostępność substancji czynnej jej zawartość i jednolitość zawartości. Określenie kształtu i rozkładu wielkości cząstek dotyczy zatem różnych postaci farmaceutycznych, zarówno leków doustnych, wziewnych, oftalmicznych, jak i stosowanych miejscowo, transdermalnie i pozajelitowo. Jednocześnie parametry te mogą determinować przebieg procesu technologicznego i mają bezpośredni wpływ np. na sypkość, mieszalność, cechy reologiczne, a w konsekwencji na uzyskanie stałego, określonego składu formy leku. Występowanie w badanych szarżach substancji farmaceutycznej cząstek w różnym kształcie sygnalizuje prawdopodobieństwo występowania różnych form polimorficznych. Stąd określanie cech morfologicznych cząstek jest ważnym etapem opracowania i weryfikacji metod stosowanych do badania dystrybucji cząstek. Konieczność specyfikowania rozkładu wielkości cząstek, walidacji metod stosowanych w jego określaniu oraz badania wpływu wielkości i kształtu cząstek na właściwości produktu leczniczego stanowi więc niezbędny element analizy farmaceutycznej.

Obecnie w analizie farmaceutycznej, dzięki możliwości pomiaru szerokiego spektrum wielkości cząstek i automatyzacji w badaniu dystrybucji cząstek, wykorzystuje się głównie technikę dyfrakcji laserowej. Istnieje wiele teorii i modeli, które można stosować do tego typu analiz. Teorie te bazują na tym, że jeśli wiadomo jaka jest wielkość cząstki i znane są jej współczynniki załamania światła i absorpcji, to można przewidzieć jak będzie ona rozpraszała światło. Stąd pozornie, pomiary rozkładu wielkości cząstek wydają się być trywialne, jednakże w rzeczywistości, ze względu na ograniczenia metody dyfrakcji laserowej, polegające na braku możliwości uwzględnienia cech morfologicznych cząstek, uzyskanie rzetelnego wyniku analizy stanowi nadal poważne wyzwanie metodyczne. Przykłady analizy takich problemów przedstawiłam w pracach [H10, H11].

Jednym z kluczowych etapów opracowywania metody pomiaru rozkładu wielkości cząstek metodą dyfrakcji laserowej jest uzyskanie stabilnej dyspersji zapewniającej utrzymanie w medium dyspergującym pojedynczych, rozdzielonych cząstek. Kontrola stabilności dyspersji jest możliwa poprzez obserwowanie wykresów zmian, głównie obskuracji i średnic cząstek. W prowadzonych badaniach [H10] obserwowałam wykresy zmian wskazujące na generowanie stabilnej dyspersji próbki, zarówno podczas jej mieszania bez zastosowania ultradźwięków, jak i podczas stosowania ultradźwięków przy optymalnej szybkości mieszania. Ponadto, obserwowałam, że zastosowanie ultradźwięków spowodowało gwałtowny spadek wielkości średnic cząstek, przy jednoczesnym wzroście obskuracji, co

mogło świadczyć zarówno o skutecznej deaglomeryzacji cząstek, jak o ich kruszeniu. W celu prawidłowej interpretacji obserwowanych zmian, warunkującej opracowanie odpowiedniej metody pomiarowej, zaproponowałam włączenie do badań techniki wizualnego oglądu próbki - automatycznego analizatora mikroskopowego. Automatyczna analiza mikroskopowa jest narzędziem pozwalającym na charakterystykę kształtu każdej pojedynczej cząstki badanej próbki uwzględniającą m. in. długość, szerokość, średnicę, pole powierzchni, kolistość, wydłużenie, zwartość, wypukłość i objętość. Automatyczny sposób pomiaru pozwala na zgromadzenie informacji dotyczących morfologii cząstek badanej populacji, której liczebność jest reprezentatywna i statystycznie znacząca, co pozwala na określanie rozkładów definiowanych parametrów. Uzyskanie rozkładów wielkości cząstek, w oparciu o ich liczbę, czyli przy założeniu, że udział każdej cząstki w rozkładzie będzie taki sam, pozwala na wykrywanie małych ilości relatywnie małych cząstek. Natomiast, uzyskiwanie rozkładów wielkości cząstek bazujących na objętości umożliwia porównanie rezultatów uzyskanych obiema metodami. Okazało się na przykład, że ogląd mikroskopowy badanej próbki wskazuje na igłowaty kształt cząstek. Ze względu na znaczne wydłużenie, cząstki są niezwykle kruche i ulegają zniszczeniu zarówno podczas dyspersji powietrznej przy zastosowaniu minimalnej mocy dyspersyjnej, jak i podczas stosowania ultradźwięków w dyspersji cieczowej. Wyniki uzyskane na podstawie automatycznej analizy obrazu potwierdziły numerycznie ogląd mikroskopowy i pozwoliły na porównanie rozkładów wybranych parametrów morfologicznych cząstek badanej próbki. Obserwowane przesunięcie wykresów parametru wydłużenia w kierunku niższych wartości wskazały na zmianę igłowego kształtu cząstek, na skutek ich kruszenia. Wyniki uzyskane na podstawie analizy obrazu, przedstawione w postaci rozkładów, stały się dla mnie punktem odniesienia do opracowania metody dyfrakcji laserowej. Rezultaty prowadzonych badań wykazały, jak znaczący wpływ na uzyskane wyniki rozkładów wielkości cząstek, niezwykle istotne z punktu widzenia technologii farmaceutycznej, ma prawidłowa optymalizacja metody dyfrakcji laserowej z użyciem automatycznej analizy obrazu. Interpretacja danych optymalizacyjnych, bez analizy mikroskopowej, może prowadzić do błędnego opracowania metody, a tym samym generowania nierzetelnych wyników.

Zarówno odpowiedni dobór technik analitycznych, jak i właściwa interpretacja uzyskanych wyników, wymaga prawidłowo zdefiniowanej metodologii badań. W artykule [H11] obok wymagań analizy farmaceutycznej, w odniesieniu do badania wielkości i kształtu cząstek, opisu głównych etapów obu metodyk pomiarowych i zagadnień walidacyjnych, przedstawiłam również przykłady znacząco różnych wyników, które uzyskałam dla tej samej

próbki przy zastosowaniu różnych współczynników optycznych oraz wpływu kształtu cząstek na wyniki generowane metodą dyfrakcji laserowej i automatycznej analizy mikroskopowej. Uzyskane wyniki wskazują, że największy błąd pomiarowy metody dyfrakcji laserowej otrzymuje się dla cząstek o nieregularnym kształcie. Wykorzystane w tych pomiarach teorie Fraunhofera i Mie zakładają sferyczny kształt cząstek, odpowiadający kuli równoważnej. Dla cząstek wydłużonych uzyskany wynik jest zwykle zawyżony. Niejednokrotnie obserwowane są także dwie charakterystyczne objętościowo równoważne średnice związane z średnicą Fereta, powstałą na skutek „uformowania” kuli równoważnej w oparciu o największy wymiar cząstki oraz średnicą Martina, powstałą na skutek „uformowania” kuli równoważnej w oparciu o najmniejszy wymiar cząstki o wydłużonym kształcie. Z tego względu we współczesnej analizie farmaceutycznej niezbędne jest stosowanie komplementarnych metod dostarczających informacji zarówno o kształcie jak i dystrybucji wielkości cząstek. Zastosowanie opracowanych przez mnie metod dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej stanowią istotną składową pełnej charakterystyki substancji farmaceutycznej, wskazującą jednocześnie na wpływ przebiegu procesu krystalizacji na powstający produkt.

Do najważniejszych osiągnięć naukowych prezentowanych w tej części badań należy wykazanie konieczności stosowania metod komplementarnych w oznaczaniu rozkładów wielkości cząstek, dostarczających informacji zarówno o kształcie jak i wielkości cząstek.

Mikrodozowanie i ultraczułe techniki łączone – przyszłość w badaniu nowych leków

Parametry farmakokinetyczne mają decydujące znaczenie w określaniu bezpieczeństwa i skuteczności leków. Parametry te są niezbędne do wyznaczania dawek terapeutycznych w poszczególnych grupach wiekowych. Pediatriczne leczenie farmakologiczne często jest oparte jedynie na modyfikacji schematów dawkowania dorosłych, bez szczegółowych danych dotyczących farmakokinetyki u dzieci. A przecież, ontogeneza wielu enzymów np. metabolizujących lek w wątrobie i przebieg procesów fizjologicznych związanych z farmakokinetyką, znajduje odzwierciedlenie w specyficznych, wiekowo-zależnych uwarunkowaniach. Europejskie i amerykańskie regulacje (EMA, FDA) wymagają oddzielnych badań leków, zarówno nowych, jak i już stosowanych, w grupie pediatricznej. W sytuacji braku wiedzy o odpowiedniej dawce, jej wybór jest często ustalany w oparciu o allometrię i/lub pediatriczne i fizjologiczne podstawy modelowania farmakokinetycznego. Jednakże, takie podejście może prowadzić do przyjmowania niedostatecznej lub nadmiernej

dawki, z jednoczesnym ryzykiem narażenia na toksyczne stężenia leku macierzystego lub jego metabolitu. Alternatywnym rozwiązaniem są badania farmakokinetyczne z użyciem dawek, znacząco niższych od przewidywanej dawki leczniczej (ICH M3 (R2) „*Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals*”). Mikrodozowanie lub badania kliniczne fazy 0 są szeroko stosowane w celu uzyskania danych farmakokinetycznych dla dorosłych, ale nie były stosowane u dzieci. Badania te obejmują ograniczone narażenie pacjenta na lek, nie generują skutku terapeutycznego i nie mają na celu określania tolerancji klinicznej. Zastosowanie mikrodozowania u dzieci pozwala na ustalenie odpowiedniej dawki poprzez bezpośrednie uzyskanie danych farmakokinetycznych.

