



dr n. farm Piotr Józef Rudzki
Zakład Farmakokinetyki

AUTOREFERAT

**Analiza wiarygodności metod bioanalitycznych
stosowanych w badaniach farmakokinetycznych**

Załącznik nr 2

Warszawa, 18 II 2019

*There cannot be a greater mistake
than that of looking superciliously
upon the practical applications of science.
The life and soul of science is its practical application.*

Lord Kelvin, 1883

Spis treści

1. Imię i nazwisko	5
2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.....	5
2.1. Dyplom ukończenia studiów podyplomowych.....	5
2.2. Stopień doktora nauk farmaceutycznych.....	5
2.3. Dyplom ukończenia studiów podyplomowych.....	5
2.4. Dyplom magistra.....	5
3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych	6
4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.).....	6
4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego.....	6
4.2. Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa.	7
4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania	8
4.4. Piśmiennictwo	29
5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych.....	32
5.1. Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora.....	32
5.2. Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia naukowego doktora.....	32
5.3. Autorstwo lub współautorstwo publikacji naukowych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR).....	33
5.4. Autorstwo lub współautorstwo publikacji naukowych w czasopismach innych niż znajdujące się w bazie Journal Citation Reports (JCR).....	35
5.5. Rozdziały w monografiach i inne publikacje	35
5.6. Sumaryczny <i>impact factor</i> publikacji naukowych według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania.....	35
5.7. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS)	35

5.8. Index Hirscha opublikowanych publikacji według bazy Web of Science (WoS)	
36	
5.9. Kierowanie międzynarodowymi lub krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach.....	36
5.10. Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową.....	39
5.11. Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych.....	42
6. Omówienie dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej	43
6.1. Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych	43
6.2. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych	46
6.3. Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki.....	46
6.4. Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego.....	49
6.5. Staże w zagranicznych ośrodkach naukowych i wizyty naukowe	50
6.6. Wykonanie ekspertyz lub innych opracowań na zamówienie organów władzy publicznej, podmiotów realizujących zadania publiczne oraz przedsiębiorców	50
6.7. Udział w zespołach eksperckich i konkursowych	50
6.8. Recenzowanie projektów krajowych oraz publikacji w czasopismach międzynarodowych i krajowych	50
6.9. Uczestnictwo w kursach i szkoleniach naukowych	51
6.10. Współpraca naukowa.....	52
6.11. Działalność organizacyjna	54

1. Imię i nazwisko

Piotr Józef Rudzki

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej

2.1. Dyplom ukończenia studiów podyplomowych

Akademia Leona Koźmińskiego w Warszawie, 2012/13 r.

Studium Podyplomowe w zakresie zarządzania projektem badawczym i komercjalizacji wyników badań.

2.2. Stopień doktora nauk farmaceutycznych

Wydział Farmaceutyczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, 2009 r.

Tytuł rozprawy doktorskiej: *Zastosowanie spektrometrii mas sprzężonej z wysokosprawną chromatografią cieczową do badania farmakokinetyki analogu gemcytabiny.*

Promotor: prof. dr hab. Andrzej Kutner

Recenzenci: prof. dr hab. Maciej Jarosz, prof. dr hab. Piotr Wroczyński

2.3. Dyplom ukończenia studiów podyplomowych

Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego, 2006 r.

Studium Podyplomowe w zakresie Metrologii Chemicznej.

Tytuł pracy dyplomowej: *Przykładowe zastosowania statystyki w badaniach równoważności biologicznej produktów leczniczych.*

Opiekun: prof. dr hab. Krzysztof Woźniak

2.4. Dyplom magistra

Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej w Warszawie, 2003 r.

Tytuł pracy magisterskiej: *Próby bezpośredniego jodylowania arenów.*

Promotor: prof. dr hab. Lech Skulski

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych

Zatrudniony w wymiarze pełnego etatu w Instytucie Farmaceutycznym:

I 2018 – obecnie	Adiunkt w Zakładzie Farmakokinetyki (zmiana nazwy Zakładu)
X 2009 – XII 2017	Adiunkt w Zakładzie Farmakologii
IV 2004 – IX 2009	Asystent w Zakładzie Farmakologii
XII 2003 – III 2004	Specjalista inżynierijno-techniczny w Zakładzie Farmakologii
IX 2003 – XI 2003	Stażysta w Zakładzie Farmakologii

Sprawowane funkcje kierownicze:

od I 2018	kierownik Zakładu Farmakokinetyki (zmiana nazwy Zakładu)
IV 2009 – XII 2017	kierownik Zakładu Farmakologii
II 2009 – III 2009	p.o. kierownika Zakładu Farmakologii

4. Wskazanie osiągnięcia wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595 z późn. zm.)

4.1. Tytuł osiągnięcia naukowego

*„Analiza wiarygodności metod bioanalitycznych
stosowanych w badaniach farmakokinetycznych”*

4.2. Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa

- H1** E. Piórkowska, J. Musijowski, K. Buś-Kwaśnik, **P.J. Rudzki** ✉: *Is a deuterated internal standard appropriate for the reliable determination of olmesartan in human plasma?*, J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 1040 (2017) 53–59. **IF₂₀₁₇ = 2,441; MNiSW = 30** [praca oryginalna]
- H2** **P.J. Rudzki** ✉, P. Biecek, M. Kaza: *Comprehensive graphical presentation of data from incurred sample reanalysis*, Bioanalysis 9 (2017) 947-956. **IF₂₀₁₇ = 2,478; MNiSW = 30** [praca oryginalna]
- H3** **P.J. Rudzki** ✉, M. Kaza, P. Biecek: *Extended 3D and 4D cumulative plots for evaluation of unmatched incurred sample reanalysis*, Bioanalysis 10 (2018) 153–162. **IF₂₀₁₇ = 2,478; MNiSW = 30** [praca oryginalna]
- H4** **P.J. Rudzki** ✉, K. Buś-Kwaśnik, M. Kaza: *Incurred sample reanalysis (ISR): adjusted procedure for sample size calculation*, Bioanalysis 9 (2017) 1719-1726. **IF₂₀₁₇ = 2,478; MNiSW = 30** [praca oryginalna]
- H5** **P.J. Rudzki** ✉, P. Biecek, M. Kaza: *Incurred sample reanalysis: time to change the sample size calculation?* AAPS J. (2019) DOI: 10.1208/s12248-019-0293-2. **IF₂₀₁₇ = 3,804; MNiSW₂₀₁₆ = 40** [praca oryginalna]
- H6** **P.J. Rudzki** ✉, E. Gniazdowska, K. Buś-Kwaśnik: *Quantitative evaluation of the matrix effect in bioanalytical methods based on LC-MS: A comparison of two approaches*, J. Pharm. Biomed. Anal. 155 (2018) 314-319. **IF₂₀₁₇ = 2,831; MNiSW = 35** [praca oryginalna]
- H7** M. Kaza, M. Karaźniewicz-Łada, K. Kosicka, A. Siemiątkowska, **P. J. Rudzki** ✉: *Bioanalytical method validation: new FDA guidance vs. EMA guideline. Better or worse?* J. Pharm. Biomed. Anal. 165 (2019) 381-385. **IF₂₀₁₇ = 2,831; MNiSW = 35** [praca przeglądowa]

✉ - autor korespondencyjny

W skład cyklu powiązanych tematycznie publikacji z lat 2017-2019 wchodzi **6 prac oryginalnych i 1 praca przeglądowa**. Łączny współczynnik oddziaływania **impact factor** prac składających się na cykl publikacji w postępowaniu habilitacyjnym wynosi **19,341**, a łączna liczba punktów **MNiSW** wynosi **230**.

4.3. Omówienie celu naukowego ww. prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania

4.3.1. Wprowadzenie

Farmaceuta jest zawodem zaufania publicznego, dlatego wiarygodność każdego z etapów badań nad lekiem powinna być przedmiotem szczególnej uwagi. Bioanaliza – rozumiana jako analiza ilościowa związków egzogennych w materiale biologicznym – zajmuje ważne miejsce w badaniach farmaceutycznych, toksykologicznych, kryminalistycznych i antydopingowych. Wiarygodność metod bioanalitycznych stosowanych w badaniach farmaceutycznych ma kluczowe znaczenie dla uzyskania rzetelnych wyników pomiarów stężeń substancji czynnych produktów leczniczych oraz ich metabolitów w materiale biologicznym [1,2]. Zmierzone stężenia służą m.in. do obliczenia parametrów farmakokinetycznych [3], na podstawie których podejmowane są decyzje bezpośrednio wpływające na skuteczność i bezpieczeństwo terapii (Ryc. 1).



Ryc. 1. Piramida zależności pomiędzy wiarygodnością metod bioanalitycznych, a bezpieczeństwem i skutecznością terapii.

W porównaniu do analizy substancji czynnych czy form farmaceutycznych, głównymi trudnościami wymagającymi rozwiązania podczas opracowania nowych metod bioanalitycznych są:

- obecność substancji interferujących,

- niskie stężenia analitu w próbce badanej,
- nieznane stężenie analitu w próbce badanej,
- szeroki zakres stężeń analitu w próbkach badanych,
- duża liczba próbek badanych.

Dlatego zapewnienie wiarygodności metod bioanalitycznych jest zagadnieniem skomplikowanym, a rozwiązanie powyższych trudności jest oparte na następujących podstawach:

- zastosowanie wzorca wewnętrznego – pozwala na zniwelowanie różnic w wydajności ekstrakcji oraz zmienności wpływu matrycy pomiędzy próbkami,
- walidacja metody bioanalitycznej – pozwala na potwierdzenie m.in.: selektywności metody, właściwego doboru modelu kalibracji, dokładności i precyzji oznaczeń, stabilności analitu w materiale biologicznym,
- zastosowanie próbek kontroli jakości – umożliwia monitorowanie wyników w próbkach o znanym stężeniu,
- potwierdzenie powtarzalności metody poprzez powtórzną analizę próbek badanych – stanowi ostateczne potwierdzenie prawidłowości metody w warunkach rzeczywistych,
- system zapewnienia jakości – zapewnia odpowiednie kwalifikacje personelu oraz właściwe zaplanowanie i udokumentowanie postępowania podczas wykonywania analiz.

Walidacja metod bioanalitycznych, stosowanych w badaniach wykonywanych w celu wprowadzenia do obrotu nowych produktów leczniczych, jest prowadzona zgodnie z wytycznymi Europejskiej Agencji Leków (EMA) [1] lub Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) [2]. Obecnie Międzynarodowa Rada Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ICH) prowadzi prace nad ujednoliceniem zasad wykonywania walidacji na poziomie globalnym i planuje wydanie wytycznej ICH M10 [4]. Obowiązujące wytyczne nie zawsze precyzyjnie określają sposób postępowania i nie obejmują wszystkich zagadnień istotnych dla uzyskania prawidłowych wyników badań. Sposób wykonania testów walidacyjnych nie zawsze jest w pełni spójny z kryteriami akceptacji [**H4**, **H5**].

Dlatego wiarygodność metod bioanalitycznych jest przedmiotem zainteresowania badaczy w dziedzinie farmacji i chemii analitycznej.

4.3.2. Cel prac

Celem moich badań było przeprowadzenie analizy wiarygodności metod bioanalitycznych stosowanych w badaniach farmakokinetycznych związków niskocząsteczkowych. Założyłem, że wyniki analizy pozwolą na wskazanie sposobów podwyższenia wiarygodności metod bioanalitycznych. Cel ten realizowałem poprzez następujące cele szczegółowe: (1) opracowanie nowych metod bioanalitycznych charakteryzujących się większą wiarygodnością niż metody dotychczas opisane; (2) opracowanie graficznych narzędzi analizy danych uzyskiwanych w trakcie bioanalizy; (3) optymalizację sposobu wykonania oraz zaproponowanie nowego modelu statystycznego doświadczeń walidacyjnych; (4) analizę wpływu metod obliczeniowych na wyniki doświadczeń walidacyjnych oraz (5) porównanie wytycznych EMA i FDA dotyczących metod bioanalitycznych, ze wskazaniem obszarów wymagających zmian.

Wiarygodność metod bioanalitycznych przekłada się na skuteczność terapii i bezpieczeństwo pacjentów i dlatego ważnym aspektem prac badawczych było praktyczne zastosowanie uzyskanych wyników.

4.3.3. Osiągnięte wyniki i ich wykorzystanie

4.3.3.1. Opracowanie, walidacja i praktyczne zastosowanie wiarygodnej metody oznaczania olmesartanu w osoczu ludzkim [H1]

Olmesartan - antagonistą receptora angiotensyny II – jest stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Schorzenie to dotyka obecnie ok. 1 miliarda ludzi na świecie [5], więc jego efektywne kosztowo leczenie jest istotną potrzebą społeczną. Opublikowana niedawno meta-analiza potwierdza, że leki generyczne stosowane w chorobach układu krążenia są równoważne klinicznie do leków oryginalnych [6]. Dopuszczenie leków generycznych do obrotu wymaga

przeprowadzenia badań równoważności biologicznej, zwykle z farmakokinetycznymi punktami końcowymi [3]. Zatem zapewnienie wiarygodnych wyników badań bioanalitycznych, w tym zastosowanie właściwego wzorca wewnętrznego, ma krytyczne znaczenie dla pacjentów.

