



Zakład Chemii Leków

dr hab. Tomasz Pawiński

tomasz.pawinski@wum.edu.pl

Warszawa, 29.03.2021 r.

Recenzja

osiągnięcia naukowego zatytułowanego „ Metody analizy populacyjnej w ocenie farmakokinetyki leków i ich metabolitów ” oraz ocena dorobku naukowego, działalności dydaktycznej i organizacyjnej dr n. farm. Doroty Danielak, adiunkta w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.

W związku z powołaniem mnie na recenzenta przez Radę Doskonałości Naukowej, na podstawie art. 221 ust. 4 ustawy z dnia 20 lipca 2019 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85 i art.240 ust. 2 wskazanej ustawy) oraz Radę Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, na podstawie art. 221 ust. 5 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2020 r. poz. 85), a także art. 33a ust. 3 pkt. 2 Statutu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu przedstawiam recenzję osiągnięcia naukowego oraz ocenę całokształtu dorobku naukowego jak również osiągnięć dydaktyczno-organizacyjnych dr n. farm. Doroty Danielak ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

Dane biograficzne

Pani dr Dorota Danielak tytuł magistra farmacji uzyskała w 2009 r. na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu na podstawie pracy pt. „Dostępność biologiczna gliklazu z minitabletek wolno i szybko uwalniających lek”. Ponadto w roku 2010 otrzymała dyplom inżyniera uzyskany na kierunku Biotechnologia na Wydziale Rolnictwa i Bioinżynierii Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu. Stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskała na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu

Medycznego w Poznaniu w roku 2014 na podstawie rozprawy doktorskiej pt. „Farmakokinetyka kliniczna kłopidogrelu i jego metabolitów z uwzględnieniem polimorfizmu genetycznego CYP2C19 i glikoproteiny P” wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. Franciszka Głównki, za którą to pracę otrzymała wyróżnienie decyzją Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Dr Dorota Danielak od 2009 roku tj. od momentu ukończenia studiów jest zatrudniona w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki UM w Poznaniu początkowo na etacie asystenta a następnie od 2015 r. do chwili obecnej na etacie adiunkta. W 2016 r. uzyskała specjalizację z zakresu farmacji klinicznej.

Ocena formalna i merytoryczna cyklu publikacji składających się na osiągnięcie naukowe pt. „ Metody analizy populacyjnej w ocenie farmakokinetyki leków i ich metabolitów” stanowiących podstawę habilitacji

Osiągnięcie naukowe Pani dr Doroty Danielak stanowi cykl 5 monotematycznych oryginalnych prac opublikowanych w latach 2017-2020. Dotyczyły one jakże ważnego zagadnienia jakim jest nieliniowe modelowanie efektów mieszanych w farmakokinetyce populacyjnej. Przy pomocy tej metody możliwe jest określenie z akceptowalną dokładnością wartości ogólnoustrojowej zawartości leku w organizmie oraz opisanie procesu dyspozycji leku z uwzględnieniem zmienności wewnątrzosobniczej i resztkowej przebiegu farmakokinetyki. Konsekwencją przyjętych założeń prowadzonej pracy badawczej stało się opracowanie strategii ograniczonej liczby próbek w celu określenia ekspozycji na etopozyd i treosulfan stosowanych w farmakoterapii poprzedzającej przeszczepienie komórek krwiotwórczych (allo-HSCT). Kolejno Habilitantka opracowała złożone modele populacyjne dla kłopidogrelu i treosulfanu oraz ich metabolitów, które umożliwiły przedstawienie dyspozycji ww. leków. Wszystkie prace składające się na osiągnięcie naukowe dr Danielak zostały opublikowane w anglojęzycznych czasopismach z listy filadelfijskiej. Ich sumaryczny *impact factor* (IF) według listy Journal Citation Reports (JCR) wyniósł 13,831 punktacja wg. list MNiSW 195, a liczba cytowań 26 (poz. H3 uzyskała 3 cytowania więcej od momentu wszczęcia). Co prawda liczba cytowań prac nie jest zbyt wysoka, ale bardzo specyficzna, wąska tematyka oraz krótki czas od momentu pojawienia się prac w dostępnym piśmiennictwie może tłumaczyć ten fakt. We wszystkich pracach składających się na osiągnięcie naukowe dr Danielak jest pierwszym autorem oraz autorem korespondencyjnym, co nie pozostawia żadnych wątpliwości w odniesieniu do Jej kluczowej roli w przeprowadzonych badaniach i opublikowaniu ich wyników. Na uwagę zasługuje fakt, że

osiągnięcie naukowe Habilitantki stanowi niewątpliwie kontynuację Jej długoletnich zainteresowań badawczych dotyczących farmakokinetyki populacyjnej i zagadnień związanych z farmakokinetyką tej grupy leków wyrażoną we wcześniejszych pracach poświęconych ww. tematyce. Jej dominujący udział w publikacjach dotyczył kluczowej roli w opracowaniu metodologii badań, opracowaniu i walidacji modelu populacyjnego, wykonaniu i analizie obliczeń i przygotowaniu manuskryptów do publikacji.

