

## OCENA

całokształtu dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr nauk farm. Doroty Danielak oraz jej publikacji stanowiących podstawę habilitacji na temat „*Metody analizy populacyjnej w ocenie farmakokinetyki leków i ich metabolitów*”.

### I. Przebieg kariery zawodowej.

Pani dr inż. Dorota Danielak studiowała farmację na Wydziale Farmaceutycznym Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Pracę magisterską wykonała w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki tejże uczelni uzyskując w 2009 roku tytuł magistra farmacji oraz prawo wykonywania zawodu farmaceuty. W tym samym roku podjęła pracę w Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, kolejno na stanowisku asystenta, od 2015 na stanowisku adiunkta, gdzie aktualnie jest zatrudniona. Studiowała także na Uniwersytecie Przyrodniczym w Poznaniu na Wydziale Rolnictwa i Bioinżynierii, na kierunku Biotechnologia uzyskując w 2010 roku dyplom inżyniera. W roku 2014 obroniła z wyróżnieniem pracę doktorską pt. „*Farmakokinetyka kliniczna klopidoogrelu i jego metabolitów z uwzględnieniem polimorfizmu genetycznego izoenzymu CYP2C19 i glikoproteiny P*”, której promotorem był prof. dr hab. Franciszek Główka. Praca ta została wyróżniona przez Radę Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

W 2016 roku pani dr Dorota Danielak po złożeniu egzaminu państwowego przed Państwową Komisją Egzaminacyjną uzyskała Dyplom specjalisty w zakresie farmacji klinicznej.

### II. Ocena dorobku naukowego

Na podstawie materiałów przygotowanych przez habilitantkę, całkowity dorobek naukowy dr Doroty Danielak obejmuje współautorstwo 22 oryginalnych i przeglądowych prac, które zostały opublikowane w większości w czasopismach o zasięgu międzynarodowym (17) posiadających wysoki współczynnik oddziaływania *impact factor* (IF). Należy zauważyć, że wśród tych prac habilitantka jest pierwszym autorem w 13 publikacjach a w 9 pracach jest drugim autorem. Ponadto w jej dorobku znajdujemy 12 streszczeń komunikatów przedstawionych w trakcie krajowych (7) i międzynarodowych zjazdów naukowych (5). Wszystkie prezentacje były tylko w formie plakatowej, bez prezentacji gdzie pierwszym autorem byłaby habilitantka. W ujęciu parametrycznym, skumulowany *Impact Factor* dla opublikowanych prac wynosi 40,259, co przekłada się na liczbę 757 pkt. MNiSW. Według *Web of Science*, liczba cytowań publikacji habilitantki wynosi 217, bez autocytowań 188, zaś współczynnik *Hirscha* = 9. Należy zauważyć, że ilościowy dorobek habilitantki nie jest duży, ale w większości prac jej wkład jest znaczący o czym świadczy jej pozycja wśród autorów publikacji. Również współczynnik *Hirscha* i ilość cytowań przy niewielkiej ilości prac jest zadowalający. Powyższe dane wskazują, że pod względem formalnym dorobek naukowy dr Doroty Danielak spełnia wymagania ustawy o tytule i stopniach naukowych.

#### II a. Ocena merytoryczna osiągnięcia naukowego stanowiącego podstawę habilitacji

Z dorobku naukowego po doktoracie dr Dorota Danielak wydzieliła 5 prac do

habilitacji, stanowiących osiągnięcie naukowe zatytułowane „*Metody analizy populacyjnej w ocenie farmakokinetyki leków i ich metabolitów*”. Zostało ono przedstawione w *Autoreferacie* w formie komentarza do monotematycznego cyklu pięciu prac opublikowanych w okresie czterech lat (2017-2020) w czasopismach o światowym zasięgu, takich jak: *Therapeutic Drug Monitoring*, *European Journal of Clinical Pharmacology* (2 prace) oraz *Pharmacological Reports* o łącznym IF = 13,838 oraz liczbie punktów MNiSW = 195. We wszystkich pracach dr Danielak jest pierwszym oraz korespondencyjnym autorem a dołączone oświadczenia współautorów jednoznacznie wskazują na jej dominującą rolę jako pomysłodawcy, wykonawcy, koordynatora i redaktora tych prac.