Olmesartan występuje w osoczu ludzkim w niskich stężeniach [7], wymagających zastosowania spektrometrii mas sprzężonej z wysokosprawną chromatografią cieczową (LC-MS). W piśmiennictwie nie opisano dotychczas szczegółowo metody oznaczenia olmesartanu w osoczu ludzkim wykorzystującej znakowany izotopowo wzorzec wewnętrzny [7-13]. Wśród stosowanych poprzednio wzorców wewnętrznych były analogi strukturalne (RNH-6272 [8-10]), związki o podobnej budowie chemicznej do olmesartanu (telmisartan [7] i kandesartan [11]) oraz substancje różniące się budową chemiczną (rozyglitazon [12] i zydowudyna [13]). Znakowane izotopowo wzorce wewnętrzne pozwalają na zminimalizowanie wpływu matrycy i są zalecane przez EMA dla metod LC-MS [1]. Jednak niektóre doniesienia wskazują, że zastosowanie deuterowanych wzorców wewnętrznych nie zawsze pozwala uzyskać wiarygodne wyniki [14-15]. Dlatego celem szczegółowym moich badań było zweryfikowanie czy zastosowanie deuterowanego wzorca wewnętrznego pozwoli na wiarygodny pomiar stężenia olmesartanu w osoczu ludzkim [H1]. Celem ogólnym badania była optymalizacja i walidacja nowej metody LC-MS, dedykowanej do badania farmakokinetycznego, po pojedynczym podaniu 40 mg olmesartanu zdrowym ochotnikom.

W wyniku przeprowadzonych badań udowodniono, że zastosowanie deuterowanego wzorca wewnętrznego umożliwia wiarygodny pomiar stężenia olmesartanu w osoczu ludzkim. Ponieważ było to pierwsza szczegółowo opisana w piśmiennictwie metoda z użyciem $^2\text{H}_6$ -olmesartanu [H1], dokonałem oceny stabilności tej substancji w roztworach metanолоwym i metanолоwo-wodnym (1:1, v/v). Wyniki badania z zastosowaniem 90% przedziałów ufności [P24] potwierdziły stabilność $^2\text{H}_6$ -olmesartanu w roztworach podstawowym i roboczym. Ocena powtarzalności metody (ISR), wykonana w trakcie badania równoważności biologicznej, potwierdziła wiarygodność metody podczas analizy próbek klinicznych. Kryteria akceptacji spełniło 83% spośród ponad 100 powtórnie analizowanych próbek (Ryc. 5, str. 17), podczas gdy wymagane jest

spełnienie kryteriów przez 67% próbek. Opracowana i zwalidowana metoda spełniła wszystkie zalecenia EMA [1] i może być stosowana w kolejnych badaniach poprzedzających wprowadzenie do obrotu nowych produktów generycznych zawierających olmesartan medoksomilu jako substancję czynną. Wiarygodność nowej metody pośrednio zwiększa skuteczność terapii nowymi produktami leczniczymi oraz bezpieczeństwo pacjentów.

Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że zastosowanie deuterowanych wzorców wewnętrznych może pozwolić na uzyskanie wiarygodnych metod oznaczania również innych substancji leczniczych z grupy sartanów. Weryfikacja tej hipotezy wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań.

4.3.3.2. Opracowanie graficznych narzędzi analizy danych uzyskiwanych w trakcie badania powtarzalności metody (ISR) poprzez powtórna analizę próbek badanych [H2, H3]

Badanie powtarzalności metody poprzez powtórna analizę próbek badanych (ang. *incurred sample reanalysis, ISR*) zostało opisane przez Rocci'ego i wsp. [16]. Kolejne publikacje dotyczące ISR zostały podsumowane w pracy przeglądowej Findlay i Kelley [17]. Rolą tego testu jest wykrycie problemów, które z powodów metodologicznych nie mogą zostać wykryte podczas walidacji. Zwiększenie wiarygodności metod jest możliwe na podstawie analizy badań zakończonych negatywnym wynikiem jak i pojedynczych powtórnych analiz nie spełniających kryteriów akceptacji.

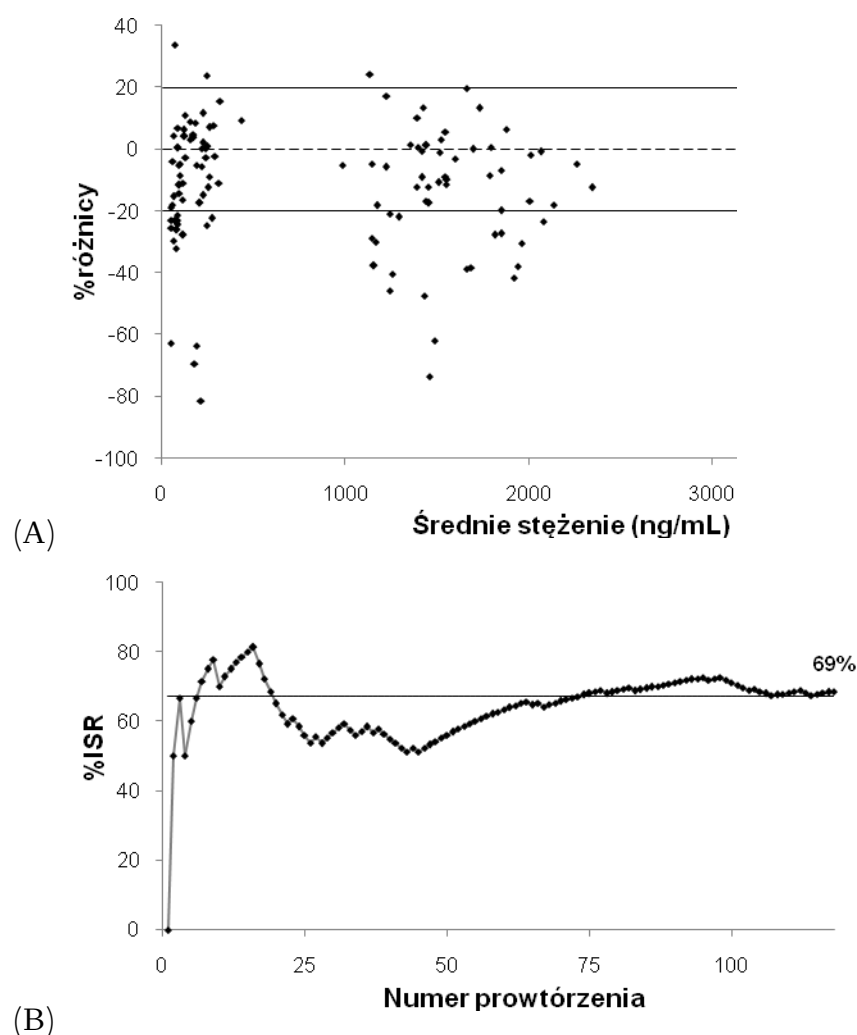
Wytyczne EMA i FDA [1,2] zawierają opisy badania powtarzalności metody, ale nie proponują ujednoliconego sposobu dogodnej, graficznej prezentacji danych. Autorzy prac naukowych posługiwali się różnymi typami wykresów: Blanda-Altmana [16] i jego modyfikacji [18-20], punktowego [21], skrzynkowego [21] oraz słupkowego [22]. Różne sposoby wizualizacji danych pomagają zoptymalizować metodologię testu ISR. Z drugiej strony, ujednolicenie sposobu graficznej prezentacji danych powinno ułatwić porównanie wyników osiągniętych przez różne laboratoria, np. podczas oceny dokumentacji rejestracyjnej. W przypadku testu ISR wizualizacja jest szczególnie istotna, ponieważ liczne

dane numeryczne zebrane w postaci tabeli – w typowych badaniach równoważności biologicznej ok. stu par wyników – są trudne do analizowania. Celem badania było opracowanie graficznego narzędzia analizy danych uzyskiwanych w trakcie badania powtarzalności metody, które pozwoliłoby na natychmiastową ocenę spełnienia kryteriów akceptacji [H2]. W tym celu przeprowadziłem krytyczną analizę różnych rodzajów wykresów, zarówno zastosowanych uprzednio przez innych autorów, jak i nowych propozycji własnych. Wykresy oceniłem używając zestawów danych z badań wykonanych w Instytucie Farmaceutycznym oraz opublikowanych w piśmiennictwie. Wyniki powyższej analizy podsumowałem w postaci Tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka wykresów (najistotniejsze cechy i wykresy pogrubioną czcionką; Table 2 w **H2**).

	%różnicy w funkcji stężenia	kumulatywny wykres ISR	wykres Blanda-Altmana	%różnicy w funkcji numeru powtórzeń	wykres punktowy	wykres prawdopodobieństwa	histogram	skrzynkowy	rozkład bezwzględnej wartości %różnicy
limity dla wszystkich badań są identyczne i zgodne z wytycznymi	✓	✓		✓					✓
ilustracja trendów zależnych od stężenia	✓		✓			✓			
ilustracja trendów zależnych od czasu		✓		✓					
ilustracja ogólnego wyniku testu		✓					✓		✓
ilustracja indywidualnych wyników	✓		✓	✓	✓	✓			
możliwość zastosowania do nielicznych danych	✓	✓	✓	✓					✓
możliwość zastosowania do dużych zbiorów danych	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Zaobserwowałem, że żaden ze stosowanych dotychczas wykresów nie porównywał ostatecznego wyniku testu do kryterium akceptacji. Dlatego razem ze współautorami pracy zaproponowałem nowy sposób wizualizacji: kumulatywny wykres powtarzalności metody (ang. *cumulative ISR plot*, Ryc. 2B). Ilustruje on zmienność wyniku testu w funkcji liczby powtórnych analiz. Żaden z wykresów nie pozwalał na równoczesną ocenę spełnienia kryteriów akceptacji dla indywidualnych wyników oraz dla ostatecznego wyniku testu, dlatego zaproponowałem zastosowanie kombinacji dwóch komplementarnych wykresów (Ryc. 2). Zaproponowana kombinacja umożliwia łatwą ocenę wizualną spełnienia obu kryteriów akceptacji oraz pozwala na monitorowanie zarówno trendów zależnych od czasu jak i od wartości zmierzonego stężenia.



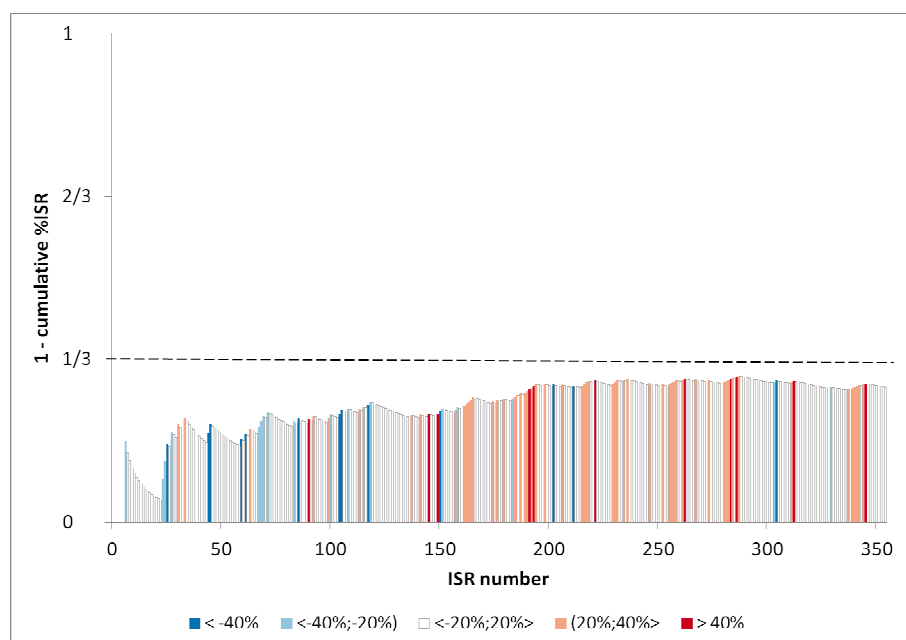
Ryc. 2. Kombinacja komplementarnych wykresów: (A) zaadaptowany wykres Blanda-Altmana ze stałymi kryteriami akceptacji oraz (B) kumulatywny wykres powtarzalności metody; %różnicy – wartość obliczona wg wzoru: (wynik powtórzenia

– wynik pierwotny)/średnie stężenie * 100%; %ISR - wartość obliczona wg wzoru: (liczba par próbek spełniających kryteria akceptacji dla %różnicy) / (liczba par wyników) * 100%; linie ciągłe na wykresie (A) oznaczają kryteria akceptacji dla %różnicy wynoszące -20% oraz +20%; linia ciągła na wykresie (B) oznacza kryterium akceptacji dla %ISR wynoszące 67% (Figure 5 w **H2**).

Kumulatywny wykres powtarzalności metody jest wykresem pokazującym jedynie czy dana para wyników spełnia kryteria dla %różnicy oraz czy istnieje trend zależny od czasu [**H2**]. Pozostałe właściwości danych zostały pominięte w celu uproszczenia wykresu. Pominięte właściwości mogą być jednak pomocne w ocenie przyczyn występowania wyników niespełniających kryteriów akceptacji [18]. Odpowiednia wizualizacja cech – np. niskich i wysokich stężeń, okresu badania, numeru ochotnika, sekwencji analitycznej lub analityka – może pomóc w szybkiej diagnostyce problemów bioanalitycznych. Kumulatywny wykres powtarzalności metody jest dobrą podstawą takiej wizualizacji, ponieważ odnosi się do kryteriów akceptacji testu.

Celem kolejnego badania było rozszerzenie koncepcji kumulatywnego wykresu powtarzalności w taki sposób, żeby ułatwić znalezienie przyczyny wystąpienia wyników niespełniających kryteriów akceptacji [**H3**]. Ocenie poddałem różne możliwości wizualizacji wielowymiarowych danych obejmujących: %różnicę, stężenie analitu, okres badania oraz numer ochotnika.