Mikrodozowanie może być przeprowadzone z wykorzystaniem śladowych ilości leku znakowanego izotopowo, jak jest to wymagane dla bioanaliz metodą akceleratorowej spektrometrii mas (AMS), lub z wykorzystaniem śladów leku nieznakowanego dla analiz metodami chromatograficznymi sprzężonymi ze spektrometrią mas. Obecnie metodami wykorzystywanymi w pediatrycznych badaniach farmakokinetycznych są sprzężona ze spektrometrią mas chromatografia cieczowa (LC/MS) i chromatografia gazowa (GC/MS). Jednakże niska czułość w odniesieniu do stężenia leku w małej objętości próbki, jaka jest obserwowana podczas mikrodozowania, stanowi istotną barierę w użyciu tych metod. Alternatywną metodą jest akceleratorowa spektrometria mas (AMS), umożliwiająca oznaczanie leków w osoczu na poziomie atto - zeptogram/mL (10^{-18} - 10^{-21} g/mL), co zapewnia 10^6 -krotny wzrost czułości oznaczeń w stosunku do metody LC/MS. Ponadto, metoda AMS pozwala również na wykrywanie leków znakowanych izotopem ^{14}C , na poziomie promieniowania tła. Stąd, przyszłością w badaniu leków są ultraczułe techniki sprzężone.

Opracowanie metodyki do przeprowadzenia rozpoznawczych, klinicznych badań pediatrycznych z zastosowaniem mikrodozowania i metody AMS było celem ogólnoeuropejskiego programu badawczego Paediatric Accelerator Mass Spectrometry Evaluation Research Study (PAMPER), w którym uczestniczyłam jako członek zespołu badawczego. Badaniem objęto leki dobrze scharakteryzowane i stosowane w medycynie dziecięcej, m.in. paracetamol. Badanie miało na celu sprawdzenie wykonalności mikrodozowania u małych dzieci poprzez ocenę, czy parametry farmakokinetyczne u niemowląt i noworodków, po podaniu dawki terapeutycznej znakowanej izotopem ^{14}C , są podobne do uzyskanych przy zastosowaniu mikrodozowania znakowanym paracetamolem. Porównanie parametrów farmakokinetycznych uzyskanych przy zastosowaniu znakowanej

dawki terapeutycznej i mikrodozowania znakowanym lekiem pozwala na zbadanie występowania proporcjonalności zmian farmakokinetyki i stosowanej dawki. Realizacja założonego celu wymagała następujących badań:

- syntezy i certyfikacji znakowanych substancji farmaceutycznych,
- przygotowania niezbędnej dokumentacji etycznej, prawnej i naukowej, aby umożliwić znakowanie leków izotopem ^{14}C i wykonanie mikrodozowania u dzieci w wieku do dwóch lat w dwóch krajach europejskich,
- ustalenia parametrów farmakokinetycznych znakowanego paracetamolu w dawce terapeutycznej,
- porównania parametrów farmakokinetycznych mikrodawki i znakowanego paracetamolu w dawce terapeutycznej.

W prowadzonych badaniach kierowałam zadaniem polegającym na opracowaniu koncepcji i wykonaniu oczyszczania i certyfikacji substancji znakowanych izotopem ^{14}C . Zakres badań analitycznych obejmował potwierdzenie tożsamości, czystości i radioaktywności. Tożsamościową analizę strukturalną wykonano metodą GC-MS, która umożliwiła nie tylko identyfikację substancji jako deklarowanego związku chemicznego, lecz również wskazywała na miejsce i stopień znakowania izotopowego. Badania tożsamości prowadzono także w odniesieniu do nieznakowanego wzorca farmakopealnego substancji aktywnej metodą HPLC, gdzie obserwowany czas retencji badanej próbki był zgodny z czasem retencji wzorca. Metodę HPLC zastosowano również w celu oczyszczania substancji znakowanej izotopem ^{14}C oraz oznaczania zawartości substancji aktywnej i czystości próbki. Oznaczenia zawartości substancji aktywnej prowadzono względem wzorca farmakopealnego. Podczas opracowania metody HPLC, poza realizacją nadrzędnego celu, jakim jest uzyskanie warunków pomiarowych umożliwiających monitorowanie profilu zanieczyszczeń badanego związku, istotnym parametrem było skonfigurowanie systemu chromatograficznego w sposób umożliwiający odzyskanie po analizie związku znakowanego. Uzyskana czystość związku kształtowała się na poziomie 95%, zbyt niskim dla charakterystyki substancji aktywnej stosowanej w dawce terapeutycznej, jednakże wystarczającej w badaniach farmakokinetycznych z zastosowaniem mikrodawki. Badania radioaktywności prowadzono za pomocą techniki ciekłoscyntylicyjnej, metodą „internal sample counting”, gdzie roztwór etanolowy znakowanej substancji był umieszczony w naczyniu pomiarowym wraz ze scyntylatorem stanowiącym, obok rozpuszczalnika organicznego, składnik koktajlu scyntylacyjnego. Podczas prowadzonych badań ekspozycja

radiologiczna była znacznie poniżej ekspozycji tła, stąd uczestnicy badania nie zostali narażeni na szkodliwe działanie promieniowania. Uzyskane wyniki badań, opublikowane w artykułach [H12-H14], potwierdziły stawianą hipotezę o możliwości wykorzystania mikrodozowania i ultraczułej metody LC/AMS w badaniach farmakokinetycznych populacji pediatrycznej. Zastosowanie mikrodozowania wraz z metodą detekcji AMS w bioanalizie pediatrycznej ma następujące zalety w stosunku do dotychczas stosowanej metody LC/MS i dawek terapeutycznych:

- małe objętości próbek osocza (10-15 mikrolitrów),
- możliwość wielokrotnego próbkowania w czasie po podaniu leku,
- bardzo wysoka czułość metody analitycznej (attogramy - zeptogramy) umożliwiająca podawanie śladowych dawek leku,
- zmniejszenie lub wyeliminowanie problemów bezpieczeństwa i farmakologii związanych z przedawkowaniem leku.

Konsekwencją zastosowania mikrodozowania w pediatrycznych badaniach farmakologicznych może być wprowadzanie nowych leków dla noworodków i niemowląt wcześniej, niż jest to obecnie praktykowane. Jednocześnie, mikrodozowanie może być zastosowane na wczesnym etapie oceny nowych leków. Dotyczy to szczególnie leków, których metabolizm jest skomplikowany, a ustalenie parametrów farmakokinetycznych jest kluczowe w analizie ryzyka i korzyści stosowania nowego leku w populacji pediatrycznej.

Do najważniejszych osiągnięć naukowych prezentowanych badań w fizykochemicznej charakterystyce farmaceutycznej należy:

- opracowanie koncepcji i wykonanie oczyszczania i certyfikacji substancji znakowanych izotopem ^{14}C ;
- potwierdzenie możliwości wykorzystania w badaniach farmakokinetycznych populacji pediatrycznej mikrodozowania i ultraczułej metody LC/AMS, umożliwiającej oznaczanie leków w osoczu na poziomie atto - zeptogram/mL (10^{-18} - 10^{-21} g/mL), co zapewnia 10^6 -krotny wzrost czułości oznaczeń w stosunku do metody LC/MS.

Podsumowanie

Moim osiągnięciem naukowym, stanowiącym podstawę do ubiegania się o stopień doktora habilitowanego, było ustalenie odpowiedzi na pytanie, jaki zbiór komplementarnych

metod analitycznych należy zastosować, aby dokonać pełnego zdefiniowania cech fizykochemicznych substancji farmaceutycznej i czy jest to zestaw uniwersalny dla różnych substancji. Pełna ocena substancji farmaceutycznej wymaga ustalenia jej jakości i bezpieczeństwa stosowania, a także użyteczności w technologii wytwarzania postaci leku. W swoich badaniach wykazałam konieczność stosowania szerokiego spektrum metod analitycznych, w celu opracowania pełnej charakterystyki fizykochemicznej substancji farmaceutycznych. Charakterystyka ta wykracza daleko poza ramy monografii farmakopealnych i w zależności od substancji wymaga indywidualnego doboru i opracowania metod umożliwiających uzyskanie informacji brakujących do pełnej oceny jakości. Stąd też do swoich badań wybrałam elektroforezę kapilarną, techniki termiczne, dyfrakcyjne i mikroskopowe. Wyniki badań zostały opublikowane w pracach prezentowanych w cyklu osiągnięcia naukowego jak i pracach poza cyklem. Zastosowanie tak szerokiego spektrum komplementarnych technik pozwoliło na opracowanie elektroforetycznych metod do oznaczania zanieczyszczeń procesowych, międzyoperacyjnej kontroli procesu syntezy koniugatów substancji aktywnych i nanocząstek złota, oznaczeń chiralnych oraz badania materiałów opakowaniowych. Umożliwiło także, wykonanie diagnostyki polimorficznej oraz określenie wielkości i parametrów morfologicznych cząstek, szczególnie istotnych przy opracowaniu technologii farmaceutycznych oraz badaniu stabilności i biodostępności leków.

Dokonany przeze mnie, szereg lat temu, wybór elektroforezy kapilarnej, jako metody przyszłościowej w badaniach farmaceutycznych, okazał się trafny. Prace związane z elektroforezą kapilarną stanowią swoistą klamrę mojego osiągnięcia dorobku naukowego. Zaczynają się publikacjami przeglądowymi i pracą oryginalną, kiedy to elektroforeza kapilarna była stosunkowo nową metodą w badaniach farmaceutycznych, a kończą się pracami oryginalnymi z ostatnich lat, gdy metoda ta stanowi jedno z podstawowych narzędzi w analityce farmaceutycznej. Metoda ta została przeze mnie zastosowana do rozwiązywania istotnych problemów farmaceutycznych oraz w nowym obszarze badania nanomateriałów. Elektroforezę kapilarną zastosowałam m.in. do oznaczenia zanieczyszczenia procesowego, kontroli jakości wytwarzanej substancji czynnej oraz kontroli międzyoperacyjnej procesu syntezy koniugatów substancji aktywnych i nanocząstek złota.

Na osiągnięcie naukowe składa się również mój udział, jako głównego analityka, w przełomowych pracach dotyczących tzw. fazy zerowej badań klinicznych i podawaniu sub-terapeutycznych dawek leków. Badania te mogą się okazać przyszłościowe w analizie farmaceutycznej i klinicznej. Polegają one na mikrodozowaniu substancji farmaceutycznych

znakowanych izotopowo i wykorzystaniu ultraczułej metody detekcji tj. akceleratorowej spektrometrii mas. Wyniki uzyskane w ramach badań prowadzonych w konsorcjum międzynarodowym mogą stanowić podstawę do zasadniczego uproszczenia procesu wprowadzania nowego leku na świat.