Są to prace z zakresu farmakokinetyki a w szczególności zastosowań metod analizy populacyjnej, które mogą być pomocne w przewidywaniu parametrów farmakokinetycznych, co dalej może być zastosowane w praktyce klinicznej do terapeutycznego monitorowania stężenia leku. We wszystkich pracach, w pierwszym etapie budowano populacyjny model farmakokinetyczny metodą nieliniowych efektów mieszanych, ustalano model strukturalny i najbardziej dopasowany model walidowano w oparciu o metody walidacji wewnętrznej.

W dwóch pierwszych pracach oznaczonych H1 i H2 habilitantka opracowała strategię ograniczonej ilości próbek do oszacowania ekspozycji na dwa wybrane leki stosowane w kondycjonowaniu przed przeszczepem komórek krwiotwórczych u dzieci. Był to etopozyd i treosulfan, leki, które wcześniej były już w kręgu zainteresowań badawczych zespołu profesora Franciszka Głównki, w tym także habilitantki. Dla etopozydu habilitantka opracowała dwukompartментowy model strukturalny, przy założeniu eliminacji przebiegających zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu i opracowała strategię ograniczonej ilości próbek metodą najmniejszych kwadratów, w oparciu o oznaczone stężenia. W przypadku podania leku w wysokiej dawce w czasie czterogodzinnego wlewu dożylnego u dzieci zaproponowała trzy strategie pomiaru czasu (po pobraniu dwóch lub trzech próbek) umożliwiające obliczenie wartości AUC etopozydu (praca H1).

Podobna metodykę habilitantka zastosowała dla opracowania strategii ograniczonej ilości próbek dla treosulfanu. Z uwagi jednak na mniejszą liczebność grupy oraz niejednorodną liczbę pobranych od pacjentów próbek, zastosowała ponadto symulacje przy pomocy dodatkowej grupy 100 wirtualnych pacjentów. W oparciu o opracowany wcześniej model populacyjny zaproponowała trzy strategie postępowania, w których przewidywanie wartości AUC opierało się na trzech pomiarach stężeń (praca H2).

W kolejnych pracach H3-H5 habilitantka opracowała złożone modele populacyjne i opisała dyspozycję także dwóch wybranych leków, które są prolekami tj. klopidogrelu i treosulfanu oraz ich aktywnych metabolitów. Leki te także wcześniej były przedmiotem badań Katedrze i Zakładzie Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W pracy H3 habilitantka opracowała model populacyjny, jednocześnie opisujący farmakokinetykę klopidogrelu i jego aktywnego tiolowego metabolitu. Wykazała ponadto wpływ polimorfizmu genetycznego poprzez obecność allelu CYP2C19\*2 na efektywność cytochromu CYP2C19, powodującego obniżenie stężenia aktywnego metabolitu klopidogrelu. Oszacowała ekspozycję na klopidogrel i jego metabolit poprzez wartość AUC

dla nosicieli oraz osób nie posiadających allelu CYP2C19\*2. Wyniki te potwierdzają znaczenie oceny genotypu CYP2C19 przed podjęciem leczenia kłopidogrelem oraz mogą wyjaśniać mniejszą skuteczność działania leku u niektórych pacjentów.

Badania nad treosulfanem, który jako prolek przekształca się do dwóch pochodnych – monoepoksydu i diepoksydu habilitantka podjęła uwzględniając jego stosowanie w pediatrii oraz wykonując badania na modelu zwierzęcym. Opisała po raz pierwszy modele populacyjne biorące pod uwagę jednocześnie lek macierzysty oraz jego monoepoksydową pochodną, która jest istotna w mechanizmie działania leku. W badaniach na modelu zwierzęcym (u szczurów) opisała ponadto przenikanie treosulfanu oraz monoepoksydu przez barierę krew-mózg, stosując metody nieliniowego modelowania efektów mieszanych. Potwierdziła także opisywane wcześniej różnice w eliminacji treosulfanu pomiędzy samcami i samicami. Zdaniem habilitantki, wyniki te mogą być dalszym kierunkiem badań nad farmakokinetyką tego leku.