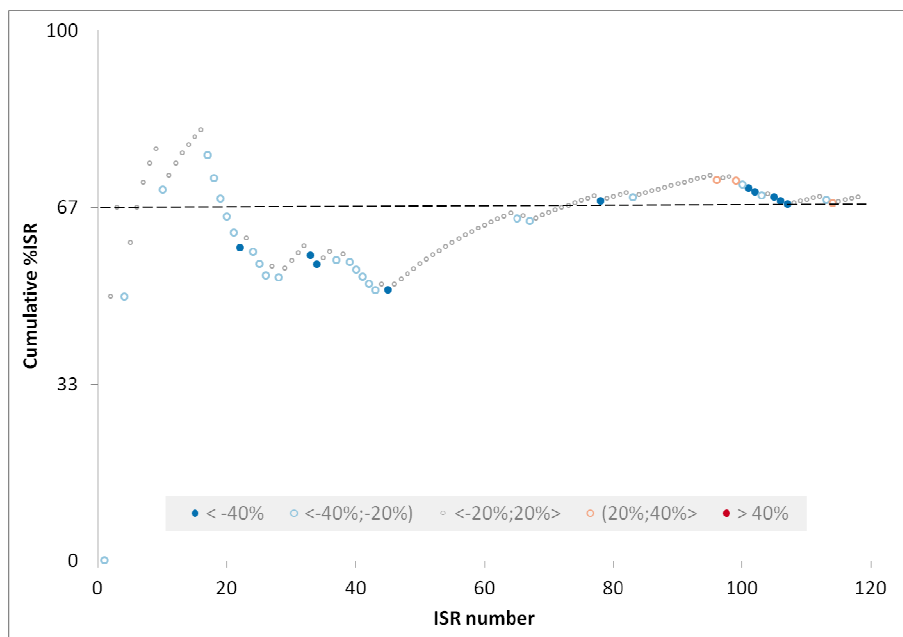
W wyniku przeprowadzonej analizy zaproponowałem rozszerzenie kumulatywnego wykresu powtarzalności o nowe wymiary, poprzez zastosowanie skali kolorów dla klas %różnicy oraz różnych symboli dla dodatkowych cech (np. klasa stężenia analitu, okres badania). Wykresy mogą być stosowane do monitorowania wyników w trakcie wykonywania badania oraz po jego zakończeniu. Odwrócony kumulatywny wykres słupkowy (Ryc. 3) umożliwia ogólny przegląd par wyników nie spełniających kryterium akceptacji. Bardziej wnikliwą analizę umożliwiają wykres punktowy 3D (Ryc. 4) z miniaturkami lub wykres 4D (Ryc. 5). Charakterystykę nowych wykresów przedstawiłem w Tabeli 2.



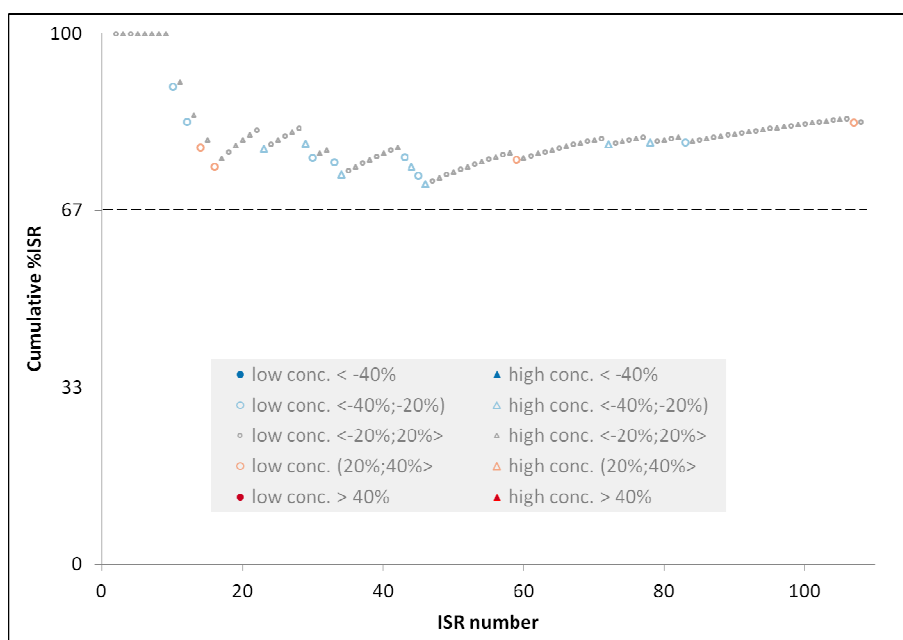
Ryc. 3. Odwrócony kumulatywny słupkowy wykres powtarzalności (Figure 1D w **H3**).

Tabela 2. Charakterystyka rozszerzonych kumulatywnych wykresów powtarzalności (Table 2 w **H3**).

	Wykres słupkowy 3D	Odwrócony wykres słupkowy 3D	Wykres punktowy 3D	Wykres punktowy 4D
natychmiastowa czytelność	+	+	+	–
możliwy do zastosowania dla dużych zbiorów danych ($n > 200$)	+	+	–	–
prezentacja wyników w stosunku do kryteriów akceptacji 67%	+	–	+	+
możliwość zilustrowania dodatkowych cech (stężenie, okres badania, itd.)	–	–	–	+
obszar kolorowy proporcjonalny do liczby par w danej klasie %różnicy (jeżeli symbole są wypełnione kolorem)	–	–	+	+
bardziej widoczna wizualizacja konkretnej pary, jeżeli liczba par niespełniających kryteriów rośnie	–	+	–	–
klasa %różnicy widoczna dla pierwszej pary jeżeli nie spełnia ona kryteriów akceptacji	–	+	+	+



Ryc. 4. Kumulatywny wykres powtarzalności 3D (Figure 2B w **H3**).



Ryc. 5. Kumulatywny wykres powtarzalności 4D (Figure 3A w **H3**). Wykres prezentuje dane z badania **H1**.

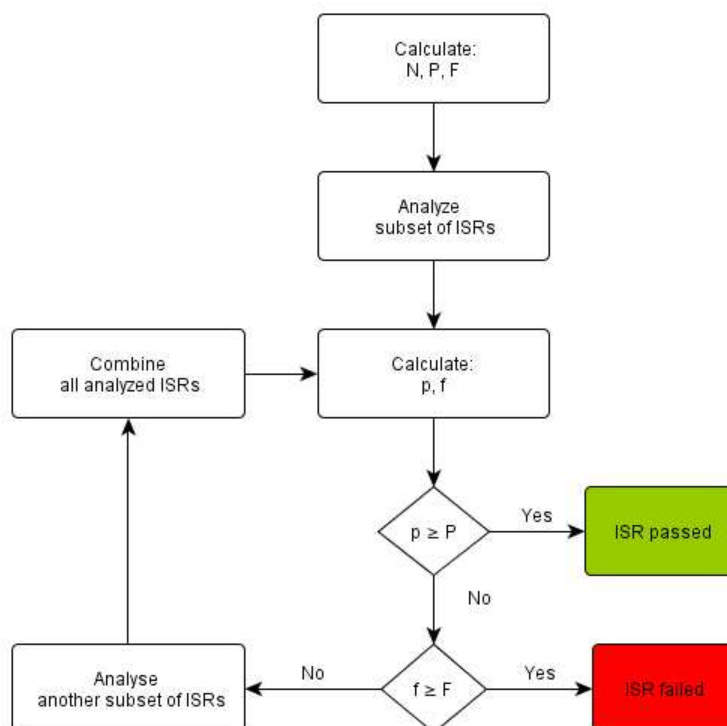
Zaproponowane formy graficznej prezentacji danych do oceny powtarzalności metody [**H2**, **H3**] zwiększają stopień pewności, że dane bioanalityczne są prawidłowe. W konsekwencji mogą przyczynić się do zwiększenia wiarygodności wyników badań farmakokinetycznych. Dlatego razem ze współautorami opracowałem dedykowane narzędzia on-line do generowania zaproponowanych przez nas wykresów [23,24].

4.3.3.3. Optymalizacja sposobu wykonania oraz nowy model statystyczny badania powtarzalności metody poprzez powtórna analizę próbek badanych [H4, H5]

Badanie powtarzalności metody poprzez powtórna analizę próbek badanych jest praktycznym narzędziem weryfikującym wiarygodność metod bioanalitycznych [17]. Wytyczne EMA i FDA definiują metodologię badania w zbliżony sposób [1,2]. Zalecana liczba powtórnie analizowanych próbek jest jednak kwestionowana i jej optymalizacja jest przedmiotem dyskusji [16,25,26].

Podczas jednego z badań wykonanych w Instytucie Farmaceutycznym zauważyłem, że pozytywny wynik testu został osiągnięty zanim wykonano wszystkie powtórne analizy. Ta obserwacja pozwoliła mi na sformułowanie następującej hipotezy: obecne wymagania dotyczące liczby powtórnych analiz nie są kompatybilne z kryteriami akceptacji [H4]. Założenia teoretyczne testu oraz retrospektywna analiza wyników z badań wykonanych w Instytucie Farmaceutycznym potwierdziła prawidłowość powyższej hipotezy. Kolejnym krokiem była optymalizacja sposobu wykonania doświadczenia walidacyjnego w ten sposób, żeby zapobiec powtórnych analizom nie służącym do weryfikacji spełnienia kryteriów akceptacji. Założyłem, że praktyczne wdrożenie nowego rozwiązania wymaga zgodności z kryteriami akceptacji zalecanymi przez agencje rejestracyjne dla małych i dużych cząsteczek [1,2].

W celu wyeliminowania zbędnych analiz opracowałem adaptacyjny schemat postępowania (Ryc. 6) [H4]. Jest on oparty na porównaniu – w danym momencie badania – liczby powtarzanych próbek z wynikiem pozytywnym (negatywnym) z liczbą próbek z wynikiem pozytywnym (negatywnym) wymaganą do spełnienia (niespełnienia) kryteriów akceptacji. Dzięki temu test powtarzalności metody może być zakończony bezpośrednio po spełnieniu lub niespełnieniu kryteriów akceptacji, co pozwala na zmniejszenie liczby powtórnie analizowanych próbek.

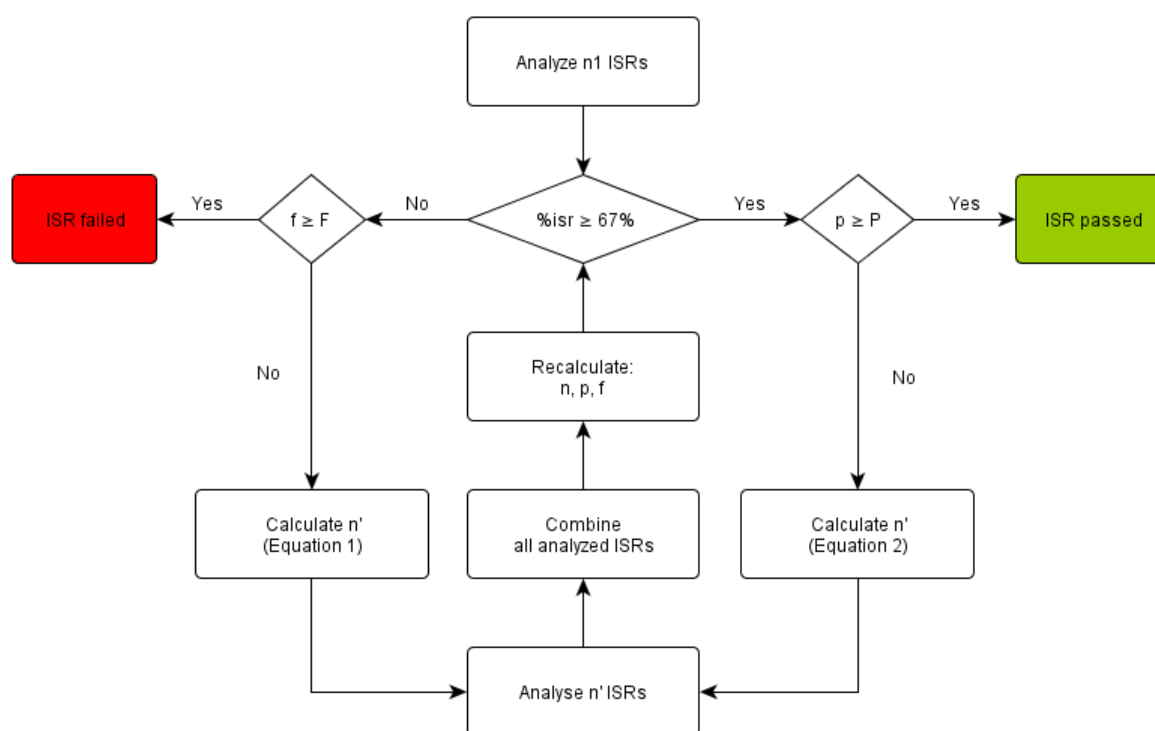


Ryc. 6. Adaptacyjny schemat postępowania w teście powtarzalności metody. ISR – test powtarzalności metody; N – liczba powtarzanych próbek rekomendowana przez wytyczne [1,2]; n – liczba powtarzanych próbek zanalizowanych*; P – liczba powtarzanych próbek z wynikiem pozytywnym wymagana do spełnienia kryteriów akceptacji; p – liczba powtarzanych próbek z wynikiem pozytywnym*; F – liczba powtarzanych próbek z wynikiem negatywnym wymagana do niespełnienia kryteriów akceptacji; f – liczba powtarzanych próbek z wynikiem negatywnym*; * – w danym momencie badania (Figure 1 w **H4**).

Ponieważ stosowanie schematu po każdej pojedynczej analizie nie jest rozwiązaniem praktycznym, opracowałem dodatkowy schemat (Ryc. 7) [**H4**]. Umożliwia on oszacowanie liczby powtórnych analiz wymaganej do uzyskania informacji o spełnieniu lub niespełnieniu kryteriów akceptacji testu.