Głównym celem badań przedstawionych w pracach zgłoszonych do postępowania habilitacyjnego było zastosowanie strategii ograniczonej liczby próbek w celu obliczenia pola powierzchni pod krzywą stężenia do czasu (AUC) dla etopozydu i treosulfanu z porównywalną dokładnością do metod bayesowskich opartych na kryterium D- optymalności (prace H1, H2), oraz skonstruowanie złożonych modeli populacyjnych dla kłopidogrelu i treosulfanu umożliwiających opisanie ich farmakokinetyki z uwzględnieniem istotnych kowariantów wpływających na ekspozycję na aktywne metabolity (prace H3-H5). Opracowany w pracy H1 model strukturalny dla etopozydu opisywał dane w oparciu o model dwukompartmenny, z założeniem eliminacji przebiegającej zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu. Najlepiej dopasowany model walidowano. Do walidacji zastosowano metodę wielokrotnego losowania ze zwracaniem tzw. bootstrap (podobnej metodycznie metody do jackknifing'u). Trzy modele o najwyższym współczynniku determinacji zostały poddane walidacji w celu określenia ich wartości prognostycznej w odniesieniu do obliczanej wartości AUC. Ciekawy fragment prowadzonych badań udokumentowanych w pracy stanowiła analiza trzech strategii z uwzględnieniem pomiarów w różnych punktach czasowych od momentu rozpoczęcia wlewu. Uzyskane wyniki przez Habilitantkę wskazują na wysoki współczynnik determinacji dla wszystkich strategii, z najmniejszą wartością błędów w przypadku 6, 12 i 28 godziny. Niewątpliwym osiągnięciem stało się w tej pracy przedstawienie strategii LSS dla etopozydu podawanego w wysokiej dawce we wlewie dożylnym w grupie pediatrycznej przed allo-HSCT. W kolejnej pracy H2 opisującej zastosowanie strategii LSS w przypadku leczenia treosulfanem opracowano i zwalidowano model populacyjny a następnie dokonano wyboru najlepszego modelu bazując na metodach bayesowskich przy użyciu metody obliczeniowej najmniejszych kwadratów. Farmakokinetykę najlepiej określił model dwukompartmenny z założeniem liniowej eliminacji i proporcjonalnym modelem błędów resztkowych. W tejże pracy dokonano jednak nieco odmiennego niż poprzednio określenia wartości AUC z zastosowaniem symulacji opartych na opracowanym modelu farmakokinetycznym. W ten sposób prognozowana

wartość AUC była dokładniejsza dla strategii uwzględniających 3 pomiary stężeń. Moim zdaniem przeprowadzona metodyka i analiza umożliwiająca wybór optymalnych algorytmów nie budzi jakichkolwiek zastrzeżeń i stanowi cenne uzupełnienie dotychczasowych badań w tej dziedzinie. W drugiej części Swojego osiągnięcia naukowego H3, Habilitantka przedstawiła wyniki badań dotyczące klopidoogrelu oraz jego aktywnego metabolitu w aspekcie opracowanego modelu populacyjnego. W trakcie tworzenia modelu przeanalizowano, czy kinetyka przemiany klopidoogrelu do formy tiolowej jest lepiej opisywana przez model liniowy, czy raczej przebiega nieliniowo. Zbadano również wpływ szeregu parametrów demograficznych włącznie z polimorfizmem genetycznym na wartość parametru FM opisującego ułamek leku przekształconego do metabolitu. Okazało się, że zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami, jedyną istotną zmienną obniżającą wartość parametru FM była obecność allelu *CYP2C19*2*. W pracy H4, która dotyczyła badań m. in. monoepoksytransformerów treosulfanu (EBDM), substancji odpowiedzialnej za jego toksyczne działanie, badania były prowadzone w grupie pediatrycznej. Obliczeń dokonano przy zastosowaniu programu NONMEM z wykorzystaniem metody FOCE-1. Farmakokinetykę najlepiej w tym przypadku opisywał model strukturalny składający się z kompartmentu centralnego i tkankowego. Na podstawie opracowanego modelu podjęto próbę oszacowania ekspozycji na treosulfan i EBDM. Wyniki badania wskazały, że monitorowanie stężenia jedynie treosulfanu może być niewystarczające do przewidywania jego transformerów. Ostatnia praca H5 stanowi istotny wkład do badań dotyczących dyspozycji treosulfanu i jego transformeru w grupie szczurów Wistar z uwzględnieniem przechodzenia substancji przez barierę krew-mózg. Zmiany stężeń treosulfanu i EBDM w osoczu oraz EBDM w mózgu najlepiej opisywał model jednokompartментowy. W ostatecznym modelu nie została uwzględniona eliminacja EBDM z mózgu. Tłumaczenie, że w metabolizmie epoksydów uczestniczą układy enzymatyczne i mogą one mieć większy wpływ na eliminację transformeru może mieć sens z punktu widzenia zróżnicowania stopnia aktywności S-transferazy glutationowej i hydrolazy epoksydowej. Wymaga to jednak dalszych badań w tym zakresie. Według wiedzy dr Danielak badanie opisane w pracy H5 jest pierwszym opisującym proces przenikania treosulfanu i EBDM przez barierę krew-mózg przy pomocy metody nieliniowego modelowania efektów mieszanych.

