



BÍRÁLAT

Rácz Norbert „Optimalizáló szoftver szerepe robusztus folyadékkromatográfiás módszerek fejlesztésében”

című értekezéséhez

Mivel volt szerencsém a Jelölt dolgozatát előzetes bírálóként is végigolvasni és a formai követelményeket teljesítéséről meggyőződni, ez utóbbiakat itt az elején frissítve röviden újra összefoglalom, a bíráló többi részében leginkább arra fókuszálok, hogy az általam javasolt változtatásokat mennyire sikerült beépítenie a Jelöltnek a dolgozat végleges verziójába.

Rácz Norbert doktori értekezését a mellékletekkel együtt 103 számozott oldalon, magyar nyelven nyújtotta be. A bemutatott eredményekhez vezető munka a Pannon Egyetem Kémiai és Környezettudományi Doktori iskolájához tartozóan az Egis Gyógyszergyárban, Dr. Kormány Róbert és Dr. Horváth Krisztián irányításával zajlott.

A kutatási téma, a kromatográfiás módszerek optimalizálása igen nagy gyakorlati jelentőséggel bír, napjainkban ugyancsak időszzerű. Már csak az analízis idő csökkentése, mind az ezzel járó költségmegtakarítások miatt is. A jelölt dolgozatában ezen belül is HPLC-s módszerfejlesztések szoftveres támogatását, annak hatékonyabbá tételét járja körbe.

Előljáróban elmondható, hogy a javított dolgozat is jól tagolt, érhető nyelvezetű, elütéseket, nyelvtani hibákat, csak elvétve tartalmaz. Az ábrák táblázatok látványosak, jól áttekinthetők, megfelelően segítik az írott szöveg megértését. Szerkesztése eleget tesz a egy PhD értekezéssel szemben állított formai követelményeknek. Az ábráknál megjegyezném, hogy örömmel nyugtáztam, hogy a jelölt az előbírálóban kifogásolt 6. ábrán a nyelvet magyarra cserélte. Ezt ugyancsak örömmel láttam volna a az irodalmi bevezető 1-4 ábráin is. Csak ismételni tudom, tisztában vagyok vele, hogy iparági szakmai szentderd az angol nyelv használata, de mivel a dolgozat magyar nyelvű, ennek a néhány szónak a lefordítása és az ábra elkészítése szerintem megérte volna a fáradságot

Az elméleti részt a kötelező bevezető elemek, betélapok, a tartalomjegyzék és a rövidítések, jelölések, mértékegységek jegyzéke előzi meg. Két idegen nyelvű összefoglalót is tartalmaz a dolgozat. A francia összefoglalót saját francia tudásom alapján merész lenne véleményeznem, de a megkérdezett kollégák szerint szakszerűen van megfogalmazva. Az angolnyelvű mondatokban – ez vonatkozik a téziszfüzetre is - apró nyelvhelyességi hibákat (szóhasználat, mondat szerkezet, többszám egyeztetés) találhatunk, de a megértést, a szakmai tartalmat ezek nem befolyásolják.

Az bevezetőben világos, letisztult, az előző verzióhoz képest remekül javított célkitűzést találunk. Ezután meglehetősen alapos elméleti áttekintést kapunk: kiindulva a folyadékkromatográfiás technikák alapjaitól, a kromatográfiás tölteteken keresztül, a kromatográfiás paraméterek elválasztásra gyakorolt hatásáig. Betekintést kapunk a

napjainkban, már a módszerfejlesztés elejétől egyre inkább előtérbe kerülő a Quality by Design elv alapjaiba, illetve a validálásra esik néhány szó, külön kitérve a robusztusság kérdésére, szépen az olvasó elé tárva ezáltal a dolgozat megértéséhez szükséges háttérhatterismereteket. Az 1.6 fejezet foglalkozik a kísérlettervezéssel. Az általam kifogásolt részek itt is át lettek dolgozva. Fő kifogásom miszerint a kísérlettervezés egyik mozgatóereje az volt a kezdetektől, hogy bizonyos jól átgondolt matematikai, statisztikai elvek mentén csökkentjük a kísérletek számát, míg a rendszerből kinyerhető információ mennyisége, és minősége a tervezésnek köszönhetően szignifikánsan nem csökken. A teljes faktoriális tervezés ebből a szempontból az egyik legpazarlóbb tervezés, hisz ez nem más, mint az hogy a faktorok összes lehetséges szintkombinációját realizáljuk. A teljes faktoriális kísérletben a kísérleti beállítások száma jelentősen meghaladja a faktorok által okozott változások meghatározásához szükséges együttthatók számát. Megfelelő magyarázatot kaptam, hogy miért nem részfaktor-tervet alkalmaztak, és ezzel maximálisan egyet is értek. Elhangzik, hogy más kísérlettervek is vannak (pl csillagpontos kísérlettervezés), melyek ugyanúgy lehetővé teszik az egyes faktorok hatásainak külön-külön való modellezését, a magasabb hatványú függések és a kereszthatások vizsgálatát is, de ezek a dolgozatban nem lettek bemutatva. A megfogalmazás adja is az első a Jelölt vitakészségét vizsgáló kérdésem

- *Végezett más típusú kísérleti tervekkel is vizsgálatokat, csak azok nem kerültek bemutatásra, vagy eleve elvetette a többi kísérlettervezési módszert? Ha ez utóbbi igaz, miből gondolta, hogy ezek a tervek annyival kevesebb információt szolgáltatnának, hogy nem éri meg csökkenteni a futtatások számát?*

A kiterjedt cikkállomány – mely 1965-től 2019-ig öleli fel a kromatográfiás irodalom egy jó nagy szeletét - feldolgozása nem kis munkát igényelhetett, de jól, lényegre törően sikerül a legfontosabb pontokat bemutatni: 159 számozott hivatkozást találunk a dolgozatban, mely mind számában, mind mélységében, mind naprakészségében megfelel egy doktori dolgozattal szembeni elvárásoknak.