Podsumowując, badania te są rozwinięciem prowadzonych wcześniej prac z zakresu farmakokinetyki wybranych leków (etopozyd, treosulfan i kłopidogrel) a osiągnięciem naukowym dr Doroty Danielak jest zastosowanie modelowania efektów mieszanych jako narzędzia farmakokinetyki populacyjnej.

Ocena omówionych powyżej osiągnięć naukowych dr Doroty Danielak jest zatem jednoznacznie pozytywna. Uzyskane przez nią wyniki w znacznym stopniu poszerzają wiedzę nt. dyspozycji wybranych leków w organizmie a ponadto mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej w optymalizacji farmakoterapii, szczególnie istotnych w pediatrii.

## **II b. Ocena merytoryczna dorobku naukowego nie wchodzącego do habilitacji**

Pani dr Dorota Danielak od początku swojej pracy naukowej w zespole Katedry Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, uczestniczyła jako wykonawca w pracach podejmujących zagadnienia z zakresu farmakokinetyki. Były one realizowane w ramach projektów badawczych finansowanych przez Narodowe Centrum Nauki (NCN), Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego czy też przedsiębiorstw z sektora farmaceutycznego.

Niewątpliwym jej osiągnięciem było uzyskanie w 2017 roku grantu NCN w konkursie Miniatura 1 pt. „*Monitorowanie nowoczesnej terapii przeciwplatekowej przy zastosowaniu metody HPLCMS/MS.*” W ramach wykonanych badań opracowała metodę HPLCMS/MS do oznaczania tikagrelolu i jego metabolitu w próbkach klinicznych. Efektem tych badań były trzy prace opublikowane w latach 2018-2019, w prestiżowych czasopismach o zasięgu międzynarodowym tj. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *Drugs*, *The Journal of Chromatography B*, o wysokim współczynniku oddziaływania (łączny IF = 10,844).

Innym istotnym wydarzeniem w jej życiu naukowym był także trzymiesięczny staż w firmie badawczo-rozwojowej *Physiolution GmbH* w Greifs w Niemczech, finansowany w ramach *Działań Marii-Skłodowskiej-Curie Programu Horyzont 2020*. Miała tam możliwość zapoznania się z zaawansowanymi technikami uwalniania leków, badaniu wpływu różnych

procesów w przewodzie pokarmowym na farmakokinetykę dla postaci leku o zmodyfikowanym lub przedłużonym uwalnianiu. Efektem wykonanych analiz farmakokinetycznych oraz danych uzyskanych z badania leku w warunkach biopodobnych była jej kolejna praca gdzie jest pierwszym autorem, opublikowana w 2020 roku w *AAPS PharmSciTech*, które jest oficjalnym czasopismem *the American Association of Pharmaceutical*.

O szerszych zainteresowaniach naukowych dr Doroty Danielak świadczy inna ostatnio opublikowana praca dotycząca opracowania nowego oprogramowania jako narzędzi do analizy wyników badań prowadzonych metodą ELISA.

W swoim autoreferacie dr Dorota Danielak nie opisuje szczegółowo badań nie wchodzących do osiągnięcia habilitacyjnego, odpowiednie informacje można zaczerpnąć z zestawienia jej udziału w projektach badawczych.

### **III. Ocena działalności dydaktycznej i organizacyjnej**

Pozytywnie także należy ocenić działalność dr Doroty Danielak na polu dydaktycznym i organizacyjnym. Od czasu zatrudnienia na uczelni prowadziła zajęcia dydaktyczne (ćwiczenia laboratoryjne, rachunkowe, seminaria) na kierunku farmacja i analityka medyczna z przedmiotu *Chemia fizyczna*, od 2014 zajęcia z *Farmakokinetyki* dla studentów farmacji, od 2015 seminaria z przedmiotu *Fizykochemia w kosmetologii* dla studentów kosmetologii, od 2017 ćwiczenia z przedmiotu *Farmakokinetyka z elementami terapii monitorowanej* dla studentów analityki medycznej. Ponadto prowadziła zajęcia na anglojęzycznym kierunku PharmD, od 2016 z przedmiotu *Physical chemistry*, od 2018 zajęcia *Advanced Pharmacy Practice*. Do chwili obecnej habilitantka pełniła funkcje kierownika (4) oraz była opiekunem 9 prac magisterskich, była opiekunem studentów na kierunku *PharmD* (2013/2014), od 2018 koordynowała wakacyjne praktyki zawodowe studentów czwartego roku programu *PharmD*, ponadto od 2016 prowadziła zajęcia dla studentów zagranicznych w ramach programu *Erasmus Summer Programme*. Jest także współautorem dwóch rozdziałów w podręczniku *Farmacja fizyczna* i wersji angielskiej *Physical chemistry in pharmacy*.

