



PODPIS ZAUFANY  
ŁUKASZ  
KOMSTA  
23.10.2024 13:58:48 [GMT+2]  
Dokument podpisany elektronicznie  
podpisem zaufanym



prof. dr hab. n. farm. Łukasz Komsta  
Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
Wydział Farmaceutyczny  
Katedra i Zakład Chemii Leków  
ul. Jaczewskiego 4, 20-090 Lublin, tel. 81 4487387, fax 81 4487381

Recenzja pracy doktorskiej mgr Lidii Gurby-Bryśkiewicz

*„Zastosowanie statystycznych metod planowania eksperymentów  
(DoE, Design of Experiments) w podejściu QbD  
(Quality by Design) do rozwoju technologii innowacyjnych  
substancji czynnych i produktów leczniczych”*

**P**RZEDŁOŻONA do recenzji praca doktorska została wykonana pod promotorstwem dr hab. WIOLETY MARUSZAK i broniona jest przed Radą Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Składa się z pięciu publikacji opublikowanych w *Int. J. Mol. Sci.* (IF = 5,6; MEiN = 140), *Biomedicines* (IF = 4,7; MEiN = 100), *RSC Adv.* (IF = 3,900; MEiN = 100), *React. Chem. Eng.* (IF = 3,9; MEiN = 100) oraz *Monatsh. Chem.* (IF = 1,8; MEiN: 40).

Pod względem bibliometrycznym pracę należy ocenić bardzo wysoko (łącznie jest to IF równy 19,9 oraz 480 punktów ministerialnych). Publikacje składające się na rozprawę doktorską opatrzone są 65-stronicowym obszernym komentarzem, zawierającym dodatkowo 85 pozycji literaturowych.

Praca stanowi wyraźnie wyodrębnioną część pracy zbiorowej o wiodącym i wystarczającym wkładzie Doktorantki popartym oświadczeniami. Osobiście nie jestem zwolennikiem deklarowania udziałów autorskich poniżej 5%, jednak nawet w przypadku zwiększenia minimalnych udziałów do tej wartości wraz z proporcjonalnym obniżeniem udziału Doktorantki można mówić o w pełni wystarczającym i wiodącym wkładzie autorskim.

Cykl doktorski zawiera jeden artykuł przeglądowy, co w połączeniu z obszerną częścią teoretyczną komentarza w pełni potwierdza wiedzę Autorki w uprawianej dziedzinie oraz samodzielność prowadzenia pracy naukowej.

Badawcza część pracy jest praktyczna i wdrożeniowa, zaś jej tematyka jest podyktowana aktualnymi problemami naukowymi przedsiębiorstwa farmaceutycznego. Jej wspólnym mianownikiem jest zastosowanie zaawansowanej optymalizacji eksperymentu w pracach nad nowymi substancjami aktywnymi farmakologicznie, na różnych etapach badań klinicznych.



Metodyka powzięta przez Doktorantkę jest we wszystkich czterech publikacjach doświadczalnych poprawna i nie budzi żadnych wątpliwości. Autorka właściwie identyfikuje czynniki wymagające optymalizacji, stosuje właściwe plany doświadczalne do przeszukania przestrzeni eksperymentalnej, a także właściwie interpretuje wyniki.

Dodatkowym potwierdzeniem słuszności obranej drogi (oprócz pozytywnego procesu recenzenckiego opublikowanych prac) jest wdrożenie zastosowanych metod w firmie farmaceutycznej. Efekty pracy badawczej mają tu realne zastosowanie, a ich efektem nie jest tylko ich publikacja i związane z tym wskaźniki bibliometryczne, ale realne usprawnienie wydajności procesów analitycznych i syntetycznych w przedsiębiorstwie.

Moje dwie wątpliwości wymagające szerszego omówienia na obronie dotyczą znacznego okrojenia planu przesiewowego w publikacji III oraz nie do końca jasno opisanej selekcji czynników eksperymentalnych w pracy I.