A módszerek bemutatása némileg formabontó módon nem külön fejezetben, hanem az eredményekkel együtt kerül tárgyalásra. Ez számomra nem volt zavaró, mert a módszerleírások jól illeszkednek az eredmények bemutatásába, illetve az eredmények értelmezése is könnyebb így. A dolgozat olvasás közben végig jól látható a jelölt kromatográfiás jártassága.

A kísérleti rész első pontjaiban az állófázisok helyettesíthetőségét vizsgálja a Jelölt, kifejezetten a hatóságoknak való megfelelés szemszögéből. A 2.1.1 fejezet átnevezése indokolt volt, az új „Trial and Error” optimalálásra való hivatkozás – még ha ugyanazt takarja is – elegánsabb. Ezután a 2.3 fejezetig nagyon szépen vezet végig a dolgozat az Amlodipin G, H és B szennyezők elválasztásának bemutatásán. Gyakorló analitikusi szemmel nézve is nagyon tesz az annak a bemutatása, hogy az első munkapont miért vezethet egy kevésbé robusztus módszerhez holott a felbontási kritériumok teljesülnek. Az optimalálás többi részének, az „összeolvasztott kockák” módszerének bemutatása szemléletes.

A 2.3.1 fejezetben levont következtetések értékes kiterjesztése lehet az új variancia analízis rész. Szívesen láttam volna az alkalmazott szoftver megnevezését, illetve az ANOVA

eredmény táblákat a mellékletben. A következő kérdésem ide kapcsolódik:

- *Az ANOVA elvégzése előtt voltak-e az adatokra vonatkozó előfeltétel vizsgálatok, és ha igen milyenek? Ha nem, miért gondolják, hogy ezek az ANOVA eredmények valós képet mutatnak?*

A 2.4 fejezet a modellezés kiterjesztésével foglalkozik alternatív folyadékkromatográfiás mechanizmusok optimalizálására. A fejezet erős része a tézispontokban is megfogalmazott eredmény, miszerint a Jelölt módszere porózus grafitált szén állófázis esetén is alkalmas a retenció kielégítő becslésére.

Miután kielégítő választ kaptam az előbírálati folyamatban arra, hogy a számomra elsőnek kakkutojásként ható 2.4.2 „Hallucinogén gombák narkotikus hatóanyagainak vizsgálata hidrofíl kölcsönhatási kromatográfiával” fejezet miért képviseli szerves részét dolgozatnak, itt már csak megjegyzem, hogy bemutatott munka mindenképp érdekes, és értékes még akkor is, ha épp a HILIC fázisokon történő modellezés korlátaira világít rá.

A bemutatott anyagból 6 jó nevű folyóiratokban megjelent közlemény, valamint két könyvfejezet született, emellett konferencia előadások és poszterek. A 6 cikk – melyből 5 esetben a jelölt első szerző - egyesített impakt faktora 13,948. A Pannon Egyetem Kémia és Környezettudományi Doktori Iskolája a publikációkkal kapcsolatban az alábbi minimum feltételeket köti ki:

- három referált nemzetközi folyóiratban megjelent vagy közlésre elfogadott közlemény, amelyek mindegyike 1-nél nagyobb impakt faktoralal rendelkezik, a szerzők sorrendjére való tekintet nélkül; vagy legalább két, a szakterületen elismert és mértékadó referált angol nyelvű, impakt faktoralal rendelkező folyóiratban megjelent vagy közlésre elfogadott cikk, amelyek közül legalább az egyikben a Jelölt első szerző;
- legalább egy nemzetközi tudományos konferencián előadás és/vagy poszter bemutatása

A rendelkezésre álló adatok alapján megállapítom, hogy a Jelölt publikációs teljesítménye messzemenően eleget tesz a Doktori Iskola támasztotta követelményeknek.

Megállapítom továbbá, hogy az értekezéshez kapcsolódó korábbi formai szóhasználati hibákra vonatkozó megjegyzéseim javítva lettek, az előbírálatban feltett kérdésekre megfelelő válaszokat kaptam.

Összegzőként megállapítom, hogy Rácz Norbert széleskörű jártasságról tett tanúbizonyságot a folyadékkromatográfia gyakorlati alkalmazásából. Ezen túl a kihívást jelentő módszerfejlesztések, azok szoftveres támogatása, a szoftveres támogatás fejlesztése terén is kiváló munkát végzett. A kiválasztott megközelítés, a kísérleti módszerek alkalmasak voltak a kitűzött célok elérésére. A bemutatott eredményekből levont következtetéseket helytállónak tartom. Eredményeit, melyet 4 tézis pontban foglalt össze új tudományos eredményeknek ismerem el, melyek nemzetközileg is rangos folyóiratban jelentek meg. A bemutatott munka

minősége, a Jelölt publikációs tevékenysége és a munka mennyisége egyaránt teljesítik a Pannon Egyetem Kémia és Környezettudományi Doktori Iskolája által támasztott szakmai és formai követelményeit. A fentiek alapján javaslom a Jelölt doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását, és sikeres védelem esetén a PhD fokozat odaítélését.

Debrecen, 2022. 12. 09.


Dr. Elek János