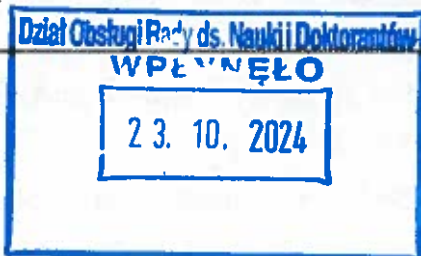




UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Zakład Analizy i Bioanalizy Leków
15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d
Tel: (85)7485735



Białystok, 21.10.2014

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr Lidii Gurby-Bryśkiewicz
pt. „Zastosowanie statystycznych metod planowania eksperymentów
(DoE, Design of Experiments) w podejściu QbD (Quality by Design) do rozwoju technologii
innowacyjnych substancji czynnych i produktów leczniczych”**

Rozprawa mgr Lidii Gurby-Bryśkiewicz na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne ma formę zbioru pięciu pełnotekstowych, spójnych tematycznie publikacji wieloautorskich. W dwóch pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, jednej drugim, dwóch trzecim. Prace te opublikowano w latach 2022-2023 w specjalistycznych, recenzowanych czasopismach o łącznym współczynniku wpływu IF 19,9, punktacji MEiN 480. Kopie prac Doktorantka zawarła w rozprawie. Pani Magister przedstawiła oświadczenia współautorów dotyczące ich udziału w badaniach zawartych w publikacjach. Z dokumentów wynika jednoznacznie, że mgr Lidia Gurby-Bryśkiewicz pełniła w ich przygotowaniu rolę dominującą. Doktorantka w przypadku prac eksperymentalnych opracowała koncepcje badań, opracowała i wygenerowała plany eksperymentów DoE, współprowadziła badania, dokonała walidacji metod, wykonała analizę statystyczną, interpretację i dyskusję wyników, przygotowała tekst manuskryptu oraz materiałów uzupełniających. Natomiast w przypadku pracy poglądowej Pani Magister opracowała koncepcję badań, przeprowadziła przegląd i analizę artykułów, przygotowała manuskrypty oraz materiały uzupełniające. Promotorem Doktorantki jest dr hab. Wioleta Maruszak – doświadczona specjalistka z zakresu analityki farmaceutycznej.

Część opisową rozprawy liczącą 71 stron rozpoczyna wykaz projektów naukowych, które Doktorantka wykorzystwała do sfinansowania badań stanowiących rozprawę doktorską. Cztery wymienione granty finansowane były przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju oraz Celon Pharma S.A. Następnie przedstawione są: wykaz publikacji stanowiących rozprawę



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Zakład Analizy i Bioanalizy Leków
15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d
Tel: (85)7485735

doktorską, spis treści (stanowiący rozdział pierwszy), wykaz stosowanych skrótów (rozdział 2), streszczenia w języku polskim i angielskim (odpowiednio rozdziały 3 i 4).