Wyniki moich badań, opublikowane w cyklu wchodzącym w skład osiągnięcia naukowego, dokumentują zrealizowanie postawionego celu naukowego. Dają jednocześnie odpowiedź na wymagania stawiane współczesnej analizie farmaceutycznej oraz wskazują ich znaczenie i potencjalne zastosowanie. Stosowanie jedynie standardowych metod, zawartych w monografiach farmakopealnych, okazuje się już niewystarczające do pełnej oceny substancji farmaceutycznych, niezbędnej do dalszych badań nad formulacją leku. Sprostanie wymaganiom współczesnej analizy farmaceutycznej wymaga wybrania i zastosowania szeregu komplementarnych metod, pozwalających na kompleksową charakterystykę właściwości fizykochemicznych substancji farmaceutycznych, warunkujących jakość i bezpieczeństwo stosowania leków.

5. POZOSTAŁE OSIĄGNIĘCIA NAUKOWO-BADAWCZE

5.1 WYKAZ PUBLIKACJI NIEWYCHODZĄCYCH W SKŁAD PODSTAWY HABILITACJI

A1. M. Trojanowicz*, K. Pyrżyńska, E. Poboży, W. Maruszak

„Chemical Speciation -A Challenge for Analytical Chemistry”

Anais da Academia Brasileira de Ciências, tom 45 nr 4 (1996) 158 -170

IF₁₉₉₇: brak danych, IF_{obecnie}: 0.73, punktacja MNiSW: 25

Mój udział w w/w pracy polegał na zebraniu literatury i współredagowaniu manuskryptu.

Mój wkład oceniam na 10 %.

A2. W. Maruszak, B. K. Głód, M. Trojanowicz*

„Some Factors Affecting Retention of Acids in Ion Exclusion Chromatography”

Chemia Analityczna, 42 (1997) 275 - 281

IF₁₉₉₇: 0.560, IF_{obecnie}: 0.580, punktacja MNiSW: 15

Jestem pierwszym autorem w/w pracy. Mój udział w w/w pracy polegał na wykonaniu prac eksperymentalnych, analizie wyników i współredagowaniu manuskryptu.

Mój wkład oceniam na 25 %.

A3. W. Maruszak, M. Trojanowicz*

„Application of Supramolecular Compounds for Modification of Separation in Capillary Electrophoresis”

Acta Chromatographica, 7 (1997) 7 - 34

IF₁₉₉₇: brak danych, IF_{obecnie}: 0.58, punktacja MNiSW: 10

Jestem pierwszym autorem w/w pracy. Mój udział w w/w pracy polegał na wykonaniu przeglądu literaturowego, analizie zebranych danych i ich interpretacji oraz współredagowaniu manuskryptu.

Mój wkład oceniam na 70 %

A4. E. Dąbek-Złotorzyńska*, W. Maruszak

„Determination of Dimethylamine and Other Low-Molecular-Mass Amines Using Capillary Electrophoresis with Laser-Induced Fluorescence Detection”

Journal of Chromatography, B 714 (1998) 77 – 85

IF₁₉₉₈: 2,321, IF_{obecnie}: 2.73, punktacja MNiSW: 30

Mój udział w w/w pracy polegał na wykonaniu prac eksperymentalnych, analizie wyników i ich interpretacji oraz współredagowaniu manuskryptu.

Mój wkład oceniam na 50 %.

A5. W. Maruszak*

„Analysis of Aliphatic Amines Using Micellar Electrokinetic Chromatography”

Journal of High Resolution Chromatography, 22 (1999) 126 -128

IF₁₉₉₉: 2.07, IF_{obecnie}: brak danych, punktacja MNiSW: 40

Praca indywidualna; udział procentowy 100 %

A6. W. Maruszak, M. Trojanowicz*

„Determination of Alkali and Alkaline Earth Metal Ions in Blood Serum by Capillary Electrophoresis with Indirect UV Detection”

Chemia Analityczna, 44 (1999) 437 - 453

IF₁₉₉₉: 0.52, IF_{obecnie}: 0.52, punktacja MNiSW: 10

Mój udział w w/w pracy polegał na wykonaniu prac eksperymentalnych, analizie wyników i ich interpretacji oraz współredagowaniu manuskryptu.

Mój wkład oceniam na 65 %.

A7. W. Maruszak*

„Cyklodekstryny jako modifikatory rozdzielania amin i jonów nieorganicznych metodą elektroforezy kapilarnej”

Analityka, 3 (2001) 12

IF: brak, punktacja MNiSW: 4

Praca indywidualna; udział procentowy 100 %

A8. M. Łaszcz*, B. Kosmacińska, K. Korczak. B. Śmigiełska, M. Glice, W. Maruszak, A. Groman, H. Beczkowicz, Ł. Żelazko

„Study on compatibility of imatinib mesilate with pharmaceutical excipients”

Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, 88 (2007) 305 -310

IF₂₀₀₇: 1.483 IF_{obecnie}: 2.04, punktacja MNiSW: 20

Mój udział w w/w pracy, wykonanej bez udziału samodzielnego pracownika naukowego, polegał na wykonaniu części badań w zakresie analiz termicznych, analizie wyników badań i ich interpretacji.

Mój wkład oceniam na 7 %.

A9. B. Kosmacińska, A. Zielińska, W. Maruszak*, A. Kamińska-Duda, A. Drażkowiak, H. Beczkowicz

„Analytical method transfer. Necessary evil or paradoxical saving of costs?” - komentarz

Przemysł Chemiczny, 86/7 (2007) 724 – 726

IF₂₀₀₇: 0.196, IF_{obecnie}: 0.40, punktacja MNiSW: 10

Jestem korespondencyjnym autorem w/w pracy wykonanej bez udziału samodzielnego pracownika naukowego. Mój udział w pracy polegał na opracowaniu koncepcji pracy, sformułowaniu jej celów, zakresu i wniosków oraz redagowaniu manuskryptu, jego korekcie zgodnie z otrzymanymi recenzjami oraz korespondowaniu z edytorem czasopisma. Mój wkład oceniam na 64 %.

- A10.** P. Baran*, A. Bielejewska, M. Glice, H. Beczkowicz, **W. Maruszak**, B. Kosmacińska, P. Gołębiewski

„Validation of HPLC used for control of clearing procedure during the pharmaceutical substances manufacturing”

Przemysł Chemiczny, 86/7 (2007) 747 – 750

IF₂₀₀₇: 0.196, IF_{obecnie}: 0.40, punktacja MNiSW: 10

Mój udział w w/w pracy, wykonanej bez udziału samodzielnego pracownika naukowego, polegał na wykonaniu części badań w zakresie wysokosprawnej chromatografii cieczowej, analizie wyników badań i ich interpretacji.

Mój wkład oceniam na 10 %.

- A11.** E. Stolarczyk*, A. Groman, **W. Maruszak**

„Validation of GC metod for quantitative determination of residual 2-(2-chloroethoxy)-etanol (CEE) and N-methyl-2-pyrrolidinone (NMP) in pharmaceutical active substance”

Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, tom 68 nr 2 (2011) 161–167

IF₂₀₁₁: 0.663, IF_{obecnie}: 0.74, punktacja MNiSW: 9

Mój udział w w/w pracy, wykonanej bez udziału samodzielnego pracownika naukowego, polegał na konsultacji, opiece merytorycznej oraz korekcie manuskryptu przed złożeniem.

Mój wkład oceniam na 10 %.

- A12.** K. Filip*, K. Bańkowski, K. Sidoryk, J. Zagrodzka, M. Łaszcz, K. Trzcińska, A. Szyprowska, P. Cmoch, **W. Maruszak**

“Physicochemical characterization of ezetimibe and its impurities”

Journal of Molecular Structure, 991 (2011) 162 – 170

IF₂₀₁₁: 1.634, IF_{obecnie}: 1.60, punktacja MNiSW: 20

Mój udział w w/w pracy, wykonanej bez udziału samodzielnego pracownika naukowego, polegał na wykonaniu badań metodą dyfrakcji laserowej i automatycznej analizy mikroskopowej, analizie wyników badań i ich interpretacji.

Mój wkład oceniam na 7 %.

A13. M. Łaszcz*, K. Trzcńska, M. Bodziachowska-Panfil, W. Maruszak

„*The importance of polymorphism in pharmaceutical research*” - komentarz

Przemysł Chemiczny, 91/3 (2012) 387- 389

IF₂₀₁₂: 0.344, IF_{obecnie}: 0.40, punktacja MNiSW: 15

Mój udział w w/w pracy, wykonanej bez udziału samodzielnego pracownika naukowego, polegał na współprojektowaniu pracy, wykonaniu części badań oraz współredagowaniu manuskryptu.

Mój wkład oceniam na 15 %

A14. K. Baczyńska, J. Pecyna, W. Maruszak, P. Krzeczyński, P. Rudzki*

„*12 Międzynarodowy Kongres Medyczny Młodych Naukowców*”

Farmacja Polska 72 (7) (2016) 480-482

IF: brak; punktacja MNiSW: 6

Mój udział w w/w pracy polegał na współredagowaniu manuskryptu.

Mój wkład oceniam na 5 %.

A15. M. Cybulski*, K. Sidoryk, A. Formela, O. Michalak, A. Rosa, K. Mróz, W. Maruszak

„*A New metod for the preparation of intermediates for 2,6-substituted anthrapyridazones*”

J. Hererocyclic Chem. (2016) Record online: 20 JUL 2016

DOI: 10.1002/jhet.2738

IF: 0.685; punktacja MNiSW: 15

Mój udział w w/w pracy polegał na koordynowaniu badań analitycznych.

Mój wkład oceniam na 5 %.

A16. E. Stolarczyk*, K. Stolarczyk*, M. Łaszcz, M. Kubiszewski, W. Maruszak,

W. Olejarz, D. Bryk

„*Synthesis and characterization of genistein conjugated with gold nanoparticles and the study of their cytotoxic properties*”

European Journal of Pharmaceutical Sciences, 96 (2017)176-185

DOI: 10.1016/j.ejps2016.09.019

IF: 3.773; punktacja MNiSW: 35

Mój udział w/w pracy wykonanej polegał na opracowaniu metody elektroforezy kapilarnej (CE) do kontroli tożsamości i czystości koniugatów nanocząsteczek złota i substancji aktywnej, wykonaniu badań metodą CE oraz współudziale w przygotowaniu manuskryptu w zakresie opisu CE.