Opracowane schematy zastosowałem *a posteriori* do zestawów danych uzyskanych podczas badań wykonanych w Instytucie Farmaceutycznym [**H4**]. Każdy z zestawów zawierał nie mniej niż 100 powtórnych analiz. Do analizy wybrałem 3 przypadki: (1) wynik testu powtarzalności metody nieznacznie przekraczający kryterium akceptacji 67%; (2) bardzo duży zestaw danych

($N > 350$); (3) metoda o wysokim stopniu powtarzalności. Zastosowanie nowej procedury pozwoliło ustalić, że możliwa jest redukcja liczby powtórnych analiz w każdym z powyższych przypadków (od 1 do 41 zredukowanych analiz). Różnica w wyniku testu powtarzalności wykonanego według nowego schematu i zgodnie z wytycznymi [1,2] nie przekroczyła 1%.



Ryc. 7. Schemat szacowania liczby powtórnych analiz. Symbole wyjaśniono w opisie Ryc. 6 (Figure 2 w **H4**).

Zastosowanie nowej procedury pozwala na największą redukcję liczby powtarzanych analiz w przypadku metod o wysokiej lub bardzo niskiej powtarzalności. Opracowany schemat postępowania jest uniwersalny i może być zastosowany do badania małych i dużych cząsteczek.

Odrzucenie hipotezy o spójności wymagań dotyczących liczby powtórnych analiz z kryteriami akceptacji testu powtarzalności metody [**H4**] skłoniło mnie do dalszych badań nad liczebnością powtórnych analiz [**H5**]. Analiza piśmiennictwa wskazała na obecność alternatywnych propozycji definiowania liczby powtórnych analiz: zarówno jako stałej liczby [16, 25], jak i stałej proporcji próbek w badaniu klinicznym [26]. Propozycjom tym brakowało jednak

uzasadnia statystycznego. Opisano również symulacje wyników testu powtarzalności metody przy założeniach różnych wartości dokładności i precyzji metody [27-29]. Niektóre założenia (jak dokładność 100%) [27, 28] lub wąski zakres stężeń [28, 29] nie odzwierciedlały jednak warunków doświadczalnych.

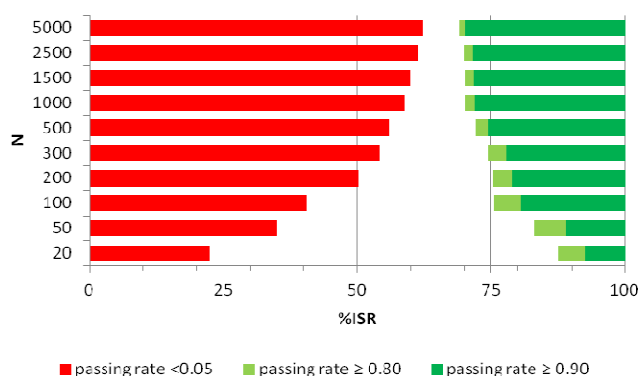
Dlatego celem kolejnego badania [**H5**] było zaproponowanie nowego modelu statystycznego. Zadaniem tego modelu była estymacja i optymalizacja liczby powtórnych analiz pozwalającej na potwierdzenie wiarygodności metody bioanalitycznej.

W celu uproszczenia modelu i ograniczenia podważalnych założeń, wykorzystałem dychotomiczny charakter wyników dla każdej z par analiz (oryginalnej i powtórzenia). Wynik dla każdej z par jest albo pozytywny (gdy kryteria dla %różnicy są spełnione) albo negatywny. Próbkowanie odbywa się ze skończonej populacji (tzn. spośród wszystkich próbek z badania klinicznego) i bez zwracania (tzn. dana para jest analizowana nie więcej niż jeden raz). Dlatego model statystyczny został oparty na rozkładzie hipergeometrycznym, który dotychczas nie był stosowany do weryfikacji sposobu prowadzenia i kryteriów akceptacji testu powtarzalności metody.

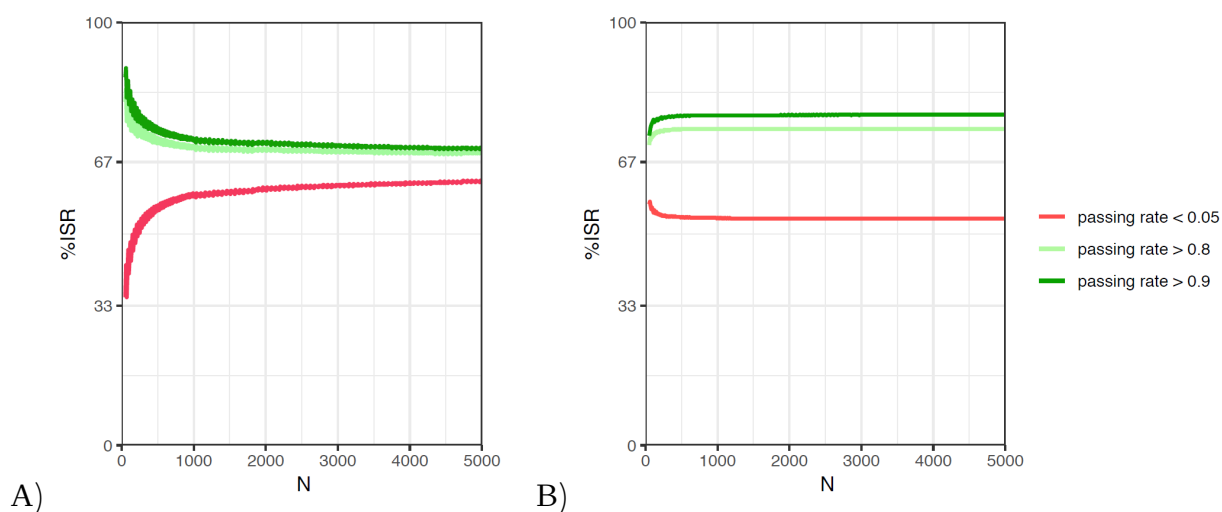
Obliczenia bazujące na nowym modelu statystycznym wykonałem dla różnych liczebności próbek w badaniu klinicznym, stosując stałe wartości proporcji próbek w badaniu klinicznym oraz stałe liczby powtarzanych próbek. Pozwoliło to na określenie w jakim stopniu metody powtarzalne są odróżniane od metod niepowtarzalnych. Analiza ta ujawniła, że obecnie zalecany sposób wykonania testu powtarzalności [1,2] powoduje, że odróżnienie metod powtarzalnych od niepowtarzalnych jest zależne od liczby próbek w badaniu klinicznym (Ryc. 8, 9A). Powyższa zależność jest trudna do zaobserwowania w przypadku stosowania stałej liczby powtórnych analiz (Ryc. 9B). Dlatego stała liczba powtórnych analiz, np. 30, jest bardziej właściwym sposobem wykonywania testu niż praktykowana obecnie stała proporcja.

Nowy model statystyczny jest komplementarny do opublikowanych symulacji [27-29], jednak jest w stosunku do nich uproszczony i bardziej odpowiada warunkom doświadczalnym. Dzięki wykorzystaniu dichotomicznego charakteru wyników poszczególnych par, model może być stosowany niezależnie

od kryteriów akceptacji dla %różnicy. Nowy model jest uniwersalny, ponieważ oprócz testu powtarzalności może być także stosowany do oceny zgodności danych z badań klinicznych uzyskanych różnymi metodami analitycznymi lub w różnych laboratoriach.



Ryc. 8. Rozróżnienie metod niepowtarzalnych (czerwony) i powtarzalnych (zielony) dla różnej liczby próbek w badaniu klinicznym (N) przy zastosowaniu obecnych zaleceń EMA [1] oraz FDA [2] (Figure 3 w **H5**); %ISR - powtarzalność metody.



Ryc. 9. %ISR wymagany do osiągnięcia danego prawdopodobieństwa spełnienia kryteriów akceptacji testu dla różnych liczebności próbek w badaniu klinicznym (N) przy zastosowaniu: (A) stałej proporcji powtarzanych próbek zgodnie z obecnymi zaleceniami EMA [1] oraz FDA [2]; (B) stałej liczby powtarzanych próbek wynoszącej 30. Rycina potwierdza, że %ISR zależy od liczebności próbek w badaniu klinicznym (N) gdy zastosowana jest stała proporcja, ale jest niezależny gdy powtarzana jest stała liczba próbek (Figure 6 w **H5**).

Nowy model statystyczny [H5] pozwala na optymalizację liczby powtórnie wykonywanych analiz. Przyczynia się do bardziej racjonalnego badania powtarzalności poprzez zmniejszenie liczby wykonywanych analiz, przy jednoczesnym zachowaniu zdolności testu do wykrywania problemów bioanalitycznych. Model daje podstawę do ponownego rozważenia sposobu wykonania testu powtarzalności metody. Nowy model może być stosowany do badań niekomercyjnych, a w przyszłości może również przyczynić się do zmiany zaleceń EMA i FDA dotyczących badań bioanalitycznych.

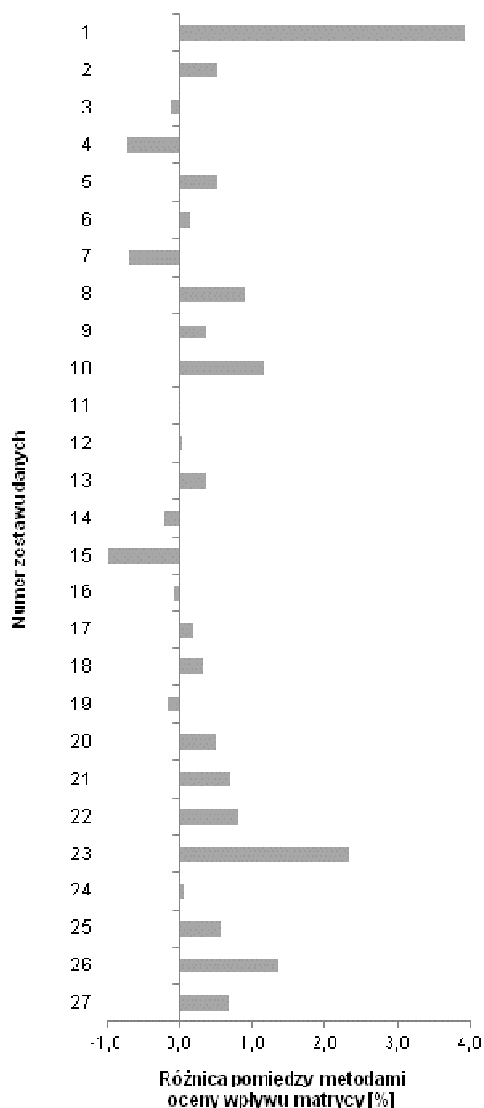
4.3.3.4. Analiza wpływu metod obliczeniowych na wyniki badania wpływu matrycy w metodach opartych na zastosowaniu spektrometrii mas sprzężonej z wysokosprawną chromatografią cieczową [H6]

Spektrometria mas sprzężona z wysokosprawną chromatografią cieczową jest obecnie podstawową techniką wykorzystywaną w bioanalizie związków niskocząsteczkowych, w tym w badaniach farmakokinetycznych. Otrzymanie wiarygodnych wyników analiz z zastosowaniem tej techniki wymaga oceny wpływu matrycy, czyli oddziaływania na intensywność sygnału analitu przez interferujące substancje endo- i egzogenne [30]. Opracowano metody jakościowe i ilościowe oszacowania tego wpływu [1, 30-33]. Od 2003 r. najszerzej stosowaną metodą oszacowania wpływu matrycy było obliczenie bezwzględnego i względnego wpływu matrycy wg Matuszewskiego i wsp. [30]. Uległo to zmianie w 2011 r., gdy EMA zaleciła nową metodę obliczeniową [1].

Zmiana metody obliczeniowej z zaproponowanej przez Matuszewskiego i wsp. [30] na zalecaną przez EMA [1] nie była dotychczas przedmiotem opracowań naukowych. Dlatego celem moich badań [H6] była analiza obecnych wymagań walidacyjnych poprzez znalezienie odpowiedzi na następujące pytania:

- (1) jaki jest zakres różnic wynikających z obliczeń obiema metodami?
- (2) czy różnice w obliczeniach mają charakter losowy czy systematyczny?
- (3) w jaki sposób włączenie wyników analizy roztworów niezawierających matrycy wpływa na wyniki obliczeń wpływu matrycy?

Porównania obu metod obliczeniowych dokonałem na podstawie 27 zestawów danych uzyskanych w wyniku badań wpływu matrycy przeprowadzonych podczas walidacji metod bioanalitycznych opracowanych w Instytucie Farmaceutycznym [H1,P1,P3,P5,P6,P10,P16]. Wybranymi analitami były związki niskocząsteczkowe o zróżnicowanej budowie chemicznej.



Ryc. 10. Różnica pomiędzy CV% znormalizowanych wobec wzorca wewnętrznego czynnika matrycowego oraz względnego wpływu matrycy (Figure 2 w **H6**).

Zaobserwowana różnica w obliczeniach wynosiła średnio 0,5% (zakres od -1,0% do +3,9%) i w żadnym z analizowanych przypadków nie wpłynęła na spełnienie kryteriów akceptacji. Tylko w 7 z 27 zestawów danych zaobserwowałem różnicę ujemną (Ryc. 10). Zgodnie z oczekiwaniem, wartości obliczone obiema metodami były ze sobą silnie skorelowane ($r^2 = 0.89$).

Wyniki badań wskazują, że metoda obliczeniowa zalecana przez EMA w zdecydowanej większości zestawów danych (tj. 20 na 27) była bardziej konserwatywna, chociaż zaobserwowaną różnicę trudno uznać za istotną. Przypuszczalnie różnica ta ma charakter systematyczny, ponieważ obliczenia wg EMA wymagają większej liczby danych wejściowych. Wykonana przeze mnie bardziej szczegółowa analiza uzyskanych wyników ujawniła, że szerszy zakres różnic, niż przy zastosowaniu pojedynczego kwadrupola, występuje przy zastosowaniu podwójnego kwadrupola.