W zakresie prac organizacyjnych zaangażowanie dr Doroty Danielak wiązało się z działalnością na rzecz macierzystego Wydziału Farmaceutycznego. Brała ona m.in. udział w pracach Wydziałowej Komisji ds. Nostryfikacji Dyplomów (2016-2019), w 2018 była członkiem Komisji ds. Opracowania Programów Kursów do Specjalizacji w dziedzinie Farmacji Klinicznej, od 2019 jest członkiem Rady Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Ponadto brała udział w organizacji wizyt gości zagranicznych na Wydziale.

### **IV. Inne uwagi**

W ocenie aktywności naukowej dr Doroty Danielak należy także podkreślić jej szeroką współpracę z innymi zespołami badawczymi macierzystej uczelni jak z Katedrą Chemii Klinicznej i Diagnostyki Molekularnej, Katedrą Technologii Postaci Leku, Katedrą Medycyny Sądowej, z Katedrą i Kliniką Intensywnej terapii Kardiologicznej Chorób Wewnętrznych, Kliniką Chirurgii Ogólnej i Naczyń, I Kliniką Kardiologii, Kliniką Onkologii, Hematologii i

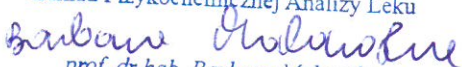
Transplantologii Pediatricznej oraz innymi jednostkami jak Oddziałem Kardiologicznym Szpitala Miejskiego w Poznaniu czy Katedrą i Kliniką Transplantologii Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Ponadto współpracowała z firmami farmaceutycznymi jak Physiolution Polska S. z o.o. we Wrocławiu, Biofarm S.A. w Poznaniu czy Celon Pharma S.A. w Łomiankach wykonując badania uwalniania leków z form o przedłużonym działaniu. Taka szeroka współpraca, szczególnie z klinikami jest niezbędna do prowadzenia badań z zakresu farmakokinetyki klinicznej.

O rozpoznawalności habilitantki w środowisku naukowym świadczą jej liczne prace jako recenzenta w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Ponadto dr Dorota Danielak nieustannie pogłębia swoją wiedzę, co przedstawiła w formie długiej listy kursów i szkoleń, w których uczestniczyła w trakcie dotychczasowej pracy zawodowej.

Całokształt dorobku naukowego pani dr Doroty Danielak świadczy o jej dużej wiedzy w obszarze farmakokinetyki, którą potrafi bardzo dobrze wykorzystać do rozwiązywania problemów z zakresu farmacji klinicznej. Na podkreślenie zasługuje także fakt nawiązywania współpracy z różnymi zespołami co pozwoliło jej na poszerzenie tematyki badawczej. Wyniki tych prac mogą mieć znaczenie praktyczne. Należy zauważyć, że za prowadzone badania dr Danielak była wielokrotnie wyróżniana zespołowymi nagrodami Rektora Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

**Podsumowując, wzięwszy pod uwagę całokształt przedstawionego dorobku naukowego, pozytywnie ocenioną wartość prac stanowiących podstawę habilitacji, umiejętność planowania i samodzielnego prowadzenia prac badawczych, zdolność do współpracy z zespołami ludzkimi, a także pozytywnie ocenioną pracę dydaktyczną i organizacyjną, w pełni popieram wniosek Rady Kolegium Nauk Farmaceutycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu o nadanie dr Dorocie Danielak stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki farmaceutyczne.**

Prof. dr hab. Barbara Malawska

Katedra Chemii Farmaceutycznej UJ CM  
Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku  
  
prof. dr hab. Barbara Malawska

Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku  
Katedry Chemii Farmaceutycznej  
Wydziału Farmaceutycznego  
Uniwersytetu Jagiellońskiego  
Collegium Medicum

Kraków 13 -04-2021