Mój wkład oceniam na 5 %.

5.2 WYRAZ PATENTÓW UDZIELONYCH

P1. PL 194965 B1, 22.12.2006 r.

„Sposób otrzymywania fenyloglicyny i jej pochodnych”

R. Balicki, J. Piechaczek, G. Maciejewski, W. Szelejewski, M. Wysoczyńska, J. Serafin, **W. Maruszak (10%)**, H. Beczkowicz, Ł. Kaczmarek, M. Cybulski

Punktacja MNiSW: 25

P2. PL 203408 B1, 30.10.2009 r.

„Sposób wytwarzania odmiany krystalicznej I wodorosiarczanu (+)-(S)- α -4,5,6,7-tetrahydro-2,3-dihydro-1H-pyridino[3,2-c]pyridynylo-5-octanu metylu”

J. Piechaczek, J. Serafin, **W. Maruszak (10%)**, R. Balicki, W. Szelejewski, M. Cybulski, G. Maciejewski, M. Wysoczyńska, M. Glice, K. Korczak

Punktacja MNiSW: 50

P3. PL 204250 B1, 14.08.2009 r. *„Sposób wytwarzania postaci amorficznej wodorosiarczanu kłopidogrelu”*

J. Piechaczek, J. Serafin, **W. Maruszak (10%)**, R. Balicki, W. Szelejewski, M. Cybulski, G. Maciejewski, M. Wysoczyńska, M. Glice, K. Korczak

Punktacja MNiSW: 25

P4. US 7,732,601 B1, 08.06.2010 r.

„Crystalline polymorphs of methanesulphonic acid addition salts of imatinib”

W. Szczeppek, D. Samson-Łazińska, R. Modzelewski, U. Frączek, M. Łaszczyk, B. Zagrodzki, M. Glice, **W. Maruszak (5%)**, K. Korczak, P. Cmoch, Ł. Kaczmarek, W. Szelejewski

Punktacja MNiSW: 25

P5. IL 178097 B1, 24.03.2013 r.

„Process for preparing isolated alpha-crystal form of methanesulfonic acid addition salts of imatinib”

W. Szczeppek, D. Samson-Łazińska, R. Modzelewski, U. Frączek, M. Łaszczyk, B. Zagrodzki, M. Glice, **W. Maruszak (5%)**, K. Korczak, P. Cmoch, Ł. Kaczmarek, W. Szelejewski,

Punktacja MNiSW: 25

P6. PL 216883 B1, 30.05.2014 r.

„Sposób wytwarzania krystalicznej formy α soli addycyjnej kwasu metanosulfonowego i 4(4-metylopiperazyn-1-ylometylo)-N-[4-metylo-3-[4-pirydyn-3-yl]pirymidyn-2-ylamino]fenylo]benzamidu”

W. Szczepke, D. Samson-Łazińska, R. Modzelewski, U. Frączek, M. Łaszc, B. Zagrodzki, M. Glice, **W. Maruszak (5%)**, K. Korczak, P. Cmoch, Ł. Kaczmarek, W. Szelejewski

Punktacja MNiSW: 25

P7. UA 84462 B1, 25.06.2008 r.

„Process for preparation of imatinib monomesylate crystalline Form α ”

W. Szczepke, D. Samson-Łazińska, R. Modzelewski, U. Frączek, M. Ławecka, B. Zagrodzki, M. Glice, **W. Maruszak (5%)**, K. Korczak, P. Cmoch, Ł. Kaczmarek, W. Szelejewski

Punktacja MNiSW: 25

5.3 WYKAZ ZGŁOSZEŃ PATENTOWYCH

Z1. P.402028, 12.12.2012 r.

„Sposób wytwarzania postaci polimorficznej B chlorowodorku prasugrelu o czystości farmaceutycznej”

M. Cybulski, **W. Maruszak**, A. Formela, K. Trzcńska, A. Witkowska, M. Bodziachowska-Panfil

Punktacja MNiSW: 2

Z2. PCT/PL 2013/000164, 12.12.2013 r.

„Process for preparation of prasugrel hydrochloride polymorphic form B of pharmaceutical purity”

M. Cybulski, **W. Maruszak**, A. Formela, K. Trzcńska, A. Witkowska, M. Bodziachowska-Panfil

Punktacja MNiSW: 2

Z3. P.402305, 30.12.2012 r.

„Sposób wytwarzania bozentanu w postaci monohydratu o czystości farmaceutycznej”

K. Sidoryk, W. Łuniewski, M. Puchalska, M. Łaszc, **W. Maruszak**, M. Kościuch

Punktacja MNiSW: 2

Z4. PCT/PL 2013/000173, 30.12.2013 r.

„Process for preparation of bosentan monohydrate of pharmaceutical purity”

K. Sidoryk, W. Łuniewski, M. Puchalska, M. Łaszczyk, **W. Maruszak**, M. Kościuch

Punktacja MNiSW: 2

Z5. P.407710, 28.03.2014 r.

„Sposób wytwarzania preparatu kropli do oczu w postaci zawiesiny zawierającej brynzolamid i preparat wytworzony tym sposobem” M. Melissa, G. Huszcza,

W. Maruszak, Ł. Kaczmarek, A. Kutner, M. Dąbrowska

Punktacja MNiSW: 2

Z6. P.411707, 23.03.2015 r.

„Sposób otrzymywania kwasów antrachinono-1-karboksylowych na drodze utleniania”

M. Cybulski, A. Formela, **W. Maruszak**, A. Rosa, K. Sidoryk, O. Michalak, K. Kłos

Punktacja MNiSW: 2

Z7. PCT/PL 2015/000052, 27.03.2015 r.

„Process for manufacturing brinzolamide ophthalmic suspension and eye drops formulation”

M. Melissa, G. Huszcza, **W. Maruszak**, Ł. Kaczmarek, A. Kutner, M. Dąbrowska

Punktacja MNiSW: 2

Z8. P-416023, 03.02.2016 r.

„Sposób wytwarzania preparatu w postaci tabletek zawierających chlorowodorek prasugrelu”

M. Tynderynda, G. Huszcza, K. Gibuła, K. Smędra, E. Pesta, M. Cybulski,

W. Maruszak, A. Kutner

Punktacja MNiSW: 2

5.4 WYKAZ PREZENTACJI KONFERENCYJNYCH

- Prezentacje ustne**

- V Polska Konferencja Chemii Analitycznej, Gdańsk, Polska, wrzesień 1995

„New Concept of Retention Mechanizm in Ion Exclusion Chromatography”

B. Głód, W. Maruszak - komunikat

2. International Ion Chromatography Symposium, Santa Clara, CA, USA, September, 1997
„Determination of Dimethylamine and Other Low-Molecular-Mass Amines by CE with Laser -Induced Fluorescence Detection”
E. Dąbek -Złotorzyńska, M. Piechowski, W. Maruszak . M. Trojanowicz - wykład
3. Mikrosymposium Tematyczne: „Wykorzystywanie Zjawisk Inkluzyjnych w Technikach Separacyjnych”, Warszawa, Polska, marzec 2000
„Zastosowanie cyklodekstryn do modyfikowania rozdzielania amin i kationów nieorganicznych metodą CE”
W. Maruszak - wykład
4. 3rd International Symposium and Course: Reaching and Learning Modern Separation and Bioanalytical Methods, Warszawa, Polska, czerwiec 2002
„ Cyclodextrins as modifier for CE separations ”
W. Maruszak - wykład
5. 11th International Conference on Pharmacy and Applied Physical Chemistry PhandTA 11, Innsbruck, Austria, luty 2010
„Pharmaceutiocal oligohydrates - preparation and dehydration”
M. Łaszcz, W. Maruszak, J. Zagrodzka, K. Trzcińska, W. Szczepke, Ł. Kaczmarek, A. Kutner - wykład
6. II Kongres Świata Przemysłu Farmaceutycznego, Rzeszów, czerwiec 2010
„Rozwój metod analitycznych dla oznaczania API”
J. Zagrodzka, W. Maruszak, M. Puchalska, K. Filip, T. Giller, A. Zielińska, M. Glice, K. Korczak, A. Kutner - wykład
7. Staż projektowy ERA-NET PRIOMEDCHILD nr. 40-41800-98-022 (PAMPER) Tallin, Estonia, czerwiec 2013
„WPI- Radiosynthesis and certification”
G. Gryniewicz, A. Kutner, G. Lipner, Ł. Kaczmarek, W. Maruszak, Ł. Jedynak, J. Chmiel, M. Puchalska, J. Zagrodzka - komunikat
8. Warsztaty Dyfrakcji Laserowej - Polski Klub Malverna, Słok k/Bełchatowa, październik 2014 r.
„ Walidacja metody - niezbędny element pomiaru rozkładu wielkości cząstek”
W. Maruszak - wykład
9. Staż projektowy ERA-NET PRIOMEDCHILD nr. 40-41800-98-022 (PAMPER) Liverpool, Wielka Brytania, grudzień 2014

- „WPI- Radiosynthesis and IMP certification”
- G. Gryniewicz, A. Kutner, G. Lipner, Ł. Kaczmarek, W. Maruszak, Ł. Jedynek, J. Chmiel, M. Puchalska, J. Zagrodzka - komunikat
10. 26th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis (PBA 2015), July 5-9, 2015 Tbilisi, Gruzja
- „ The investigation of polymorph transitions of erlotynib salts ”
- W. Maruszak, M. Łaszcz, K. Trzcińska, W. Łuniewski, K. Bańkowski, K. Jatczak - zaproszony komunikat
11. X Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, 15-19 maja 2016, Korytnica, Polska
- „Badanie przejść polimorficznych soli erlotynibu”
- W. Maruszak, M. Łaszcz, K. Trzcińska, W. Łuniewski, K. Bańkowski, K. Jatczak - komunikat
12. 16th International Symposium and Summer School on Bioanalysis, 6-15 lipca 2016, Warszawa, Polska
- „Physicochemical characteristics of pharmaceutical substances - Case studies”
- W. Maruszak - zaproszony wykład plenarny
- **Postery**
1. International Symposium on Instrumentalized Analytical Chemistry and Computer Technology, Düsseldorf, Germany, 1997
- „ Neue Applikationen für die Kapillarelektrophorese in Komplexen Matrices ”
- H. Lochmann, K. Bächmann, A. Bazzanella, J. Boden, M. Kibler, A. Mainka, H. Mörbel, W. Maruszak, B. Tenberken
2. 10th International Symposium on High Performance Capillary Electrophoresis and Related Microscale Techniques, Kyoto, Japan, July 1997
- „ Chemical Speciation of Selected Elements by Capillary Electrophoresis ”
- M. Trojanowicz, E. Poboży, W. Maruszak, B. Głód, M. Biesaga
3. 8th Frederick Conference on Capillary Electrophoresis, Frederick, Maryland, October 1997
- „ Determination of Dimethylamine and Other Low-Molecular-Mass Amines by CE with Laser -Induced Fluorescence Detection ”
- E. Dąbek -Złotorzyńska, M. Piechowski, W. Maruszak . M. Trojanowicz