Można to wyjaśnić niższymi stężeniami analitów lub bardziej skomplikowaną budową spektrometru, ponieważ oba czynniki mogą zwiększać zmienność

wyników pomiarów. Zgodnie z oczekiwaniem zakres różnic był większy dla niskich stężeń niż dla wysokich.

Badanie pozwoliło na dokonanie ogólnej analizy wpływu metod obliczeniowych na ilościową ocenę wpływu matrycy. Wynik mojego badania wskazuje też, że celowe jest jego rozszerzenie na inne laboratoria bioanalityczne oraz na inne warunki wykonania analiz (różny materiał biologiczny, typy spektrometrów mas, sposoby przygotowania próbek do analizy [P4,34]). Dalsze badania powinny być ukierunkowane na znalezienie odpowiedzi na pytanie, w jaki sposób włączenie wyników analizy roztworów niezawierających matrycy oddziałuje na wyniki obliczeń wpływu matrycy.

4.3.3.5. Porównanie wytycznych EMA i FDA dotyczących walidacji metod bioanalitycznych ze wskazaniem obszarów wymagających zmian [H7]

Rozwój nauk farmaceutycznych oraz technik analitycznych wymaga ciągłej aktualizacji wytycznych, które określają sposób wykonywania badań stanowiących podstawę do dopuszczenia do obrotu nowych produktów leczniczych. Ze względu na globalny charakter rynku farmaceutycznego, ujednolicenie wymagań stawianych przez urzędy rejestracji w różnych częściach świata pozwoliłoby na przyspieszenie i zmniejszenie kosztów opracowania nowych produktów leczniczych. Temu celowi służą działania podejmowane przez Międzynarodową Radę Harmonizacji Wymagań Technicznych dla Rejestracji Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ICH).

Przykładem dotychczas nie ujednoliconych zaleceń są wytyczne dotyczące walidacji metod bioanalitycznych. Publikacja nowej wytycznej FDA w 2018 r. [2] jest krokiem w stronę unifikacji wymagań, ponieważ zapisy tej wytycznej są bliższe zapisom wytycznej EMA [1] niż zapisy wcześniejszej wytycznej FDA [35] czy projektu wytycznej z 2013 r. [36]. Celem analizy [H7] było porównanie wytycznych EMA [1] i FDA [2], wskazanie ich zalet oraz możliwości udoskonalenia, ponieważ ICH prowadzi prace nad ujednoliceniem wymagań dotyczących walidacji metod bioanalitycznych [4].

Terminologia stosowana w obu dokumentach jest w zdecydowanej większości zbieżna, jednak istnieją nazwy parametrów stosowane wyłącznie przez FDA (np. odzysk) lub przez EMA (np. czynnik matrycowy). Należy też zwrócić uwagę na różnice pomiędzy nomenklaturą stosowaną w bioanalizie oraz w innych obszarach chemii analitycznej, np. zgodną z zaleceniami IUPAC [37-40].

Zidentyfikowano różnice w metodologii wykonywania doświadczeń walidacyjnych oraz w kryteriach akceptacji. FDA w sposób bardziej precyzyjny określa wymagania odnośnie dokumentów systemowych (standardowych procedur operacyjnych) obowiązujących w laboratorium. Natomiast zaletą wytycznej EMA jest podanie wzorów stosowanych do obliczania konkretnych parametrów. Dzięki temu nie ma wątpliwości interpretacyjnych i można porównywać wartości uzyskane dla danego parametru w różnych laboratoriach.

Jedną z głównych zalet wytycznej FDA jest dokładna i klarowna prezentacja – w postaci tabel – wymagań dotyczących dokumentacji i przygotowania sprawozdań z badań. Taki sposób prezentacji ułatwia laboratorium spełnienie wymagań, a urzędowi ocenę wyników badań.

Walidacja metod bioanalitycznych jest dobrze ugruntowanym obszarem nauk farmaceutycznych, zwłaszcza dla związków niskocząsteczkowych. Jednak i w tym obszarze pozostają zagadnienia wymagające dalszych badań, które wskazałem w pracy **H7**. Jednym z kluczowych parametrów, decydujących o wiarygodności metod bioanalitycznych, jest sposób oceny wpływu matrycy w metodach LC-MS [**H6**,33,41,42]. Kolejnym zagadnieniem jest badanie powtarzalności metody, a w szczególności: analiza przyczyn nie spełnienia kryteriów akceptacji przez poszczególne pary wyników [18] oraz liczba próbek analizowanych powtórnie [**H4**,**H5**]. Ważne wydaje się również wprowadzenie uzasadnionych statystycznie metod badania stabilności analitu w materiale biologicznym, np. zastosowanie przedziałów ufności [**P24**,43]. Obszarem wymagającym dalszych badań jest metodologia oceny wpływu leków podawanych równolegle pacjentowi [44,45] oraz sposób wykonywania walidacji dla analitów będących substancjami endogennymi [46-50]. Argumenty statystyczne [51] wskazują też na zasadność rozszerzenia kryteriów akceptacji nie tylko dla dolnej, ale także dla górnej granicy oznaczalności. Doprecyzowania wymaga sposób walidacji metod

opartych na suchej kropli krwi, w szczególności w przypadku zmiennego współczynnika podziału analitu pomiędzy osocze i krew [52] oraz problemów związanych z hematokrytem [53]. FDA [2] opisuje sposób porównania danych bioanalitycznych uzyskiwanych różnymi metodami, ale nie wyjaśnia potrzeby przeprowadzenia tego testu na minimum 20 próbkach.

Ciekawą koncepcją jest propozycja fundamentalnej zmiany podejścia do kryteriów akceptacji [54]. Obecnie podstawą zdefiniowania kryteriów są możliwości techniczne. European Bioanalysis Forum proponuje określenie kryteriów na podstawie decyzji podejmowanych w wyniku danego badania.

Globalny charakter bioanalizy jest sprawą oczywistą [55-57], więc zbliżenie zaleceń FDA i EMA jest pozytywnym sygnałem dla nauk farmaceutycznych. Porównanie wytycznych EMA [1] i FDA [2] może mieć zastosowanie w praktyce bioanalitycznej: (1) do szkolenia młodych pracowników, (2) jako dokument referencyjny do opracowania standardowych procedur operacyjnych obowiązujących w danym laboratorium, a także (3) jako perspektywa laboratoryjna przy harmonizacji i doskonaleniu wymagań rejestracyjnych.

4.3.3.6. Najważniejsze osiągnięcia wynikające z przeprowadzonych badań

- **H1 – zrealizowanie celu szczegółowego 1:** Potwierdzenie, że znakowany izotopowo analit ($^2\text{H}_6$ -olmesartan) może być zastosowany jako wzorzec wewnętrzny do oznaczania olmesartanu w osoczu ludzkim za pomocą LC-MS. Nowa metoda bioanalityczna została zwalidowana zgodnie z zaleceniami EMA, a następnie z powodzeniem zastosowana podczas badania równoważności biologicznej.
- **H2 – zrealizowanie celu szczegółowego 2:** Opracowanie nowego typu graficznej prezentacji danych z badania powtarzalności metody: kumulatywnego wykresu powtarzalności metody (ang. *cumulative ISR plot*). Opracowanie kombinacji dwóch wykresów pozwalających na równoczesną ocenę spełnienia kryteriów akceptacji dla indywidualnych wyników oraz dla ostatecznego wyniku testu. Kombinacja wykresów umożliwia monitorowanie trendów zależnych od czasu oraz od wartości mierzonego

stężenia. Unifikacja sposobu graficznego prezentowania danych ułatwi ocenę badań wykonanych w różnych laboratoriach.

- **H3 – zrealizowanie celu szczegółowego 2:** Rozszerzenie koncepcji kumulatywnego wykresu powtarzalności w sposób ułatwiający znalezienie przyczyny wystąpienia wyników niespełniających kryteriów akceptacji poprzez zastosowanie skali kolorów dla klas %różnicy oraz różnych symboli dla dodatkowych cech (np. klasa stężenia analitu, okres badania).
- **H4 – zrealizowanie celu szczegółowego 3:** Zaobserwowanie braku zgodności pomiędzy sposobem wykonywania testu powtarzalności metody, a kryteriami akceptacji. Opracowanie adaptacyjnej procedury szacowania liczebności powtórzeń eliminującej powtarzające się analizy, które nie wpływają na spełnienie kryteriów akceptacji testu.
- **H5 – zrealizowanie celu szczegółowego 3:** Nowy model statystyczny oparty na zastosowaniu rozkładu hipergeometrycznego pozwala na lepsze zrozumienie i optymalizację testu powtarzalności metody. Analiza ujawniła, że obecnie kryteria akceptacji są zależne od liczby próbek w badaniu klinicznym, dlatego zaproponowano wykonywanie stałej liczby powtórzeń. Model stwarza podstawę naukową do zmiany metodologii badania powtarzalności metod bioanalitycznych.
- **H6 – zrealizowanie celu szczegółowego 4:** Porównanie metod obliczania wpływu matrycy wskazuje, że metoda obliczeniowa zalecana przez EMA jest bardziej konserwatywna. Większe różnice pomiędzy wynikami obliczeń były widoczne dla MS/MS niż dla MS oraz dla niskich stężeń niż dla wysokich.
- **H7 – zrealizowanie celu szczegółowego 5:** Zalecenia FDA i EMA dotyczące walidacji metod bioanalitycznych są zbliżone. Zaletami wytycznej FDA są czytelność i dokładny opis wymagań dotyczących sprawozdania wyników badań. Wytyczna EMA bardziej precyzyjnie opisuje praktyczny sposób wykonania doświadczeń. Porównanie wytycznych FDA i EMA oraz wskazanie obszarów do dalszych badań może być pomocne przy doskonaleniu globalnych wytycznych w w/w zakresie.

4.4. Piśmiennictwo

- [1] European Medicines Agency, Guideline on bioanalytical method validation. (EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr. 2**). London, 2011.
- [2] U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, 2018.
- [3] European Medicines Agency, Guideline on the Investigation of bioequivalence. (CPMP/EWP/QWP/1401/98/ Rev. 1 Corr.**). London, 2010.
- [4] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, Final Endorsed Paper. M10: Bioanalytical Method Validation, 2016.
- [5] P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds, et al., Global burden of hypertension: analysis of worldwide data, *Lancet* 365 (2005) 217-223.
- [6] L. Manzoli, M.E. Flacco, S. Boccia, et al., Generic versus brand-name drugs used in cardiovascular diseases, *Eur. J. Epidemiol.* 31 (2016) 351-368.
- [7] Y. Yu, Y.-N. Hou, Y.-Q. Hu, et al., Pharmacokinetics of olmesartan, a new angiotensin II receptor blocker, in Chinese healthy subjects, *Asian J. Pharmacodyn. Pharmacokin.* 6 (2006) 219-223.
- [8] W. Qi, Q. Zhao, J. Jiang, P. Hu, Simultaneous determination of olmesartan and amlodipine in human plasma and urine by ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. B.* 938 (2013) 27-34.
- [9] D. Liu, P. Hu, N. Matsushima, et al., Quantitative determination of olmesartan in human plasma and urine by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. B.* 856 (2007) 190-197.
- [10] D. Liu, J. Jiang, P. Wang, et al., Simultaneous quantitative determination of olmesartan and hydrochlorothiazide in human plasma and urine by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. B.* 878 (2010) 743-748.
- [11] K.-Y. Li, J.-P. Liang, B.-Q. Hu, et al., The relative bioavailability and fasting pharmacokinetics of three formulations of olmesartan medoxomil 20-mg capsules and tablets in healthy Chinese male volunteers: an open label, randomized-sequence, single-dose, three-way crossover Study, *Clin. Ther.* 32 (2010) 1674-1680.
- [12] P. Sengupta, A.K. Sarkar, U. Bhaumik, et al., Development and validation of an LC-ESI-MS/MS method for simultaneous quantitation of olmesartan and pioglitazone in rat plasma and its pharmacokinetic application, *Biomed. Chromatogr.* 24 (2010) 1342-1349.
- [13] V.V. Vaidya, S.M.N. Roy, S.M. Yetal, et al., LC-MS-MS determination of olmesartan in human plasma, *Chromatographia* 67 (2008) 147-150.
- [14] J. Wieling, LC-MS-MS Experiences with Internal Standards, *Chromatographia* 55 (2002) 107-113.
- [15] S. Wang, M. Cyronak, E. Yang, Does a stable isotopically labeled internal standard always correct analyte response? A matrix effect study on a LC/MS/MS method for the determination of carvedilol enantiomers in human plasma, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 43 (2007) 701-707.
- [16] M.L. Rocci, V. Devanarayan, D.B. Haughey, P. Jardieu, Confirmatory reanalysis of incurred bioanalytical samples, *AAPS J.* 9 (2007) E336-E343.
- [17] J.W.A. Findlay, M.M. Kelley, ISR: background, evolution and implementation, with specific consideration for ligand-binding assays, *Bioanalysis* 6 (2014) 393-402.