Rozdział piąty rozprawy stanowi „Wstęp teoretyczny”, w którym Doktorantka wskazuje celowość rozwoju podejścia „Quality by Design” w procesie wytwarzania leków. Poszukiwanie, projektowanie i produkcja innowacyjnych substancji i produktów leczniczych to skomplikowany proces, który musi być zgodny z wytycznymi takich instytucji jak EMA i FDA. Opracowywanie bezpiecznych i skutecznych leków jest długotrwałe i kosztowne, jednak w ostatnich latach wprowadzono istotne zmiany, takie jak nowoczesne systemy zarządzania jakością i ryzykiem. Narzędzia te pomagają producentom identyfikować, analizować i zapobiegać problemom, co przyczynia się do ciągłego doskonalenia procesów wytwarzania. Zauważono, że jakość powinna być wbudowana w produkt, a nie tylko oceniana na końcu procesu. Wprowadzono podejście Quality by Design (QbD), które zakłada systematyczne badania oparte na zrozumieniu produktu i ryzyka. Międzynarodowa Rada ds. Harmonizacji (ICH) wprowadziła wytyczne (Q8(R2), Q9(R1), Q10, Q11) promujące QbD w przemyśle farmaceutycznym. QbD to systematyczne podejście do rozwoju leków, które integruje zarządzanie ryzykiem jakości oraz kontrolę procesów. Kluczowym narzędziem w QbD jest planowanie doświadczeń (DoE), które pozwala na efektywne modelowanie i analizę danych, co przyczynia się do optymalizacji procesów i poprawy jakości produktów. Podejście QbD oraz DoE zmniejsza koszty optymalizacji i zwiększa bezpieczeństwo pacjentów, zapewniając lepszą jakość leków w krótszym czasie. Ostatnio QbD rozszerzono na rozwój metod analitycznych, co określono mianem Analytical Quality by Design (AQbD). Badania przedstawione w rozprawie doktorskiej wpisują się w ten nowoczesny trend badań i wytwarzania leków. Doktorantka przygotowała wstęp w sposób jasny i syntetyczny. Przygotowanie wstępu wskazuje na doskonałą umiejętność Doktorantki posługiwania się literaturą naukową i jej wykorzystania do tworzenia planów badawczych.

Rozdział szósty stanowi „Założenia i cel pracy”. Jako cel nadrzędny pracy wskazano ocenę skuteczności i użyteczności podejścia Quality by Design oraz zaawansowanych narzędzi statystycznych do planowania eksperymentów w procesie rozwoju innowacyjnych substancji czynnych i produktów leczniczych. Oceniania rozprawa doktorska obejmowała trzy główne obszary: (1) opracowanie metod analitycznych do monitorowania jakości procesów i



UNIwersytet Medyczny w Białymstoku
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Zakład Analizy i Bioanalizy Leków
15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d
Tel: (85)7485735

produktów na różnych etapach ich wytwarzania (Publikacja P1), (2) krytyczną analizę literatury związanej z optymalizacją składu i postaci produktów leczniczych (Publikacja P2), oraz (3) opracowanie i optymalizację metod syntezy API na różnych etapach rozwoju technologii (Publikacje P3, P4, P5). Zadania wskazane przez Panią Magister w sposób jasny określają kierunki badawcze. Zaproponowane badania uważam za bardzo ważne ze względu na podjęcie tematyki istotnej dla nauk farmaceutycznych oraz charakter aplikacyjny.

W rozdziale siódmym zostały omówione publikacje w kontekście tematyki pracy doktorskiej. Pani Magister wykazała zastosowanie podejścia AQbD oraz narzędzi statystycznych DoE w różnych etapach rozwoju innowacyjnych substancji farmaceutycznych. Jednym z kluczowych Jej osiągnięć było opracowanie metody UHPLC do ilościowego oznaczania dziewięciu zanieczyszczeń w substancji CPL409116, będącej inhibitorem JAK/ROCK. W procesie tym wykorzystano podejście AQbD i DoE, obejmujące badania przesiewowe, optymalizację i walidację. Przetestowano szeroki zakres krytycznych parametrów metody (CMP), takich jak rodzaj fazy stacjonarnej (8 różnych kolumn), pH wodnej fazy ruchomej (2,6, 3,2, 4,0, 6,8), oraz początkowa (20-25%) i końcowa (85-90%) zawartość organicznej fazy ruchomej (ACN). Krytycznymi atrybutami metody (CMA) były rozdzielczość między pikami ($\geq 2,0$) oraz współczynnik symetrii pików analitów (0,8 – 1,8). Przeprowadzono badania przesiewowe, oceniając wpływ różnych poziomów CMP na CMA w oparciu o pełny plan czynnikowy. Ostatecznie metoda została zoptymalizowana, a jej krytyczne parametry obejmowały kolumnę Zorbax Eclipse Plus C18, wodną fazę ruchomą o pH 2,6 oraz gradient zawartości ACN. Zastosowano również symulację Monte-Carlo do określenia prawdopodobieństwa spełnienia specyfikacji przez parametry metody. Metoda spełniła wymogi dotyczące liniowości, precyzji i odporności, a limity wykrywalności (LOD) i oznaczalności (LOQ) wyniosły odpowiednio 0,02% i 0,05%.