4. Forum Chemiczne'98, Warszawa, Polska, kwiecień 1998
„Chemical Speciation of Selected Elements by Capillary Electrophoresis”
M. Trojanowicz, E Poboży, W. Maruszak, B. Głód, M. Biesaga
5. EnviroAnalysis'98, Ottawa, ON, Canada, May 1998
„Determination of Dimethylamine using CE with Laser -Induced Fluorescence Detection”
E. Dąbek -Złotorzyńska, M. Piechowski, W. Maruszak . M. Trojanowicz
6. XXII Chromatograficzne Sympozjum Naukowe, Szczyrk, Polska, czerwiec 1998
„Capillary Electrophoresis of Amines”
W. Maruszak, E. Dąbek -Złotorzyńska, M. Trojanowicz, K. Bächmann
7. 5th International Symposium on Capillary Electrophoresis including 2nd International Meeting on Capillary Electrochromatography, York, UK, August, 1998
„CE and HPLC for Determination of Purity of Cisapride”
H. M. Beczkowicz, U. Chmielowiec, K. Eksanow, W. Maruszak
8. 11th International Symposium on Capillary Electro separation Techniques, Venice, Italy, October, 1998
„Capillary Electrophoresis of Amines”
W. Maruszak, E. Dąbek -Złotorzyńska, M. Trojanowicz, K. Bächmann
9. XXIII Chromatograficzne Sympozjum Naukowe, Szczyrk, Polska, czerwiec 1999
„Oznaczanie kationów metali alkalicznych w surowicy krwi metodą elektroforezy kapilarnej”
W. Maruszak, M. Trojanowicz
10. 13th International Symposium on High Performance Capillary Electrophoresis and Related Microscale Techniques, Saarbrücken, Niemcy 2000
„Application of Substituted Cyclodextrins as Chiral Selectors in Capillary Electrophoretic Separation of Selected Neurotransmitters”
W. Maruszak, H. Engelhardt, M. Margasińska, M. Trojanowicz
11. II Międzynarodowa Konferencja Nauki o Leku, Cieplice, Polska, kwiecień 2000
„Application of Substituted Cyclodextrins as Chiral Selectors in Capillary Electrophoretic Separation of Selected Neurotransmitters”
W. Maruszak, H. Engelhardt, M. Margasińska, M. Trojanowicz
12. Międzynarodowy Program CEEPUS, Pecs, Węgry, maj 2000
„Application of Substituted Cyclodextrins as Chiral Selectors in Capillary Electrophoretic Separation of Selected Neurotransmitters”

- W. Maruszak, H. Engelhardt, M. Margasińska, M. Trojanowicz
13. 11th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis, PBA 2000, Basel, Switzerland, May 2000
„Electrophoretic Separation of Tamsulosin Enantiomers ”
W. Maruszak, H. Beczkowicz
14. 11th International Symposium on Pharmaceutical and Biomedical Analysis, PBA 2000, Basel, Switzerland, May 2000
„Determination of Fluoride and Other Anionic Impurities of Leuprolide using Capillary Electrophoresis”
W. Maruszak, H. Beczkowicz
15. VI Polska Konferencja Chemii Analitycznej, Gliwice, Polska, lipiec 2000
„ Specjacja nieorganicznych anionów siarki metodą elektroforezy kapilarnej”
E. Poboży, W. Maruszak, M. Trojanowicz
16. VI Polska Konferencja Chemii Analitycznej, Gliwice, Polska, lipiec 2000
„Application of Substituted Cyclodextrins as Chiral Selectors in Capillary Electrophoretic Separation of Selected Neurotransmitters”
W. Maruszak, H. Engelhardt, M. Margasińska, M. Trojanowicz
17. XXIII Chromatograficzne Sympozjum Naukowe, Szczyrk, Polska, czerwiec 2003
„Capillary Electrophoresis of Perfluorocarboxylic acids”
L. Wójcik, B. Szostek, W. Maruszak, M. Trojanowicz
18. 9th Conference on Calorimetry and Thermal Analysis, Zakopane, Polska, wrzesień 2003
„The application of DSC method for the determination of polymorphs, amorphous phases and solvates of pharmaceutical substances”
W. Maruszak, H. Beczkowicz
19. IV Multidisciplinary Conference on Drug Research, Gdańsk-Sobieszewo, Polska, maj 2004
„Efficient, One-Pot Procedure for Preparation of Phenylglycines”
G. Maciejewski, R. Balicki, W. Maruszak, M. Cybulski, H. Beczkowicz
20. IV Multidisciplinary Conference on Drug Research, Gdańsk-Sobieszewo, Polska, maj 2004
„The Investigation of Crystalline Processes, Concerning the Polymorphic Forms of Pharmaceutical Substance Using The RC1 Reactor and DSC, IR and XRPD Methods”
W. Maruszak, A. Milewska, E. Molga, M. Glice

-
21. IV Multidisciplinary Conference on Drug Research, Gdańsk-Sobieszewo, Polska, maj 2004
„Spectroscopic and Crystallographic Study of Polymorphism in Imatinib Mesylate”
W. Szczepke, D. Samson-Łazińska, B. Zagrodzi, M. Glice, W. Maruszak, A. Pietraszko, K. Korczak, P. Cmoch, B. Kamiński
22. XLVII Meeting of the Polish Chemical Society, Wrocław, Polska, wrzesień 2004
„Spectroscopic and Crystallographic Study of Polymorphism in Imatinib Mesylate”
W. Szczepke, D. Samson-Łazińska, B. Zagrodzi, M. Glice, W. Maruszak, A. Pietraszko, K. Korczak, P. Cmoch, B. Kamiński
23. VII Polska Konferencja Chemii Analitycznej, Toruń, Polska, lipiec 2005
„Optymalizacja i Walidacja Metody HPLC – Kontrola Procesu Mycia Aparatury Użytej do Produkcji Sześciu Różnych Leków”
P. Baran, A. Bielejewska, B. Kosmacińska, M. Glice, H. Beczkowicz, W. Maruszak, I. Beling, M. Grunwald
24. XXVIII Ogólnopolskie Seminarium Magnetycznego Rezonansu Jądrowego, Kraków, Polska, grudzień 2005 r.
„The use of ^1H -NMR spectroscopy in controlling the synthesis of Clopidogrel”
M. Skarżyński, B. Zagrodzki, A. Bielejewska, M. Glice, W. Maruszak
25. V Multidisciplinary Conference on Drug Research, Darłówko Wschodnie, Polska, maj 2006
„Ropinirol – generic drug for Parkinson’s disease”
U. Chmielowiec, J. Winiarski, W. Szelejewski, W. Maruszak
26. V Multidisciplinary Conference on Drug Research, Darłówko Wschodnie, Polska, maj 2006
„Characterization of aripiprazole solvate with ethanol and polymorphic forms produced during its heating”
M. Łaszcz, A. Pietraszko, M. Glice, Ł. Kaczmarek, K. Badowska-Rosłonek, K. Korczak, W. Maruszak, H. Beczkowicz
27. V Multidisciplinary Conference on Drug Research, Darłówko Wschodnie, Polska, maj 2006
„The comparison of two validated HPLC methods for the determination of (+)-clopidogrel hydrogensulfate purity with the USP method”
A. Bielejewska, W. Maruszak, L. Rozmarynowska, H. Beczkowicz
-

-
28. VI Multidisciplinary Conference on Drug Research MKNOL 2008, Przemysł-Krasiczyn, maj 2008
„New rosiglitazone salts”
A. Pietraszek, M. Chodyński, W. Maruszak, A. Kutner
29. VI Multidisciplinary Conference on Drug Research MKNOL 2008, Przemysł - Krasiczyn, maj 2008
„Development of HPLC and GC methods for analysis of Zolmitriptan of pharmaceutical purity”
M. J. Puchalska, J. Zagrodzka, A. Groman, A. Rosa, K. Badowska-Rosłonek, W. Maruszak
30. VIII Polska Konferencja Chemii Analitycznej, Kraków, lipiec 2010
„Zdefiniowanie profilu zanieczyszczeń oraz charakterystyka fizykochemiczna oseltamiwiru”
K. Filip, M. Gruza, W. Szczepiek, E. Kyrzcz, J. Zagrodzka, M. Łaszczyk, K. Trzcińska, A. Szyprowska, P. Cmoch, M. Kubiszewski, A. Groman, K. Eksanow, W. Maruszak
31. VIII Polska Konferencja Chemii Analitycznej, Kraków, lipiec 2010
„Charakterystyka fizykochemiczna ezetimibu i jego zanieczyszczeń”
K. Filip, K. Bańkowski, K. Sidoryk, M. Łaszczyk, K. Trzcińska, A. Szyprowska, P. Cmoch, W. Maruszak
32. VIII Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Ossa, maj/czerwiec 2012
„Zastosowanie akceleratorowej spektrometrii masowej w pediatrycznych badaniach klinicznych. Paracetamol, midazolam i spironolakton - radiosynteza i certyfikacja”
J. Chmiel, Ł. Jedynak, Ł. Kaczmarek, D. Kowalski, W. Maruszak, G. Lipner, M. Puchalska, K. Trzcińska, A. Witkowska, J. Zagrodzka, G. Grynkiewicz
33. IX Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Szydłów, maj 2014
„ Jednoczesne oznaczanie przeciwciał i potencjalnego zanieczyszczenia procesowego w substancji farmaceutycznej chlorowoderek prasugrelu, metoda elektroforezy kapilarnej”
W. Maruszak, M. Cybulski
34. IX Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Szydłów, maj 2014
„Oznaczanie potencjalnych zanieczyszczeń genotoksycznych w półproduktach i substancji czynnej chlorowoderek prasugrelu za pomocą HPLC UV i HPLC MS/MS”
M. Cybulski, E. Lipiec-Abramska, A. Formela, P. Cmoch, W. Maruszak
-