- [18] A.M. Tan, S. Gagnon-Carignan, S. Lachance, et al., Beyond successful ISR: case-by-case investigations for unmatched reassay results when ISR passed, *Bioanalysis*. 3 (2011) 1031-1038.
- [19] M. Barfield, S. Ahmad, M. Busz, GlaxoSmithKline's experience of incurred sample reanalysis for dried blood spot samples, *Bioanalysis*. 3 (2011) 1025-1030.
- [20] F.E. Lytle, R.K. Julian, A.M. Tabert, Incurred sample reanalysis: enhancing the Bland-Altman approach with tolerance intervals, *Bioanalysis*. 1 (2009) 705-714.
- [21] T. de Boer T, J. Wieling. Incurred sample accuracy assessment: design of experiments based on standard addition, *Bioanalysis*. 3 (2011) 983-992.
- [22] M. Yadav, P.S. Shrivastav, Incurred sample reanalysis (ISR): a decisive tool in bioanalytical research, *Bioanalysis*. 3 (2011) 1007-1024.
- [23] <http://52.31.27.158/isr/> (dostęp 12 lutego 2019)
- [24] <http://52.31.27.158/isr3d/> (dostęp 12 lutego 2019)
- [25] P. Timmerman, S. Luedtke, P. van Amsterdam, et al., Incurred sample reproducibility: views and recommendations by the European Bioanalysis Forum, *Bioanalysis*. 1 (2009) 1049-1056.
- [26] E. Fluhler, F. Vazvaei, P. Singhal et al., Repeat analysis and incurred sample reanalysis: recommendation for best practices and harmonization from the Global Bioanalysis Consortium harmonization team, *AAPS J.* 16 (2014) 1167-1174.
- [27] D. Hoffman, Statistical considerations for assessment of bioanalytical incurred sample reproducibility, *AAPS J.* 11 (2009) 570-580.
- [28] T.M. Thway, M. Eschenberg, D. Calamba, et al., Assessment of incurred sample reanalysis for macromolecules to evaluate bioanalytical method robustness: effects from imprecision, *AAPS J.* 13 (2011) 291-298.
- [29] S. Subramaniam, D. Patel, B.M. Davit, D.P. Conner, Analysis of imprecision in incurred sample reanalysis for small molecules, *AAPS J.* 17 (2015) 206-215.
- [30] B.K. Matuszewski, M.L. Constanzer, C.M. Chavez-Eng, Strategies for the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical methods based on HPLC-MS/MS, *Anal. Chem.* 75 (2003) 3019-3030.
- [31] R. Bonfiglio, R.C. King, T.V. Olah, K. Merkle, The effects of sample preparation methods on the variability of the electrospray ionization response for model drug compounds, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 13 (1999) 1175-1185.
- [32] J.L. Little, M.F. Wempe, C.M. Buchanan, Liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry method development for drug metabolism studies: Examining lipid matrix ionization effects in plasma, *J. Chromatogr. B* 833 (2006) 219-230.
- [33] B.K. Matuszewski, Standard line slopes as a measure of a relative matrix effect in quantitative HPLC-MS bioanalysis, *J. Chromatogr. B* 830 (2006) 293-300.
- [34] J. Giebułtowski, G. Kojro, R. Piotrowski, et al., Cloud-point extraction is compatible with liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry for the determination of antazoline in human plasma, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 128 (2016) 294-301.
- [35] U.S. Food and Drug Administration, Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, 2001.
- [36] U.S. Food and Drug Administration, Draft Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, 2013.
- [37] M. Thompson, S.L.R. Ellison, R. Wood, Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis (IUPAC Technical Report), *Pure Appl. Chem.* 74 (2002) 835-855.

- [38] Y. Huang, R. Shi, W. Gee, R. Bonderud, Matrix effect and recovery terminology issues in regulated drug bioanalysis, *Bioanalysis*. 4 (2012) 271–279.
- [39] A. Kruve, R. Rebane, K. Kipper, et al., Tutorial review on validation of liquid chromatography–mass spectrometry methods: Part I, *Anal. Chim. Acta*. 870 (2015) 29–44.
- [40] A. Kruve, R. Rebane, K. Kipper, et al., Tutorial review on validation of liquid chromatography–mass spectrometry methods: Part II, *Anal. Chim. Acta*. 870 (2015) 8–28.
- [41] J.-F. Bienvenu, G. Provencher, P. Bélanger, et al., Standardized Procedure for the Simultaneous Determination of the Matrix Effect, Recovery, Process Efficiency, and Internal Standard Association, *Anal. Chem.* 89 (2017) 7560–7568.
- [42] P. Adamowicz, W. Wrzesień, Simple approach for evaluation of matrix effect in the mass spectrometry of synthetic cannabinoids, *J. Anal. Chem.* 71 (2016) 794–802.
- [43] U. Timm, M. Wall, D. Dell, A new approach for dealing with the stability of drugs in biological fluids, *J. Pharm. Sci.* 74 (1985) 972–977.
- [44] M. Filist, I. Szlaska, M. Kaza, T. Pawiński, Validated HPLC-UV method for determination of naproxen in human plasma with proven selectivity against ibuprofen and paracetamol, *Biomed. Chromatogr.* 30 (2016) 953–961.
- [45] M. de Zwart, B. Lausecker, S. Globig, et al., Co-medication and interference testing in bioanalysis: a European Bioanalysis Forum recommendation, *Bioanalysis*. 8 (2016) 2065–2070.
- [46] R. Thakare, Y.S. Chhonker, N. Gautam, et al., Quantitative analysis of endogenous compounds, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 128 (2016) 426–437.
- [47] N.C. van de Merbel, Quantitative determination of endogenous compounds in biological samples using chromatographic techniques, *TrAC Trends Anal. Chem.* 27 (2008) 924–933.
- [48] K. Kosicka, A. Siemiątkowska, D. Pałka, et al., Detailed analysis of cortisol, cortisone and their tetrahydro- and allo-tetrahydrometabolites in human urine by LC–MS/MS, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 140 (2017) 174–181.
- [49] M. Karaźniewicz-Łada, A. Głowska, A. Komosa, et al., Analysis of retinol, α -tocopherol, 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 in plasma of patients with cardiovascular disease by HPLC–MS/MS method, *Biomed. Chromatogr.* 32 (2018) e4278, doi: 10.1002/bmc.4278.
- [50] D. Tsikas, Bioanalytical method validation of endogenous substances according to guidelines by the FDA and other organizations: Basic need to specify concentration ranges, *J. Chromatogr. B.* 1093–1094 (2018) 80–81.
- [51] U. Eberlein, M. Peper, M. Fernández, et al., Calibration of the γ -H2AX DNA double strand break focus assay for internal radiation exposure of blood lymphocytes, *PLOS One* 10 (2015) e0123174.
- [52] R.Z. Hahn, P.C. Arnhold, N.B. Andriguetti, et al. Determination of irinotecan and its metabolite SN-38 in dried blood spots using high-performance liquid-chromatography with fluorescence detection, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 150 (2018) 51–58.
- [53] S. Velghe, L. Delahaye, C.P. Stove, Is the hematocrit still an issue in quantitative dried blood spot analysis?, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 163 (2019) 188–196.
- [54] P. Timmerman, M. Golob, J. Goodman, et al., Toward decision-based acceptance criteria for Bioanalytical Method Validation: a proposal for discussion from the European Bioanalysis Forum, *Bioanalysis*. 10 (2018) 1255–1259.

- [55] N. Kadian, K.S.R. Raju, M. Rashid, et al., Comparative assessment of bioanalytical method validation guidelines for pharmaceutical industry, J. Pharm. Biomed. Anal. 126 (2016) 83–97.
- [56] P. Timmerman, S. Lowes, D.M. Fast, F. Garofolo, Request for global harmonization of the guidance for Bioanalytical Method Validation and sample analysis, Bioanalysis. 2 (2010) 683.
- [57] P. van Amsterdam, M. Arnold, S. Bansal, et al., Building the Global Bioanalysis Consortium - working towards a functional globally acceptable and harmonized guideline on bioanalytical method validation, Bioanalysis. 2 (2010) 1801–1803.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych

5.1. Działalność naukowo-badawcza przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora

Przed uzyskaniem stopnia naukowego doktora prowadziłem badania w zakresie opracowania nowych metod bioanalitycznych oraz dotyczące wybranych testów wykonywanych podczas walidacji metod bioanalitycznych (stabilność, wpływ matrycy). Badania były prowadzone jedynie w Zakładzie Farmakologii i we współpracy ze statystykiem z Instytutu Farmaceutycznego. Dorobek naukowy z tego okresu obejmuje:

- 3 prace oryginalne, w tym 1 opublikowana w czasopiśmie znajdującym się w bazie Journal Citation Reports (JCR); w 1 pracy jestem pierwszym autorem i autorem korespondencyjnym
- 4 prace przeglądowe, w tym 3 opublikowana w czasopismach znajdujących się w bazie JCR; w 3 pracach jestem pierwszym autorem
- 6 streszczeń z doniesień na konferencjach naukowych, 1 rozdział w monografii
- Łączny *impact factor* = 5,418 (według listy JCR zgodnie z rokiem opublikowania), łączna punktacja MNiSW = 89

5.2. Działalność naukowo-badawcza po uzyskaniu stopnia naukowego doktora

Po uzyskaniu stopnia naukowego doktora skoncentrowałem się na pracach koncepcyjnych i planowaniu nowych metod bioanalitycznych. Kontynuowałem badania nad walidacją metod bioanalitycznych i rozszerzyłem swoje zainteresowania badawcze na farmakokinetykę (równoważność biologiczna, dostępność biologiczna). Nowym obszarem było poszukiwanie alternatywnych metod przygotowania próbek do analizy (ekstrakcja w punkcie zmętnienia, polimery wdrukowane).

Ważnym elementem mojej pracy stało się pozyskiwanie środków na badania zarówno poprzez przygotowanie aplikacji grantowych jak i bezpośrednią

współpracę badawczą z partnerami przemysłowymi. Pozwoliło to na poszerzenie współpracy naukowej i badawczej o czołowe ośrodki w kraju (w tym ośrodki o statusie KNOW). Kolejnym etapem było poszerzenie współpracy zagranicznej uwieńczone przyznaniem finansowania z programu Horyzont 2020 dla projektu ORBIS, którego jestem inicjatorem, a obecnie dyrektorem Komitetu sterującego. Konsekwencją poszerzenia współpracy są wieloosrodkowe publikacje z autorami reprezentującymi ośrodki naukowe i badawcze oraz firmy farmaceutyczne. Znacząco rozwinąłem umiejętność opracowania wyników badań, co spowodowało wzrost jakości i liczby publikacji w ostatnich latach. Dorobek naukowy z tego okresu obejmuje:

- 21 prac oryginalnych, w tym 21 opublikowanych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR); w 6 pracach jestem pierwszym autorem, w 11 autorem korespondencyjnym
- 5 prac przeglądowych, w tym 3 opublikowane w czasopismach znajdujących się w bazie JCR; w 2 pracach jestem pierwszym autorem, w 2 autorem korespondencyjnym
- 44 streszczenia z doniesień na konferencjach naukowych, 2 rozdziały w monografiach
- Łączny *impact factor* = 43,022 (według listy JCR zgodnie z rokiem opublikowania), łączna punktacja MNiSW = 597

5.3. Autorstwo lub współautorstwo publikacji naukowych w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR)

Prace z lat 2017-2019, wchodzące w skład cyklu habilitacyjnego przedstawiłem na stronie 7.

- P1** K. Buś-Kwaśnik, **P.J. Rudzki** ✉, H. Ksycińska, A. Leś, K. Serafin-Byczak, J. Raszek, A. Bielak, A. Wybraniec, A.E. Płatek, F.M. Szymański, T. Łazowski: *Bioequivalence study of 2.5 mg film-coated bisoprolol tablets in healthy volunteers*, Kardiol. Pol. 1 (2017) 48-54. **IF=1.213; MNiSW=15**
- P2** M. Kaza ✉, E. Piorkowska, M. Filist, **P.J. Rudzki**: *HPLC-UV assay of imatinib in human plasma optimized for bioequivalence studies*, Acta Polon. Pharm. 73 (6) (2016) 1495-1503. **IF=0,745; MNiSW=15**
- P3** K. Buś-Kwaśnik ✉, M. Filist, **P.J. Rudzki**: *Environmentally-friendly LC/MS determination of eplerenone in human plasma*, Acta Polon. Pharm. 73 (6) (2016) 1487-1493. **IF = 0,745; MNiSW = 15**
- P4** J. Giebułtowiec ✉, G. Kojro, K. Buś-Kwaśnik, **P.J. Rudzki**, R. Marszałek, A. Leś, P. Wroczyński: *Cloud-point extraction is compatible with liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry for the determination of bisoprolol in human plasma* J. Chromatog. A 1423 (2015) 39-46. **IF = 3.926; MNiSW = 40**
- P5** J. Musijowski ✉, E. Piorkowska, **P.J. Rudzki**: *Determination of sunitinib in human plasma using liquid chromatography coupled with mass spectrometry*. J. Sep. Sci. 37 (2014) 2652-2658 **IF = 2,737; MNiSW = 30**