Skuteczność podejścia DoE oraz QbD została również wykazana w optymalizacji składu i postaci produktów leczniczych, szczególnie w rozwoju nanocząstek lipidowych (LNP) do dostarczania różnych rodzajów RNA. W ramach pracy przeglądowej omówiono badania opublikowane w ciągu ostatniej dekady, koncentrując się na najnowszych trendach i wymaganiach regulacyjnych w tym obszarze. Opisano koncepcję QbD, która pozwala na bardziej kontrolowane i przewidywalne procesy produkcji.



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Zakład Analizy i Bioanalizy Leków
15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d
Tel: (85)7485735

Kolejnym istotnym obszarem, gdzie wykazano korzyści z zastosowania DoE, była optymalizacja syntezy substancji czynnych (API). Na przykładzie CPL302415, inhibitora PI3K δ , zbadano i zoptymalizowano dwa kluczowe etapy procesu syntezy w reaktorach przepływowych: utlenianie katalizowane palladem oraz redukcję grupy estrowej. Zastosowanie DoE pozwoliło na identyfikację najważniejszych czynników wpływających na efektywność procesu i ustalenie operacyjnych zakresów warunków, które zapewniły maksymalną wydajność produktów. W przypadku etapu utleniania katalitycznego zoptymalizowane warunki pozwoliły uzyskać wydajność produktu na poziomie 84%, natomiast w etapie redukcji katalitycznej – ponad 98%. Zastosowanie metody redukcji z użyciem wodorku litu i glinu (LAH) przyniosło 83% wydajności.

Podobnie skutecznie wykorzystano podejście DoE w optymalizacji parametrów syntezy CPL304110, inhibitora pan-FGFR, również w reaktorze przepływowym. Przy użyciu centralnego planu kompozycyjnego (CCD) przeprowadzono kilkanaście eksperymentów, które pozwoliły na znaczne skrócenie czasu reakcji do 2 minut w temperaturze 20°C, przy jednoczesnym utrzymaniu wysokiej wydajności produktu wynoszącej 84%.

Zastosowanie narzędzi AqBd i DoE w badaniach i rozwoju farmaceutycznym pozwoliło nie tylko zoptymalizować procesy, ale także zwiększyć ich wydajność i kontrolować jakość wytwarzanych substancji oraz produktów leczniczych, co podkreśla ich znaczenie w innowacyjnych rozwiązaniach farmaceutycznych.

Rozdział osmy stanowi podsumowanie i wnioski. Przedstawione publikacje potwierdzają osiągnięcie celów pracy doktorskiej, ukazując efektywność podejść QbD, AqBd i DoE w rozwoju innowacyjnych substancji farmaceutycznych i produktów leczniczych. Przykłady zastosowania tych metod wykazały, że pozwalają one na lepsze zrozumienie produktu i procesu, co umożliwi opracowanie bardziej wydajnych i zoptymalizowanych procesów produkcji. Wyniki badań Doktorantki potwierdzają, że narzędzia DoE dostarczają pewnych i opartych na obliczeniach danych, umożliwiając lepsze zrozumienie zależności między parametrami procesu a jakością produktu. Narzędzia statystyczne DoE pozwalają na elastyczne dobieranie planów eksperymentalnych, dostosowanych do celów i ograniczeń czasowo-finansowych, co wspiera rozwój innowacyjnych procesów w przemyśle farmaceutycznym. Dalszy rozwój tych narzędzi, w połączeniu z nowoczesnymi technologiami



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Zakład Analizy i Bioanalizy Leków
15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d
Tel: (85)7485735

jak uczenie maszynowe i sztuczna inteligencja, otwiera możliwości jeszcze bardziej zaawansowanej optymalizacji procesów w tej branży. Rozdział ten w sposób opisowy przedstawia wnioski z realizacji badań zawartych w rozprawie. W mojej opinii przedstawienie wniosków w klasyczny punktowy sposób ułatwiłoby identyfikację osiągnięć Doktorantki. Uwaga ta ma charakter edytorski, nie wpływa na moją pozytywną ocenę rozprawy doktorskiej.