35. 7th World Congress on Pediatric Critical Care, Istanbul, Turcja, maj 2014
„14C labelled paracetamol microtraces dosing to determine pharmacokinetics from birth to 2 years- initial results of the PAMS study”
A. Selby, L. Byrne, S. Siner, E. Scott, R. C. Garner, C. Earnshaw, N. French, A. Schipani, G. Grynkiewicz, W. Maruszak, E. van Duijn, B. O. Fabriek, W. H. J. Vaes, H. Varendi, J. Lass, L. Korgvee, K. Park, M. A. Tuner
36. 7th World Congress on Pediatric Critical Care, Istanbul, Turcja, maj 2014
„The use of 14C labelled paracetamol to determine pharmacokinetics from birth to 2 years- barriers to consent”
L. Byrne, A. Selby, S. Siner, E. Scott, R. C. Garner, C. Earnshaw, N. French, A. Schipani, G. Grynkiewicz, W. Maruszak, E. van Duijn, B. O. Fabriek, W. H. J. Vaes, H. Varendi, J. Lass, L. Korgvee, K. Park, K. Solanki, M. Tuner
37. The European Academy of Paediatrics, Barcelona, Hiszpania, październik 2014
„Comparative pediatric acetaminophen pharmacokinetics between a microdose and a therapeutic dose using accelerator mass spectrometry bioanalysis”
M. A. Tuner, B. K. Park, N. S. French, C. Earnshaw, A. Schipani, A. M. Selby, L. Byrne, S. Siner, W. H. J. Vaes, E. van Duijn, R. A. F. de Ligt, H. Varendi, J. Lass, G. Grynkiewicz, W. Maruszak, F. P. Crawley
38. X Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, 15-19 maja 2016, Korytnica, Polska
„NaIO₄/BR- as a mild system for the oxidation of 1-methyl-antra-9,10-quinones”
M. Cybulski, A. Formela, K. Sidoryk, O. Michalak, A. Rosa, K. Mróz, W. Maruszak
39. X Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, 15-19 maja 2016, Korytnica, Polska
„Synthesis and characterization of gold nanoparticles for anticancer drug delivery application”
E. U. Stolarczyk, K. Stolarczyk, M. Kubiszewski, M. Łaszczyk, W. Maruszak

5.5 NAGRODY I WYRÓŻNIENIA

- Nagroda Komitetu Chemii Analitycznej Polskiej Nauk za najlepszą pracę doktorską w dziedzinie chemii analitycznej w roku 2000
- Dyplom za osiągnięcie badawcze w Instytucie Farmaceutycznym w roku 2001:
„Opracowanie technologii wytwarzania wodorosiarczanu (+)-Clopidogrelu w skali laboratoryjnej oraz opracowanie metod analiz” I”;
R. Balicki, J. Piechaczek, B. Szechner, W. Maruszak
- Dyplom za osiągnięcie badawcze w Instytucie Farmaceutycznym w roku 2002:
„Cl-7 – opracowanie formy polimorficznej I”;
J. Piechaczek, W. Maruszak, J. Serafin
- Wyróżnienie w Konkursie Posterowym IV Multidyscyplinarnej Konferencji Nauki o Leku, Gdańsk–Sobieszewo, maj 2004 r. za poster pt.: *“The Investigation of Crystalline Processes, Concerning the Polymorphic Forms of Pharmaceutical Substance Using The RC1 Reactor and DSC, IR and XRPD Methods”*,
W. Maruszak, A. Milewska, E. Molga, M. Glice
- Wyróżnienie w Konkursie Posterowym XLVII Meeting of the Polish Chemical Society, Wrocław, wrzesień 2004 r. za poster pt.: *„Spectroscopic and Crystallographic Study of Polymorphism in Imatinib Mesylate”*
W. Szczepiek, D. Samson-Łazińska, B. Zagrodzi, M. Glice, W. Maruszak, A. Pietraszko, K. Korczak, P. Cmoch, B. Kamieński
- Dyplom za osiągnięcie badawcze w Instytucie Farmaceutycznym w 2006 roku:
„Candesartan – opracowanie metod oznaczania form polimorficznych dla substancji czynnej i postaci leku”
K. Bańkowski, W. Maruszak, J. Dąbrowska
- Dyplom za osiągnięcie badawcze w Instytucie Farmaceutycznym w 2007 roku:
„Opracowanie technologii syntezy rozyglitazon- nowa sól – substancja czynna produktu leczniczego”
M. Chodyński, H. Fitak, K. Leszczyńska, W. Maruszak, K. Korczak, M. Kubiszewski, M. Glice, A. Groman, L. Rozmarynowska, M. Wysoczyńska, A. Wiśniewska, E. Olesińska

- Dyplom – Srebrny Medal
The Belgian and International Trade Fair for Technological Innovation, listopad 2007
„Process for the preparation of crystalline form I of hydrogen sulfate”
J. Piechaczek, J. Serafin, W. Maruszak, R. Balicki, W. Szelejewski, M. Cybulski, G. Maciejewski, M. Wysoczyńska, M. Glice, K. Korczak
- Dyplom za osiągnięcie badawcze w Instytucie Farmaceutycznym w 2007 roku:
„Ranelinian strontu – technologia substancji w skali laboratoryjnej i nowe formy polimorficzne”
W. Szczeppek, A. Ciesielska, J. Zagrodzka, W. Maruszak, M. Kubiszewski, M. Puchalska, K. Korczak, P. Baran, A. Dąbrowska, A. Wiśniewski
- Dyplom Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego dla Instytutu Farmaceutycznego za projekt pod nazwą *„Sposób wytwarzania odmiany krystalicznej I wodorosiarczanu kłopidogrelu”*, Warszawa, 2008 r.
J. Piechaczek, J. Serafin, W. Maruszak, R. Balicki, W. Szelejewski, M. Cybulski, G. Maciejewski, M. Wysoczyńska, M. Glice, K. Korczak
- Dyplom - Nagroda w konkursie Polski Produkt Przyszłości (13th Edition of the Polish Product of the Future Competition) w kategorii Technologia Przyszłości w Fазie Wdrożeniowej za projekt *„Technologia Wytwarzania Ssubstancji Aktywnej Imatinib”*, Warszawa, czerwiec 2010 r.
W. Szczeppek, Ł. Kaczmarek, W. Łuniewski, D. Samson-Łazińska, R. Modzelewski, B. Zagrodzki, M. Łaszczyńska, U. Frączek, M. Glice, B. Kosmacińska, W. Maruszak, E. Krzywdzińska, K. Korczak, P. Cmoch, M. Skarżyński, W. Szelejewski
- ZŁOTY MEDAL na Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Innowacji (International Warsaw Invention Show) IWIS 2013 zorganizowanej przez Stowarzyszenie Polskich Wynalazców i Racjonalizatorów za projekt *„Polymorphic form B preparation of the pharmaceutical grade prasugrel hydrochloride”*
M. Cybulski, W. Maruszak, A. Formela, K. Trzcińska, A. Witkowska, M. Bodziachowska-Panfil

- Special Award in recognition of the novel idea presented by the invention „*Polymorphic form B preparation of the pharmaceutical grade prasugrel hydrochloride*” na Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Innowacji (International Warsaw Invention Show) IWIS 2013
M. Cybulski, W. Maruszak, A. Formela, K. Trzcińska, A. Witkowska, M. Bodziachowska-Panfil
- The IFIA Certificate Appreciation for Outstanding Achievement in Second World Competition of Chemical Inventions, Warsaw
„*Polymorphic form B preparation of the pharmaceutical grade prasugrel hydrochloride*”
M. Cybulski, W. Maruszak, A. Formela, K. Trzcińska, A. Witkowska, M. Bodziachowska-Panfil
- The IFIA Certificate Appreciation for Outstanding Achievement in Second World Competition of Chemical Inventions, Warsaw
„*Process for the preparation of pharmaceutical grade bosentan*”
K. Sidoryk, W. Łuniewski, M. Puchalska, M. Łaszczyk, W. Maruszak, M. Kościuch
- Dyplom Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za projekt „*Sposób wytwarzania postaci polimorficznej B chlorowodoru prasugrelu o czystości farmaceutycznej*”, luty 2014 r.
M. Cybulski, W. Maruszak, A. Formela, K. Trzcińska, A. Witkowska, M. Bodziachowska-Panfil
- Dyplom Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za projekt: „*Sposób wytwarzania bosentanu o czystości farmaceutycznej*”, luty 2014.
K. Sidoryk, W. Łuniewski, M. Puchalska, M. Łaszczyk, W. Maruszak, M. Kościuch
- Złoty Medal w konkursie IWIS (9th International Warsaw Invention Show 2015) za wynalazek „*The preparation of anthraquinone-1-carboxylic acids via oxidation method*”, październik 2015 r.
M. Cybulski, A. Formela, W. Maruszak, A. Rosa, K. Sidoryk, O. Michalak, K. Kłós
- Dyplom za przygotowanie i zaprezentowanie ciekawego, wartościowego i inspirującego posteru na X Multidyscyplinarnej Konferencji Nauki o Leku, 15-19 maja 2016, Korytnica, Polska
„*Synthesis and characterization of gold nanoparticles for anticancer drug delivery application*”
E. U. Stolarczyk, K. Stolarczyk, M. Kubiszewski, M. Łaszczyk, W. Maruszak

- Złoty Medal w konkursie IWIS (10th International Warsaw Invention Show 2016) za wynalazek „*Innovative technology of drug product prasugrel used in the therapy of cardiovascular diseases*” październik 2016 r.
M. Tynderynda, G. Huszcza, K. Gibuła, E. Pesta, K. Smędra, W. Maruszak, A. Kutner, K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, B. Zagrodzki, M. Cybulski
- Diploma Euroinvent Medal Romanian Inventors Forum za wynalazek „*Innovative technology of drug product prasugrel used in the therapy of cardiovascular diseases*”, październik 2016 r.
M. Tynderynda, G. Huszcza, K. Gibuła, E. Pesta, K. Smędra, W. Maruszak, A. Kutner, K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, B. Zagrodzki, M. Cybulski
- Brązowy Medal w konkursie IWIS (10th International Warsaw Invention Show 2016) za wynalazek „*Synthesis and characterization of genistein conjugated with gold nanoparticles*” październik 2016 r.
E. Stolarczyk, K. Stolarczyk, M. Łaszczyk, M. Kubiszewski, W. Maruszak, W. Olejarczyk, D. Bryk, A. Groman, K. Kuźniak, J. Zagrodzka, D. Lasek, D. Zapolska-Downar, P. Wroczyński, R. Bilewicz
- Dyplom Honorowy w uznaniu za aktywny i znaczący udział w pracach Instytutu Farmaceutycznego oraz Medal Za Zasługi dla Instytutu Farmaceutycznego
W. Maruszak, czerwiec 2017 r.