- P6** M. Filist ✉, K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, **P.J. Rudzki**: Simplified LC-MS/MS method enabling the determination of azithromycin in human plasma after a low 100 mg dose administration. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 100 (2014) 184-189. **IF = 2,979; MNiSW = 35**
- P7** M. Kaza ✉, E. Gilant, M. Filist, I. Szlaska, T. Pawiński, **P.J. Rudzki**: Determination of duloxetine in human plasma with proven lack of influence of the major metabolite 4-hydroxyduloxetine. *Clin. Biochem.* 47 (2014) 1313-1315. **IF = 2,275; MNiSW = 30**
- P8** E. Piórkowska ✉, M. Kaza, J. Filatiuk, I. Szlaska, T. Pawiński, **P.J. Rudzki**: Rapid and simplified HPLC-UV method with on-line wavelength switching for determination of capecitabine in human plasma. *Die Pharmazie* 7 (2014) 500-505. **IF = 1,052; MNiSW = 15**
- P9** **P.J. Rudzki** ✉, M. Kaza, A. Leś, E. Gilant, H. Ksycińska, K. Serafin-Byczak, M. Troć, J. Raszek, E. Piątkowska-Chabuda, M. Skowrońska-Smolak, A. Tarasiuk, E. Wilkowska, T. Łazowski: Bioequivalence study of 8 mg ondansetron film-coated tablets in healthy Caucasian volunteers. *Drug Res.* 64 (2014) 220-224. **IF = 0,701; MNiSW = 15**
- P10** J. Musijowski ✉, M. Filist, **P.J. Rudzki**: Sensitive single quadrupole LC/MS method for determination of lapatinib in human plasma, *Acta Pol. Pharm.*, 71 (2014) 1029-1036. **IF = 0,737; MNiSW = 15**
- P11** K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, A. Leś, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki** ✉, J. Raszek, T. Łazowski, A. Bielak, A. Wybraniec: Bioequivalence and pharmacokinetics of two 10-mg bisoprolol formulations as film-coated tablets in healthy white volunteers: a randomized, crossover, open-label, 2-period, single-dose, fasting study, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 50 (2012) 909-919. **IF = 1,200; MNiSW = 20**
- P12** M. Kaza ✉, A. Leś, K. Serafin-Byczak, H. Ksycińska, **P.J. Rudzki**, P. Gutkowski, T. Drewniak, A. Gutkowska, A. Tarasiuk, E. Piątkowska-Chabuda, M. Skowrońska-Smolak, E. Wilkowska: Bioequivalence study of 500 mg cefuroxime axetil film-coated tablets in healthy volunteers. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* 69 (2012) 1356-1363. **IF = 0,665; MNiSW = 15**
- P13** E. Gilant ✉, M. Kaza, A. Szlagowska, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**: Validated HPLC method for determination of temozolomide in human plasma. *Acta Polon. Pharm.* 69 (2012) 1347-1355. **IF = 0,665; MNiSW = 15**
- P14** **P.J. Rudzki**, A. Szlagowska, M. Kaza ✉: Walidacja metod bioanalitycznych. Nowa wytyczna Europejskiej Agencji Leków. *Przem. Chem.* 91(3) (2012) 389-392. **IF = 0,344; MNiSW = 15**
- P15** J. Musijowski ✉, E. Gilant, **P.J. Rudzki**: Sterowanie selektywnością w badaniach farmakokinetycznych. *Przem. Chem.* 91(3) (2012) 381-386. **IF = 0,344; MNiSW = 15**
- P16** H. Ksycińska, K. Buś-Kwaśnik, A. Szlagowska, **P.J. Rudzki** ✉: Development and validation of a sensitive liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the determination of exemestane in human plasma, *J. Chromatogr. B* 879 (2011) 1905-1910. **IF = 2,888; MNiSW = 35**
- P17** A. Szlagowska, M. Kaza ✉, **P.J. Rudzki**: Validated HPLC method for determination of cefuroxime in human plasma, *Acta Polon. Pharm.* 67 (2010) 677-681. **IF = 0,465; MNiSW = 13**
- P18** **P.J. Rudzki**, K. M. Buś, H. Ksycińska ✉, K. Kobylińska, An overview of chromatographic methods coupled with mass spectrometric detection for determination of angiotensin-converting enzyme inhibitors in biological material, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 44 (2007) 356-367. **IF = 2,761; MNiSW = 27**
- P19** **P.J. Rudzki**, K. M. Buś, H. Ksycińska, K. Kobylińska ✉, Wpływ materiału biologicznego na oznaczanie substancji leczniczych i ich metabolitów za pomocą LC-MS, *Przem. Chem.* 86 (2007) 789-792. **IF = 0,196; MNiSW = 13**
- P20** H. Ksycińska ✉, **P. Rudzki**, M. Bukowska-Kiliszek: Determination of clopidogrel metabolite (SR26334) in human plasma by LC-MS, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 41 (2006), 533-539. **IF = 2,032; MNiSW = 20**
- P21** **P.J. Rudzki**, K. Kobylińska ✉: Zastosowanie techniki LC-MS-MS do oznaczania stężeń substancji leczniczych w materiale biologicznym, *Przem. Chem.* 85 (2006) 360-362. **IF = 0,429; MNiSW = 10**

5.4. Autorstwo lub współautorstwo publikacji naukowych w czasopismach innych niż znajdujące się w bazie Journal Citation Reports (JCR)

- P22** P.J. Rudzki ✉, M. Filist, K. Buś-Kwaśnik: Wybór analitu w badaniach równoważności biologicznej – przypadek prasugrelu, *Farm. Pol.* 72(3) (2016) 153-156. **MNiSW = 8**
- P23** M. Kaza ✉, A. Szlagowska, P.J. Rudzki, Walidacja metod bioanalitycznych stosowanych w badaniach farmakokinetycznych, *Farm. Pol.* 12 (2009) 839-844. **MNiSW = 6**
- P24** P.J. Rudzki ✉, A. Leś: Application of confidence intervals to bioanalytical method validation-drug stability in biological matrix testing, *Acta Polon. Pharm.* 65 (2008) 743-747. **MNiSW = 13**
- P25** H. Ksycińska, P.J. Rudzki, A. Sarosiek: Validated LC-MS method for determination of tamsulosin in human plasma and its application to pharmacokinetic study, *Acta Polon. Pharm.* 62 (2006) 417-419. **MNiSW = 6**
- P26** B. Krassowska-Świebocka, P. Rudzki: Metody otrzymywania soli diarylojodoniowych i jodyloarenów oraz ich zastosowanie w syntezie organicznej, *Biul. Wydz. Farm. AMW* 1 (2004) 1-9.

5.5. Rozdziały w monografiach i inne publikacje

1. Rozdział *Bioequivalence bridge between regulatory authorities, industry and science*, w książce *History of Hungarian Bioequivalence Workshops*, Editor: Imre Klebovich, Medicina Publishing House Ltd., Budapest, Hungary 2014.
2. Rozdział *Zakład Farmakologii*, w książce *60 lat Instytutu Farmaceutycznego 1952-2012*, str. 55-62, Studio BAK; Warszawa 2012.
3. Rozdział *Calibration curve in bioanalysis – a case study*, w książce *Chemometrics – Methods and Applications*, str. 321-327, Institute of Forensic Research Publishers; Kraków 2006.
4. Współautor 13 notatek sprawozdawczych z konferencji i warsztatów równoważności biologicznej opublikowanych w *Farmacji Polskiej*.

5.6. Sumaryczny *impact factor* publikacji naukowych według listy Journal Citation Reports (JCR), zgodnie z rokiem opublikowania

Łączny *impact factor* publikacji naukowych mojego współautorstwa według listy JCR zgodnie z rokiem opublikowania wynosi **48,440**, łączna punktacja MNiSW wynosi **686**.

5.7. Liczba cytowań publikacji według bazy Web of Science (WoS)

Liczba cytowań publikacji naukowych mojego współautorstwa według bazy Web of Science (Core Collection) wynosi **131** (bez autocytowań, stan na 12 II 2019).

5.8. Index Hirscha opublikowanych publikacji według bazy Web of Science (WoS)

Index Hirscha opublikowanych publikacji naukowych mojego współautorstwa według bazy Web of Science (Core Collection) wynosi **7** (stan na 12 II 2019).

5.9. Kierowanie międzynarodowymi lub krajowymi projektami badawczymi oraz udział w takich projektach

5.9.1. Projekty międzynarodowe (Horyzont 2020)



Jestem inicjatorem projektu ORBIS (*Open Research Biopharmaceutical Internships Support*),



który uzyskał finansowanie z Komisji Europejskiej w konkursie *Research and Innovation Staff Exchange* (RISE) w ramach Działania Marii Skłodowskiej-Curie Programu Ramowego Horyzont 2020 (H2020-MSCA-RISE-2017, grant nr 778051). Liderem projektu jest Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Konsorcjum tworzą ośrodki naukowe i przedsiębiorstwa z krajów członkowskich i stowarzyszonych z Unią Europejską: Instytut Farmaceutyczny w Warszawie, Trinity College w Dublinie (Irlandia), Uniwersytet w Helsinkach (Finlandia), Zentiva k.s. (Czechy), Applied Process Company Ltd. (Irlandia) i Physiolution GmbH (Niemcy), Farmak JSC (Ukraina). Partnerem projektu jest Rutgers, The State University of New Jersey (USA). Planowany czas realizacji to lata 2018-2022.

Funkcje w projekcie:

- **Dyrektor komitetu sterującego (XII 2018 – obecnie)**
- **Członek komitetu sterującego (III 2018 – obecnie)**
- **Współlider pakietu WP3 „Biofarmaceutyczna ocena postaci leków i systemów ich dostarczania” (III 2018 – obecnie)**
- **Lider pakietu WP6 „Komunikacja i rozpowszechnianie” (III – XII 2018)**

5.9.2. Projekty krajowe: Narodowe Centrum Nauki (NCN)



OPUS 2015/19/B/ST4/03743: *Badania nad zastosowaniem polimerów wdrukowanych molekularnie do analizy substancji farmaceutycznych w układach biologicznych*

Projekt realizowany w konsorcjum: Instytut Chemii Fizycznej PAN, Instytut Farmaceutyczny, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM, Wydział Matematyczno-Przyrodniczy. Szkoła Nauk Ścisłych (Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie)

- Współautor koncepcji badań i wniosku grantowego

- **Funkcja: Lider zadań w Instytucie Farmaceutycznym (2016-obecnie):**
Zad. 1. Opracowanie metod bioanalitycznych z zastosowaniem klasycznych technik przygotowania próbek; Zad. 9. Porównanie metod bioanalitycznych z zastosowaniem polimerów wdrukowanych molekularnie i klasycznych technik analitycznych

2011/03/B/NZ9/01335: *Badania właściwości farmakologicznych składników soku mlecznego i ekstraktów z glistnika jaskółcze ziele (Chelidonium majus L.)*

Projekt realizowany przez: Wydział Biologii Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu

- Współautor wniosku grantowego
- **Funkcja: Główny wykonawca, Lider zadania w Instytucie Farmaceutycznym (2012-2016):** Zad. 4. Identyfikacja substancji niebiałkowych, które towarzyszą białkom o aktywności nukleolitycznej zawartych we frakcjach po rozdzieleniu metodą LC-MS/MS

5.9.3. Projekty krajowe: Narodowe Centrum Badań i Rozwoju

(NCBR)



INNOMED/I/10/NCBR/2014: *Opracowanie technologii wytwarzania innowacyjnego przeciwnowotworowego produktu leczniczego hamującego biosyntezę androgenów*

Projekt realizowany w konsorcjum: VIPHARM S.A., Instytut Farmaceutyczny

- Współautor wniosku grantowego
- **Funkcja: członek zespołu projektowego,** planowanie badań i konsultacje merytoryczne w zadaniu wykonywanym w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego (2014-2019); wsparcie merytoryczne dla lidera projektu w Instytucie Farmaceutycznym (dr M. Kaza z Zakładu Farmakokinetiki)

INNOTECH-K2/IN2/65/182982/NCBR/13: *Synteza i nowa technologia produkcji leku zawierającego inhibitor 5- α reduktazy*

Projekt realizowany w konsorcjum: Jagiellońskie Centrum Innowacji sp. z o.o., Instytut Farmaceutyczny, F1 Pharma sp. z o.o.

- Współautor wniosku grantowego
- **Funkcja: członek zespołu projektowego;** planowanie badań i konsultacje merytoryczne w zadaniu wykonywanym w Zakładzie Farmakokinetiki Instytutu Farmaceutycznego (2013-2018); wsparcie merytoryczne dla lidera projektu w Instytucie Farmaceutycznym (dr M. Kaza z Zakładu Farmakokinetiki)

INNOTECH-K2/IN2/23/182021/NCBR/12: *Opracowanie technologii wytwarzania innowacyjnego produktu leczniczego z grupy leków przeciwpsychotycznych*

Projekt realizowany w konsorcjum: Vipharma S.A., Instytut Farmaceutyczny

- Współautor koncepcji badań i wniosku grantowego

- **Funkcja: członek zespołu projektowego;** planowanie badań i konsultacje merytoryczne w zadaniu wykonywanym w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego (2012-2014)

INNOTECH-K1/IN1/14/159003/NCBR/12: *Opracowanie technologii wytwarzania preparatu stosowanego w terapii chorób układu krążenia*

Projekt realizowany w konsorcjum: P.F. Lek-Am sp. z o.o., Instytut Farmaceutyczny

- Współautor wniosku grantowego
- **Funkcja: członek zespołu projektowego;** planowanie badań i konsultacje merytoryczne w zadaniu wykonywanym w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego (2012-2015); współpraca z podwykonawcą (kanadyjski ośrodek kliniczny)

PBS1/B7/7/2012: *Opracowanie innowacyjnej syntezy oraz formy farmaceutycznej genisteiny i sprawdzenie jej aktywności przeciwłuszczykowej in vivo*

Projekt realizowany w konsorcjum: Biofarm sp. z o.o., Instytut Farmaceutyczny, Uniwersytet Gdański

- Współautor wniosku grantowego
- **Funkcja: członek zespołu projektowego;** planowanie badań i konsultacje merytoryczne w zadaniu wykonywanym w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego (2012-2015)

POIG.01.03.01-14-032/12: *Opracowanie innowacyjnej technologii wytwarzania leku przeciwnowotworowego z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej*

Projekt realizowany w konsorcjum: Instytut Farmaceutyczny, Vipfarm S.A.

- Współautor koncepcji badań i wniosku grantowego
- **Funkcja: członek zespołu projektowego;** Planowanie badań i konsultacje merytoryczne w zadaniu wykonywanym w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego (2013-2015); wsparcie merytoryczne i organizacyjne dla kierownika projektu (dr M. Kaza z Zakładu Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego)

POIG.01.03.01-14-001/12: *Opracowanie technologii wytwarzania preparatu stosowanego w terapii osteoporozy*

Projekt realizowany w konsorcjum: Instytut Farmaceutyczny, POL-NIL S.A.