Kolejny rozdział rozprawy to Bibliografia. Wykaz piśmiennictwa cytowanego w rozprawie liczy 85 pozycji, w tym 55 prac z ostatnich 10 lat. Literatura została prawidłowo dobrana, odzwierciedla aktualny stan wiedzy w zakresie realizowanej tematyki badawczej. Cytowanie najnowszych prac świadczy o dobrej znajomości Doktorantki materiału z zakresu przedmiotu rozprawy doktorskiej.

Rozdział dziesiąty to kopie prac stanowiących rozprawę. Kolejne rozdziały to opis aktywności naukowej Doktorantki, analiza bibliometryczna przygotowana przez Bibliotekę WUM oraz oświadczenia współautorów publikacji.

Rozprawa doktorska jest efektem bardzo intensywnej pracy badawczej mgr Lidii Gurby-Bryśkiewicz. Jej dotychczasowy dorobek naukowy obejmuje współautorstwo trzynastu publikacji o sumarycznym współczynniku wpływu IF 56,575 i punktacji MEiN 1255. Indeks Hirscha jej prac wynosi 4 (wg Bazy Web of Science). Ponadto Doktorantka jest współautorką czterech zagranicznych i siedemnastu krajowych doniesień zjazdowych. Uważam, że mgr Lidia Gurba-Bryśkiewicz jest doświadczonym, młodym naukowcem o znaczącym dorobku naukowym.

Ze względu na przygotowanie rozprawy doktorskiej w formie zbioru recenzowanych publikacji nie mam uwag krytycznych do tych prac. Opublikowanie prac z pewnością wymagało odniesienia się do szeregu uwag recenzentów powołanych przez redakcje czasopism. Z punktu widzenia recenzenta interesujące są planowane kierunki kontynuacji przedstawionych w rozprawie badań.

Rozprawę doktorską mgr Lidii Gurby-Bryśkiewicz oceniam jako bardzo dobrą. Doktorantka zrealizowała założone cele badawcze. Wykorzystała szereg nowoczesnych metod instrumentalnych (UHPLC, NMR) i chemometrycznych do realizacji zaplanowanych badań. Strona edytorska pracy nie budzi wątpliwości. Rozprawa jest napisana starannie, poprawnym językiem.



UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej
Zakład Analizy i Bioanalizy Leków
15-222 Białystok, ul. Adama Mickiewicza 2d
Tel: (85)7485735

Rozprawa doktorska mgr Lidii Gurby-Bryśkiewicz pt. „Zastosowanie statystycznych metod planowania eksperymentów (DoE, Design of Experiments) w podejściu QbD (Quality by Design) do rozwoju technologii innowacyjnych substancji czynnych i produktów leczniczych” spełnia warunki określone art. 178 ust. 1 pkt 1, w zw. z art. 186 ust. 1 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2023 r., poz. 742 ze zm.). Mam zaszczyt przedstawić Członkom Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie mgr Lidii Gurby-Bryśkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wysoką aplikacyjną wartość badań przedstawionych w dysertacji przedstawiam wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej mgr Lidii Gurby-Bryśkiewicz pt. „Zastosowanie statystycznych metod planowania eksperymentów (DoE, Design of Experiments) w podejściu QbD (Quality by Design) do rozwoju technologii innowacyjnych substancji czynnych i produktów leczniczych”

prof. dr hab. Wojciech Miłtyk



Signed by /
Podpisano przez:

Wojciech Miłtyk

Date / Data:
2024-10-22 13:50