6. UDZIAŁ W PROJEKTACH BADAWCZYCH

PROJEKT	FUNKCJA
Projekt INNOMED nr I/15/NCBR/2014 pt.: <i>„Opracowanie nowoczesnej technologii substancji z grupy inhibitorów kinaz oraz postaci leku generycznego stosowanego w terapii przeciwnowotworowej”</i>	Referent analityczny - odpowiedzialny za koordynację całości prac analitycznych i przygotowanie dokumentacji w zakresie technologii substancji czynnej. Wykonawca prac analitycznych w zakresie analizy termicznej, dyfrakcji laserowej, analizy mikroskopowej, metod potencjometrycznych i elektroforezy kapilarnej.
Projekt INNOTECH nr K2/IN2/82/183215/NCBR/13 pt.: <i>„Badanie aktywności chemoterapeutycznej preparatu BS-154, nowego cytostatyku modulującego oporność wielolekową komórek nowotworowych”</i>	Referent analityczny- odpowiedzialny za koordynację całości prac analitycznych i przygotowanie dokumentacji w zakresie technologii substancji czynnej. Wykonawca prac analitycznych w zakresie analizy termicznej i metod potencjometrycznych.
Projekt współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego nr UDA-POIG.01.03.01-14-062/09-00 pt.: <i>„Innowacyjne technologie leków sercowo-naczyniowych o szczególnym znaczeniu terapeutycznym i społecznym”:</i> • Opracowanie technologii substancji farmaceutycznej prasugrel oraz produktu leczniczego o działaniu przeciwplatekciowym do stosowania w profilaktyce przeciwzakrzepowej. • Opracowanie technologii otrzymywania produktu leczniczego do terapii miażdżycy zawierającego jako składnik czynny rosuwastatinę. • Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej bosentan oraz produktu leczniczego do stosowania w terapii nadciśnienia płucnego. • Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej eplerenon oraz produktu leczniczego wskazanego w terapii niewydolności serca. Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej cilostazol oraz produktu leczniczego wskazanego w terapii miażdżycy zarostowej tętnic.	• Referent analityczny - odpowiedzialny za koordynację całości prac analitycznych i przygotowanie dokumentacji w zakresie technologii substancji czynnej. Wykonawca prac analitycznych w zakresie analizy termicznej, dyfrakcji laserowej, analizy mikroskopowej i elektroforezy kapilarnej. • Referent analityczny - odpowiedzialny za koordynację całości prac analitycznych i przygotowanie dokumentacji w zakresie badania substancji czynnej. Wykonawca prac analitycznych w zakresie analizy termicznej, dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej. • Wykonawca prac analitycznych w zakresie dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej. • Wykonawca prac analitycznych w zakresie dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej. • Wykonawca prac analitycznych w zakresie dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej.

Projekt współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego nr UDA-POIG.01.03.01-14-068/08-00 pt.: <i>„Opracowanie innowacyjnych technologii leków oftalmicznych o szczególnym znaczeniu terapeutycznym i społecznym”</i> • Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej olopatadyna oraz postaci farmaceutycznej preparatu – krople oczne 1 mg/mL, do stosowania w leczeniu objawów ocznych sezonowego alergicznego zapalenia spojówek. • Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej bimatoprost oraz postaci farmaceutycznej preparatu - krople oczne do stosowania w leczeniu jaskry.	• Wykonawca prac analitycznych w zakresie analizy mikroskopowej. • Wykonawca prac analitycznych w zakresie dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej.
Projekt współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego nr UDA-POIG.01.03.01-14-069/08-00 pt.: <i>„Innowacyjne technologie leków onkologicznych o znaczeniu terapeutycznym i społecznym”</i> • Opracowanie technologii substancji farmaceutycznej pemetreksed oraz postaci farmaceutycznej preparatu – liofilizat a 100 mg i 500 mg, do stosowania w leczeniu I rzutu zaawansowanej postaci złośliwego międzybłoniaka płucnej. • Opracowanie technologii substancji farmaceutycznej eksemestan oraz postaci farmaceutycznej preparatu – tabletki powlekane a 25 mg, do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka sutka. • Opracowanie technologii substancji farmaceutycznej lapatynib oraz postaci farmaceutycznej preparatu – tabletki powlekane a 250 mg, do stosowania w leczeniu przerzutowego raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka pęcherza, raka głowy i szyi oraz w nowotworach układu trawiennego. • Opracowanie technologii substancji farmaceutycznej Sunitynib oraz postaci farmaceutycznej preparatu – kapsułki a 12,5 mg, 25 mg i 50 mg, do stosowania w terapii guzów zrębowych przewodu pokarmowego opornych na imatynib oraz w terapii zaawansowanego raka komórkowego nerek.	• Wykonawca prac analitycznych w zakresie elektroforezy kapilarnej. • Wykonawca dokumentacji rejestracyjnej w formacie CTD w zakresie substancji czynnej. • Wykonawca prac analitycznych w zakresie dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej. • Wykonawca prac analitycznych w zakresie dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej.
Projekt współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego nr POIG.01.01.02-14-072/09-00 pt.: <i>„ Poszukiwanie innowacyjnego leku śródbłonkowego w grupie nowych pochodnych escyny”</i>	Wykonawca prac analitycznych w zakresie elektroforezy kapilarnej.
Projekt Europejskiego Programu ERA-NET-PRIO MEDCHILD/01/2011 i 7 Programu Ramowego UE: <i>„Badanie leków w zastosowaniach pediatrycznych przy użyciu mikrodozowania i akceleratorowej spektrometrii</i>	Referent analityczny - odpowiedzialny za koordynację całości prac analitycznych i przygotowanie dokumentacji w zakresie substancji

<i>masowej”</i>	czynnej.
Projekt rozwojowy Inicjatywy Technologicznej 1 nr 12427 pt.: <i>„Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej chlorowoderek duloksetyny oraz postaci farmaceutycznej preparatu do leczenia depresji i bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych”</i>	Wykonawca prac analitycznych w zakresie dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej oraz oceny dokumentacji rejestracyjnej dostawców substancji czynnej.
Projekt badawczy Inicjatywy Technologicznej 1 nr 12433 pt.: <i>„Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej brynzolamid oraz postaci farmaceutycznej preparatu do leczenia jaskry i podwyższonego ciśnienia śródgałkowego.”</i>	Wykonawca prac analitycznych w zakresie dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej oraz dokumentacji rejestracyjnej w formacie CTD w zakresie substancji czynnej.
Projekt rozwojowy Inicjatywy Technologicznej 1 nr 13291 pt.: <i>„Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej ezetimib oraz postaci farmaceutycznej preparatu zmniejszającego stężenie cholesterolu we krwi.”</i>	Wykonawca prac analitycznych w zakresie dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej.
Projekt badawczy Inicjatywy Technologicznej 1 nr 13364 pt.: <i>„Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej kapecytabina oraz postaci farmaceutycznej preparatu do stosowania w chemioterapii nowotworów złośliwych.”</i>	Wykonawca prac analitycznych w zakresie dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej.
Projekt Badawczy Zamawiany nr PBZ-MNiI-1/1/2005 pt.: <i>„Nowe leki o szczególnych walorach terapeutycznych i społecznych”</i> • Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej zolmitriptan stanowiącej składnik czynny leku przeciwmigrenowego Zomig. • Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej tolterodine oraz postaci farmaceutycznej preparatu do leczenia chorób układu moczowego. • Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej oseltamivir oraz postaci farmaceutycznej preparatu przeciwwirusowego do leczenia i zapobiegania grypie. • Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej linezolid oraz postaci farmaceutycznej preparatu przeciwbakteryjnego.	• Wykonawca dokumentacji rejestracyjnej w formacie CTD w zakresie substancji czynnej • Wykonawca prac analitycznych w zakresie dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej • Wykonawca prac analitycznych w zakresie dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej • Wykonawca prac analitycznych w zakresie dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej oraz dokumentacji rejestracyjnej w formacie CTD w zakresie substancji czynnej
Aplikacja do programu Research and Innovation Staff Exchange (RISE), H2020-MSCA-RISE-2017 pt.: <i>“Open Research Biopharmaceutical Internships Support”</i>	Współautor aplikacji grantowej Vice Director Training Committee - aplikacja zaakceptowana, lipiec 2017 nr. 778051

7. WSPÓŁPRACA Z INTYTUCJAMI I TOWARZYSTWAMI NAUKOWYMI

- Laboratorium Badań Strukturalnych (LBS) Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego – współtwórca LBS z ramienia Instytutu Farmaceutycznego, koordynator współpracy w latach 2007 - obecnie
- Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne - członek
- IMPA (International Project Management Association) – certyfikowany menadżer projektu IPMA-D i certyfikowany menadżer projektu badawczego IPMA-RD
- Ekspert Narodowego Centrum Badań i Rozwoju w Programie Operacyjnym Inteligentny Rozwój

8. UDZIAŁ W KOMITETACH ORGANIZACYJNYCH I NAUKOWYCH KONFERENCJI

Od roku 2002 biorę czynny udział w pracach Komitetu Organizacyjnego lub/i Komitetu Naukowego Multidyscyplinarnej Konferencji Nauki o Leku (MKNOL). Szczegółowy wykaz zamieszczony jest w poniższej tabeli.