W tym miejscu pragnę się zgodzić ze stwierdzeniem Pani dr Doroty Danielak, że tematyka prowadzonych przez Nią badań podkreśla użyteczny charakter metod populacyjnych, pozwalający na przewidywanie konkretnych parametrów farmakokinetycznych i ich

wykorzystanie w praktyce klinicznej do terapeutycznego monitorowania stężeniem leku. Powiązanie bowiem parametrów farmakokinetycznych z efektywnością leczenia stanowi bardzo ważny aspekt prowadzenia farmakoterapii lekami o wąskich przedziałach terapeutycznych stężeń pod kontrolą tegoż stężenia w płynach ustrojowych. Zaś opisowy charakter tych metod umożliwia dokładniejsze poznanie mechanizmów działania leków oraz zrozumienie przyczyn niepowodzeń podczas prowadzenia nimi terapii. Przeprowadzone przez Habilitantkę badania zarówno w zakresie opracowanych modeli LSS jak również modeli populacyjnych nie budzą moim zdaniem jakichkolwiek zastrzeżeń metodologicznych, tym bardziej, że w większej części zostały opublikowane w prestiżowych czasopismach naukowych, w których akceptacja została poprzedzona szczegółowymi recenzjami.

Ocena działalności i dorobku naukowego

Całkowity dorobek publikacyjny dr n. farm. Doroty Danielak to 20 prac, w tym 13 opublikowanych w dobrych czasopismach o zasięgu międzynarodowym posiadających stosunkowo wysoki współczynnik oddziaływania. Sumaryczny IF publikacji wyniósł 40,259, liczba punktów MNiSW 952, liczba cytowań bez autocytowań 188, Indeks Hirscha 9. Wymienione parametry potwierdzają według mnie dobry dorobek naukowy i świadczą o wysokiej aktywności publikacyjnej Habilitantki. Wyniki prowadzonych przez Nią badań były prezentowane na konferencjach międzynarodowych i krajowych w formie komunikatów i plakatów i zostały opublikowane w postaci 12 streszczeń w materiałach konferencyjnych.

Niezwykle istotny jest fakt, że po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych przez dr Dorotę Danielak odnotowano znaczące zwiększenie aktywności i efektywności naukowo-badawczej. O ile przed uzyskaniem stopnia doktora dr Danielak była współautorem 7 oryginalnych prac, to po uzyskaniu stopnia doktora opublikowała 13 prac w tym 5 składających się na prace wchodzące w skład osiągnięcia naukowego. Świadczy to o dwukrotnym powiększeniu dorobku naukowego w ciągu 5 lat.

Habilitantka uczestniczyła również w realizacji 5 projektów badawczych, których finansowanie zostało przyznane przez Uniwersytet Medyczny w Poznaniu w latach 2013-2018 w ramach grantów uczelnianych dla młodych naukowców. Celem projektów była kontynuacja badań dotyczących farmakokinetyki, populacyjnych modeli farmakokinetycznych i analizy polimorfizmów. Podczas wykonywania swojej pracy badawczej współpracowała z sektorem gospodarczym na terenie kraju m. in. firmami Physiolution Polska Sp. z o.o., Biofarm i Celon Pharma S.A. Dowodem rozpoznawalności dr

Danielak w środowisku naukowym było powierzenie Jej na przestrzeni ostatnich lat recenzji 40 manuskryptów złożonych do tak prestiżowych czasopism jak *Molecules*, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, *Journal of Chromatography B*, *Clinical Pharmacokinetics*. Od 2020 r. jest również członkiem Journal Topic Board czasopisma *Molecules*. Była wielokrotnie nagradzana Nagrodą Zespołową Naukową przez J.M. Rektora UM w Poznaniu za Swoją działalność badawczą i publikacyjną.