Ułamkowe plany przesiewowe są tak dobrane, aby dwu-, cztero-, czy też ośmiokrotna (ogólnie  $2^k$ -krotna) redukcja liczby eksperymentów zachowywała maksimum informacji. Jednakże zawsze okrojenie liczby eksperymentów prowadzi do braku możliwości stwierdzenia interakcji pomiędzy niektórymi badanymi czynnikami, a dodatkowo efekty główne są być maskowane poprzez interakcje.

Wobec zastosowania przez Autorkę w pracy III planu znacznie okrojonego, jakim jest plan  $2^{(6-3)}$  (zaznaczony w tabeli z planami kolorem czerwonym — co oznaczają kolory w tej tabeli?), pojawiają się pytania, czy plan ten był specjalnie konstruowany pod określone braki w dostarczonej informacji (jest to jak najbardziej możliwe), czy też zastosowano zwykły plan bez jakiegokolwiek modyfikacji. Jeżeli wybrano tę drugą wersję, to należałoby przedyskutować, czego nie można w takim planie stwierdzić, jak również które czynniki bądź interakcje mogły się nałożyć na siebie.

Ponadto należy zauważyć, że w niektórych przypadkach optymalizacja eksperymentów była przeprowadzana od razu z wybranymi arbitralnie kilkoma czynnikami bez etapu przesiewowego. Z czego

---

dokładnie wynikała ta różnica i dlaczego nie trzeba było stosować screeningu? Albo z drugiej strony — dlaczego w pozostałych przypadkach nie można go było pominąć?

W przypadku pracy I usuwane były z modelu „czynniki nieistotne oraz uwikłane” — jaka metodologia była dokładnie zastosowana do tej selekcji? Powszechnie wiadomo, że model o zbyt dużej kompleksowości może mieć wszystkie czynniki nieistotne statystycznie, a usunięcie z niego czegośkolwiek powoduje istotność wszystkich pozostałych. Jakie dokładnie warianty próbowano zanim zdecydowano się pozostawić model na jakiejś konkretnej kompleksowości?

Czy jest możliwe skonstruowanie planu PLACKETA-BURMANNA dla mniej niż 11 czynników (wbrew stwierdzeniu na stronie 24 komentarza)? Co dokładnie wizualizuje Rycina 10H — oznaczająca graficzne przedstawienie tego planu?

Czy można dobrać lepszy niż „procedura algorytmiczna” (str. 24) termin na określenie metody obliczeniowej, która nie oblicza analitycznie rozwiązania, a w pewien tylko sposób go poszukuje bez gwarancji znalezienia rozwiązania najlepszego, ale najczęściej z gwarancją znalezienia rozwiązania wystarczającego?



Wszystkie publikacje stanowiące rozprawę przeszły rygorystyczny proces edytorski w wysoko punktowanych czasopismach. Z pozycji rezydenta również nie widać w nich niczego, co wzbudzałoby wątpliwości, a moje powyższe rozważania i pytania nie wynikają z uchybień lub braków. Jest to jedynie zasygnalizowanie czegoś, co podczas dyskusji na obronie doktorskiej można doprecyzować.

Recenzowana rozprawa stanowi rozwiązanie praktycznych i aplikacyjnych problemów naukowych przy użyciu zaawansowanych metod projektowania eksperymentu, a do najważniejszych osiągnięć należy zaliczyć zoptymalizowanie metody UHPLC ilościowego oznaczania pełnego profilu dziewięciu zanieczyszczeń nowej substancji farmaceutycznej oraz optymalizację procesu wytwarzania substancji czynnych w reaktorach przepływowych.

Podsumowując, praca doktorska mgr Lidii Gurby-Bryśkiewicz spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789) oraz art. 179 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 30 sierpnia 2018 r. poz.1669). Wnioskuje zatem o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę aktualność tematyki badawczej oraz wyraźną i znaczną aplikacyjność zaproponowanych rozwiązań, z przyjemnością wnioskuję o wyróżnienie przedłożonej mi do recenzji pracy.

Lublin, 23 października 2024.