Konferencja	Data	Miejsce	Pełniona funkcja
III MKNOL	13-16.05.2002 r.	Piła	członek Komitetu Organizacyjnego
IV MKNOL	17-19.05.2004 r.	Gdańsk-Sobieszewo	sekretarz Komitetu Naukowego członek Komitetu Organizacyjnego
V MKNOL	15-17.05.2006 r.	Darłówek Wsch.	członek Komitetu Organizacyjnego
VI MKNOL	26-28.05.2008 r.	Przemyśl	sekretarz Komitetu Naukowego
VIII MKNOL	30.05-01.06.2012 r.	Ossa/k. Rawy Mazowieckiej	członek Komitetu Organizacyjnego
X MKNOL	15-19.05.2016 r.	Korytnica/k. Szydłowa	recenzent zgłaszanych abstraktów
XI MKNOL	2018	<i>bd</i>	członek Komitetu Naukowego

9. RECENZJE PRAC NAUKOWYCH DO CZASOPISM KRAJOWYCH
I ZAGRANICZNYCH

- *ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA – DRUG RESEARCH*

Wydawnictwo: Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne; ISSN: 0001-6837

1. recenzja manuskryptu - maj 2014
2. recenzja manuskryptu - maj 2014

- *JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS*

Wydawnictwo: Elsevier; ISSN: 0731-7085

1. recenzja manuskryptu - listopad 2014
2. recenzja manuskryptu - listopad 2014
3. recenzja manuskryptu - luty 2015
4. recenzja manuskryptu - grudzień 2015
5. recenzja manuskryptu - luty 2016
6. recenzja manuskryptu - czerwiec 2016
7. recenzja manuskryptu - lipiec 2016
8. recenzja manuskryptu - listopad 2016
9. recenzja manuskryptu - grudzień 2016
10. recenzja manuskryptu - marzec 2017
11. recenzja manuskryptu - maj 2017
12. recenzja manuskryptu - lipiec 2017

10. STAŻE I SZKOLENIA

- **Staże zagraniczne**

1. Staż naukowy pod kierunkiem prof. K. Bächmanna, Technische Hochschule Darmstadt, Darmstadt, Niemcy, czerwiec – wrzesień 1996
2. Staż naukowy pod kierunkiem dr E. Dąbek-Złotorzyńskiej, Analysis and Methods Division, Environmental Technology Centre, Ottawa, Kanada, lipiec - październik 1997
3. Staż naukowy pod kierunkiem prof. H. Engelhardta, Universität des Saarlandes, Saarbrücken, Niemcy, wrzesień 1999 r.
4. Staż warsztatowy: „Capillary Electrophoresis and related Techniques”, Research Institute of Chromatography, Kortrijk, Belgia, październik 2003 r.
5. Staż projektowy ERA-NET PRIOMEDCHILD nr. 40-41800-98-022 (PAMPER) Tallin, Estonia, czerwiec 2013
6. Staż projektowy ERA-NET PRIOMEDCHILD nr. 40-41800-98-022 (PAMPER) Liverpool, Wielka Brytania, grudzień 2014

- **Szkolenia**

1. „Postęp w zakresie oznaczania leków w materiale biologicznym i w interpretacji wyników”, Akademia Medyczna Poznań, wrzesień 2000 r.
2. „Zastosowanie technik analizy termicznej w farmacji”, Politechnika Łódzka, czerwiec 2000 r.
3. „Zastosowanie dyfrakcji rentgenowska w farmacji”, Instytut Chemii Fizycznej, Warszawa, listopad 2000 r.
4. „Analiza termiczna w procesie produkcji leków”, Politechnika Łódzka, kwiecień 2001r.
5. „Zapewnienie Jakości w Laboratorium Kontroli (Jakości) Farmaceutycznej” – Moduł I: Przepisy, wymagania i organizacja laboratorium, Szkoła Dobrej Praktyki Wytwarzania Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych, Warszawa, marzec 2001 r.
6. „Zapewnienie Jakości w Laboratorium Kontroli (Jakości) Farmaceutycznej” – Moduł II: Walidacja Metod Analitycznych, Szkoła Dobrej Praktyki Wytwarzania Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych, Zakopane, czerwiec 2001 r.
7. „Zapewnienie Jakości w Laboratorium Kontroli (Jakości) Farmaceutycznej” – Moduł III: Obliczanie Niepewności Wyniku Pomiaru, Szkoła Dobrej Praktyki Wytwarzania Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych, Stare Jabłonki, wrzesień 2001r.

8. „Statystyka Farmaceutyczna”, Szkoła Dobrej Praktyki Wytwarzania Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych, Stare Jabłonki, czerwiec 2001 r.
9. III Szkoła Analizy Termicznej „SAT’02”, Zakopane, kwiecień 2002 r.
10. „Zapewnienie Jakości, Kontrola Jakości”, Szkoła Dobrej Praktyki Wytwarzania Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych, Kraków, styczeń 2003 r.
11. „Spektrometria NIR oraz UV/VIS w farmacji z uwzględnieniem aspektów prawnych i analitycznych”, Warszawa, czerwiec 2003 r.
12. „Patenty na Formy Izomeryczne i Polimorficzne Znanych Substancji Farmaceutycznych”, Szkoła Dobrej Praktyki Wytwarzania Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych, Warszawa, październik 2003 r.
13. „Nowe aspekty Ochrony Patentowej Wybranych Kategorii Związków Chemicznych w Bieżącej Praktyce Europejskiego Urzędu Patentowego”, Szkoła Dobrej Praktyki Wytwarzania Środków Farmaceutycznych i Materiałów Medycznych, Warszawa marzec 2005 r.
14. „Nowoczesne techniki analizy termicznej: DSC, TGA, TMA, DMA, FP”, Warszawa, czerwiec 2004 r.
15. „Obsługa techniczna analizatora rozkładu wielkości cząstek”, A.P. Instruments, Malvern Instruments Ltd, grudzień 2006 r.
16. „Metody dyfrakcji laserowej, dynamicznego rozpraszania światła, dopplerowskiej elektroforezy laserowej i automatycznej analizy obrazu, A.P. Instruments, Malvern Instruments Ltd, październik 2006
17. „Zaawansowane parametrów wykorzystywania metod dyfrakcji laserowej w pomiarach rozkładu wielkości cząstek , A.P. Instruments, Malvern Instruments Ltd, maj 2007 r.
18. „Obsługa programu Analyst”, Applied Biosystems, kwiecień 2007 r.
19. Seminarium LC/MS/MS, AB SCIEX, kwiecień 2011 r.
20. Seminarium Farmakopei Amerykańskiej USP User Forum, październik 2012 r.
21. „Ochrona własności przemysłowej”, Urząd Patentowy RP, październik 2013 r.
22. „Zarządzanie innowacją”, Urząd Patentowy RP, październik 2015 r.
23. „Czy istnieje algorytm poszukiwania rozwiązań innowacyjnych i rozwiązywania problemów wynalazczych? - budowa kompetencji innowacyjnych metodą TRIZ”, Urząd Patentowy RP, październik 2015 r.
24. „Od pomysłu do komercjalizacji - zbuduj swoją strategię ochrony. Wynalazki i wzory użytkowe”, Urząd Patentowy RP, październik 2016 r.

11. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA

Od 1999 roku jestem zatrudniona w Instytucie Farmaceutycznym, będącym instytutem badawczym w rozumieniu ustawy z 30 kwietnia 2010 r. (Dz.U. 2010 nr 96 poz. 618), czyli jednostką badawczo-rozwojową ukierunkowaną na działalność naukową, badawczą i wdrożeniową, jednakże z ograniczoną funkcją dydaktyczną. Ze względu na specyfikę miejsca zatrudnienia moja działalność dydaktyczna w Instytucie, z racji pełnienia funkcji Kierownika Pracowni Analityki Badawczej Zakładu Kontroli Jakości i Analityki Badawczej, Zastępcy Kierownika Zakładu Kontroli Jakości i Analityki Badawczej, a następnie Zastępcy Kierownika Zakładu Analityki Badawczej przejawia się głównie w szkoleniu nowych pracowników, stażystów i praktykantów, w zakresie metod termicznych, ekspertyzy polimorficznej, elektroforezy kapilarnej, dyfrakcji laserowej, analizy mikroskopowej, instrumentalnych metod potencjometrycznych oraz przygotowywania dokumentacji rejestracyjnych dla substancji aktywnych.

W zakresie realizowania działalności dydaktycznej w roku 2000 byłam opiekunem pracy magisterskiej pani Magdaleny Margasińskiej, zatytułowanej „*Oznaczanie katecholamin metodą elektroforezy kapilarnej z zastosowaniem detekcji UV*”, wykonywanej na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego pod promotorstwem prof. dr hab. Marka Trojanowicza.

Byłam również opiekunem praktyk studenckich i stażu wolontaryjnego studentów Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego:

- Kinga Czarnocka – wolontariat, lipiec 2013 r.
- Kinga Rogala – praktyki studenckie, marzec-kwiecień 2015r.
- Aleksander Byzdra – praktyki studenckie, marzec-kwiecień 2015 r.

W okresie październik - listopad 2016 r. przeprowadziłam cykl ćwiczeń dla studentów IV roku Wydziału Farmaceutycznego WUM kierunku Analityka Farmaceutyczna, „*Zastosowanie elektroforezy kapilarnej w analizie farmaceutycznej*”.

W maju 2016 r. i 2017 r. byłam członkiem Jury Sekcji Farmaceutycznej, 12th i 13th Warsaw International Medical Congress, (12-15.05.2016 i 11-14.05.2017) oraz wygłosiłam cykliczny wykład dla studentów IV roku Wydziału Farmaceutycznego WUM, kierunku Analityka Farmaceutyczna p.t.: „*Pomiar rozkładu wielkości i kształtu cząstek technikami dyfrakcji laserowej i analizy mikroskopowej*”(20.05.2016 r. oraz 23.05.2017).

Obecnie pełnię funkcję promotora pomocniczego pracy doktorskiej mgr inż. Marty Zezuli, zatytułowanej „Opracowanie metod do określania profilu zanieczyszczeń wybranych prostaglandyn”, realizowanej pod promotorstwem dr hab. Katarzyny Koziak, na Wydziale Farmaceutycznym Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