Habilitantka przebywała do tej pory jedynie na dwóch stażach (w tym jednym zagranicznym), co może pozostawiać pewien niedosyt. Jej wysoka aktywność i stosunkowo krótki staż naukowy pozwala jednak mieć nadzieję, że będzie jeszcze w niedługiej przyszłości korzystać z możliwości wyjazdów do ośrodków naukowych za granicą po ustaniu pandemii.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że od marca 2020 roku jest zaangażowana również w pracę w laboratorium diagnostycznym UM w Poznaniu, gdzie przygotowuje materiał biologiczny oraz izoluje wirusowy RNA w ramach prowadzonych badań w kierunku SARS-CoV-2.

Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej

Na szczególną uwagę zasługuje wysoka aktywność dr Danielak, którą przejawiała zarówno podczas pracy dydaktycznej jak i popularyzatorskiej. Od samego początku Jej zatrudnienia na etacie nauczyciela akademickiego prowadziła zajęcia dydaktyczne w postaci ćwiczeń laboratoryjnych, ćwiczeń rachunkowych oraz seminariów z przedmiotu Chemia Fizyczna dla studentów kierunków Farmacja i Analityka Medyczna UM w Poznaniu, a od kilku ostatnich lat prowadzi również zajęcia z przedmiotów: Farmakokinetyka, Fizykochemia w kosmetologii i Farmakokinetyka z elementami terapii monitorowanej. Od 2016 r. prowadzi również zajęcia dydaktyczne w języku angielskim w ramach anglojęzycznego kierunku PharmD.

Była promotorem 4 prac magisterskich i opiekunem naukowym 9 doświadczalnych prac magisterskich.

Jest współautorem dwóch rozdziałów w podręcznikach dla studentów farmacji i analityki medycznej dotyczących mechaniki kwantowej, które ukazały się nakładem Wydawnictwa UM w Poznaniu.



W dziedzinie popularyzacji nauki w 2018 r. Habilitantka prowadziła zajęcia dla uczniów amerykańskich szkół średnich odbywających staże na Uniwersytecie Medycznym w Poznaniu.

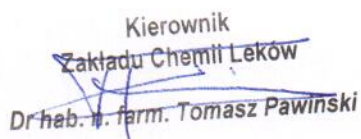
W ramach działalności organizacyjnej na uczelni przez 3 lata dr Danielak była członkiem Wydziałowej Komisji ds. Nostryfikacji Dyplomów, była odpowiedzialna za organizację zajęć dydaktycznych w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki a od 2019 r. jest członkiem Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Podsumowanie i wniosek

Osiągnięcia naukowe, dydaktyczne i organizacyjne dr Doroty Danielak stanowią istotny wkład w rozwój nauk farmaceutycznych a w szczególności w rozwój specjalności jaką jest farmakokinetyka populacyjna. Na podkreślenie zasługuje duża inwencja twórcza poparta dogłębną wiedzą teoretyczną Habilitantki, szczególnie w odniesieniu do farmakokinetyki i budowania modeli farmakokinetycznych. Na podstawie ocenianego dorobku stwierdzam, że dr Dorota Danielak ma uznaną pozycję wśród badaczy zajmujących się problematyką analizy populacyjnej w ocenie farmakokinetyki leków, o czym świadczą przedstawione publikacje. Uważam, że dr D. Danielak jest przygotowana do podjęcia samodzielnej pracy naukowej, rozwiązywania nowych problemów badawczych i kierowania w przyszłości własnym zespołem badawczym.

Biorąc pod uwagę wysoką jakość dorobku naukowego oraz osiągnięcia dydaktyczne i organizacyjne dr Doroty Danielak stwierdzam, że Kandydatka spełnia kryteria oceny osiągnięć osoby ubiegającej się o nadanie stopnia doktora habilitowanego określone w Ustawie z dnia 14.03.2003 r. o stopniach i tytule naukowym z późniejszymi zmianami.

Wobec powyższego przedstawiam Komisji Habilitacyjnej powołanej przez Radę Doskonałości Naukowej wniosek o dopuszczenie dr Doroty Danielak do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego.

Kierownik
Zakładu Chemii Leków

Dr hab. n. farm. Tomasz Pawinski