- Współautor koncepcji badań i wniosku grantowego
- **Funkcja: członek zespołu projektowego;** Planowanie badań i konsultacje merytoryczne w zadaniu wykonywanym w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego (2012-2014); współautor raportu końcowego; wsparcie merytoryczne dla lidera projektu w Instytucie Farmaceutycznym (mgr Katarzyna Buś-Kwaśnik z Zakładu Farmakologii)

POIG.01.03.01-14-062/09: *Innowacyjne technologie leków sercowo-naczyniowych o szczególnym znaczeniu terapeutycznym i społecznym*

Projekt realizowany przez Instytut Farmaceutyczny

- **Funkcja: członek zespołu projektowego;** planowanie badań i konsultacje merytoryczne w zadaniach wykonywanych w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego (2009-2015); współautor raportu końcowego

POIG.01.03.01-14-069/08-00: *Innowacyjne technologie leków onkologicznych o szczególnym znaczeniu terapeutycznym i społecznym*

Projekt realizowany przez Instytut Farmaceutyczny

- **Funkcja: członek zespołu projektowego;** planowanie badań i konsultacje merytoryczne w zadaniach wykonywanych w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego (2008-2015); współautor raportu końcowego

POIG.01.03.01-14-068/08-00: *Opracowanie innowacyjnych technologii leków oftalmicznych o szczególnym znaczeniu terapeutycznym i społecznym*

Projekt realizowany przez Instytut Farmaceutyczny

- **Funkcja: członek zespołu projektowego;** planowanie badań i konsultacje merytoryczne w zadaniach wykonywanych w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego (2008-2015); współpraca z podwykonawcą (Selvita S.A.); współautor raportu końcowego

143/R/P01/2007/IT1 oraz C-IT1/33/12427/2008: *Opracowanie technologii syntezy substancji farmaceutycznej chlorowodorku duloksetyny oraz postaci farmaceutycznej preparatu do leczenia depresji i bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych*
Projekt realizowany przez Instytut Farmaceutyczny

- **Funkcja: członek zespołu projektowego;** Konsultacje merytoryczne w zadaniu wykonywanym w Zakładzie Farmakologii Instytutu Farmaceutycznego (2007-2012)

5.10. Międzynarodowe i krajowe nagrody za działalność naukową

1. Odznaka Honorowa Za Zasługi Dla Instytutu Farmaceutycznego przyznana przez Radę Naukową Instytutu Farmaceutycznego, 05 VI 2017.
2. Nagroda Naukowa Drugiego Stopnia przyznana przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za współautorstwo pracy *Cloud-point extraction is compatible with liquid chromatography coupled to electrospray ionization mass spectrometry for the determination of bisoprolol in human plasma*, 27 VI 2016.
3. Dyplom Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za projekt *Szybka i powtarzalna metoda oznaczania ryzedronianu w osoczu ludzkim za pomocą tandemowej spektrometrii mas sprzężonej z chromatografią cieczową*. K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**, II 2015.

4. Srebrny Medal na 66. Międzynarodowych Targach „Pomysły, Wynalazki, Nowe Produkty iENA 2014” w Norymberdze (Niemcy) za projekt *Rapid, robust and environmental friendly method for determination of some drugs in human plasma*. K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**, M. Kaza, E. Piórkowska, M. Filist, 01 XI 2014.
5. Dyplom za zajęcie III miejsca w zakresie prezentowanej zawartości merytorycznej plakatu *Ekstrakcja do fazy stałej połączona z derywatyzacją jako sposób przygotowania do analizy próbek osocza zawierających ryzedronianu*. K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, J. Musijowski, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**, VIII Konferencja „Analityczne zastosowania chromatografii cieczowej”, 23-24 X 2014.
6. Special Award Medal of the Korea Invention News na Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Innowacji IWIS 2014 za projekt *Environmental friendly, rapid method of imatinib determination in human plasma using high performance liquid chromatography*. M. Kaza, E. Piórkowska, M. Filist, **P.J. Rudzki**, 14-16 X 2014.
7. Srebrny Medal na Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Innowacji IWIS 2014 za projekt *Environmental friendly, rapid method of imatinib determination in human plasma using high performance liquid chromatography*. M. Kaza, E. Piórkowska, M. Filist, **P.J. Rudzki**, 14-16 X 2014.
8. Złoty Medal na Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Innowacji IWIS 2014 za projekt *Rapid and robust method of risedronate determination in human plasma using liquid chromatography/tandem mass spectrometry technique*. K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**, 14-16 X 2014.
9. Dyplom Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za projekt *Opracowanie i walidacja metody oznaczania niskich stężeń lapatynibu w osoczu ludzkim za pomocą spektrometrii mas sprzężonej z chromatografią cieczową*. J. Musijowski, M. Filist, **P.J. Rudzki**, II 2014.
10. Dyplom Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za projekt *Przyjazna dla środowiska, szybka metoda oznaczania kapecytabiny w osoczu ludzkim za pomocą wysokosprawnej chromatografii cieczowej*. E. Piórkowska, M. Kaza, J. Fiłatiuk, **P.J. Rudzki**, II 2014.
11. Dyplom Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za projekt *Opracowanie i walidacja komplementarnej bioanalitycznej metody oznaczania wolnej i całkowitej genisteiny w osoczu ludzkim za pomocą spektrometrii mas sprzężonej z chromatografią cieczową*. K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**, II 2014.
12. Brązowy Medal na Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Innowacji IWIS 2013 za projekt *Environmental friendly, rapid method of capecitabine determination in human plasma using high performance liquid chromatography*. E. Piórkowska, M. Kaza, J. Fiłatiuk, **P.J. Rudzki**, 10 X 2013.
13. Srebrny Medal na Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Innowacji IWIS 2013 za projekt *Development and validation of liquid chromatography/tandem mass spectrometry bioanalytical method for the complementary determination of free and total genistein in human plasma*. K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**, 10 X 2013.
14. Srebrny Medal na Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Innowacji IWIS 2013 za projekt *Development and validation of a sensitive method of lapatinib determination in human plasma using liquid chromatography with mass spectrometry*. J. Musijowski, M. Filist, **P.J. Rudzki**, 10 X 2013.

15. Dyplom uznania w II Międzynarodowym Konkursie Wynalazków Chemicznych 2013 zorganizowanym podczas IWIS za projekt *Development and validation of liquid chromatography/tandem mass spectrometry bioanalytical method for the complementary determination of free and total genistein in human plasma*. K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**, 10 X 2013.
16. Dyplom uznania w II Międzynarodowym Konkursie Wynalazków Chemicznych 2013 zorganizowanym podczas IWIS za projekt *Development and validation of a sensitive method of lapatinib determination in human plasma using liquid chromatography with mass spectrometry*. J. Musijowski, M. Filist, **P.J. Rudzki**, 10 X 2013.
17. Dyplom uznania w II Międzynarodowym Konkursie Wynalazków Chemicznych 2013 zorganizowanym podczas IWIS za projekt *Environmental friendly, rapid method of capecitabine determination in human plasma using high performance liquid chromatography*. E. Piórkowska, M. Kaza, J. Filatiuk, **P.J. Rudzki**, 10 X 2013.
18. Dyplom Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za projekt *Opracowanie i walidacja metody oznaczania niskich stężeń sunitynibu w osoczu ludzkim za pomocą spektrometrii mas sprzężonej z chromatografią cieczową*. J. Musijowski, E. Piórkowska, **P.J. Rudzki**, II 2013.
19. Brązowy Medal na Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Innowacji IWIS 2012 za projekt *Development and validation of a sensitive liquid chromatography/mass spectrometry method for the determination of sunitinib in human plasma*. J. Musijowski, E. Piórkowska, **P.J. Rudzki**, 19 XI 2012.
20. Dyplom Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego za projekt *Opracowanie i walidacja metody oznaczania niskich stężeń eksemestanu w osoczu ludzkim za pomocą tandemowej spektrometrii mas sprzężonej z chromatografią cieczową*. **P.J. Rudzki**, H. Ksycińska, K. Buś-Kwaśnik, A. Szlagowska, III 2012.
21. Brązowy Medal na Międzynarodowej Warszawskiej Wystawie Innowacji IWIS 2011 za projekt *Opracowanie i walidacja metody oznaczania niskich stężeń eksemestanu w osoczu ludzkim za pomocą tandemowej spektrometrii mas sprzężonej z chromatografią cieczową*. H. Ksycińska, K. Buś-Kwaśnik, A. Szlagowska, **P.J. Rudzki**, 05 XI 2011.
22. Laureat Pierwszego Światowego Konkursu Wynalazków Chemicznych organizowanego przez Stowarzyszenie Polskich Wynalazców i Racjonalizatorów wspólnie z Międzynarodową Federacją Stowarzyszeń Wynalazców IFIA podczas wystawy IWIS 2011 za projekt *Opracowanie i walidacja metody oznaczania niskich stężeń eksemestanu w osoczu ludzkim za pomocą tandemowej spektrometrii mas sprzężonej z chromatografią cieczową*. H. Ksycińska, K. Buś-Kwaśnik, A. Szlagowska, **P.J. Rudzki**, 5 XI 2011.
23. Dyplom za najważniejsze osiągnięcie badawcze w Instytucie Farmaceutycznym w 2007 roku. *Amidofosforany – badanie dostępności biologicznej*. **P. Rudzki**, A. Sarosiek, K. Kobylińska, M. Wysoczyńska, 18 XII 2007.
24. Dyplom za osiągnięcia badawcze w Instytucie Farmaceutycznym w 2006 r. *HPLC-MS-MS - opracowania nowych metod badania biorównoważności substancji fluoxetine, repaglinide, pramipexol*. K. Kobylińska, H. Ksycińska, K. Buś, **P. Rudzki**, 19 XII 2006.
25. II miejsce w grupie tematycznej *Synteza leków* w XL Wydziałowym Konkursie Prac Magisterskich, Wydział Farmaceutyczny Akademii Medycznej w Warszawie, 4 III 2004.

5.11. Wygłoszenie referatów na międzynarodowych i krajowych konferencjach tematycznych

5.11.1. Referaty na konferencjach międzynarodowych

1. **P.J. Rudzki**, E. Gniazdowska: *Horizon 2020 dreaming? ORBIS recipe for success*, 14th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa, 11 V 2018 [wykład]
2. **P.J. Rudzki**: *Reliable pharmacokinetics as a key to successful drug development*, 13th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa, 11-14 V 2017 [wykład]
3. **P.J. Rudzki**, E. Gilant: *Drug development step by step*, 12th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa, 12-15 V 2016 [wykład]
4. **P.J. Rudzki**, K. Buś-Kwaśnik: *Bioequivalence and bioanalysis of cardiovascular drugs*, 11th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa, 07-10 V 2015 [wykład]
5. J. Musijowski, E. Piórkowska, **P.J. Rudzki**: *Metabolite back-conversion in bioanalysis of anticancer and cardiovascular medicines*, 10th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa, 15-18 V 2014 [wykład]
6. **P.J. Rudzki**: *Pharmacokinetics of ophthalmic, anticancer and cardiovascular medicines in the development of novel generic drug products*, 9th Warsaw International Medical Congress for Young Scientists, Warszawa, 9-12 V 2013 [wykład]

5.11.2. Referaty na konferencjach krajowych

1. **P.J. Rudzki**: *Matrix effect in bioanalysis: new concepts*, VI Konferencja Polskiego Towarzystwa Spektrometrii Mas, Warszawa, 24-26 IV 2018 [komunikat ustny]
2. **P.J. Rudzki**, M. Kaza, A. Szlagowska: *Walidacja metod bioanalitycznych zgodnie z nową wytyczną Europejskiej Agencji Leków (EMA)*, VIII Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Rawa Mazowiecka, 30 V-1 VI 2012 [komunikat ustny]
3. **P.J. Rudzki**, K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska: *Spektrometria mas w badaniach równoważności biologicznej*, XXI Naukowy Zjazd PTFarm, Gdańsk, 12-15 IX 2010 [komunikat ustny]
4. **P.J. Rudzki**, H. Ksycińska, K. Kobylińska, A. Sarosiek: *Influence of matrix effects on the reliability of LC-MS methods applied in pharmacokinetic studies*, II Konferencja Polskiego Towarzystwa Spektrometrii Mas, Poznań, 24-26 III 2010 [komunikat ustny]
5. **P.J. Rudzki**, H. Ksycińska, K. Kobylińska, A. Sarosiek: *Application of LC-MS in pharmacokinetic studies*, I Konferencja Polskiego Towarzystwa Spektrometrii Mas, Puławy, 16-18 IV 2008 [komunikat ustny]
6. **P.J. Rudzki**: *Projekt nowej wytycznej EMA dotyczącej walidacji metod bioanalitycznych*, Sesja naukowa poświęcona pamięci dr n. med. Adama Marca Nauki biofarmaceutyczne w Polsce, Warszawa 2010 [wykład]
7. **P.J. Rudzki**: *Interdyscyplinarny charakter badań równoważności biologicznej*, I Kongres Świata Przemysłu Farmaceutycznego, Łódź, 2009 [wykład]

6. Omówienie dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

6.1. Udział w międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

Wykłady i komunikaty ustne na konferencjach przedstawiłem w punkcie 5.11.

6.1.1. Udział w konferencjach międzynarodowych

1. **P.J. Rudzki**, W. Maruszak, E. Pesta, S. Trehan, B. Michniak-Kohn: *Dermal microdialysis & bioequivalence of topical drugs: a perfect marriage?*, Innovations in Dermatological Sciences Symposium "Future of Dermatologicals & Cosmeceuticals" Iselin, NJ, USA, 8-9 X 2018
2. **R. Nawrot**, K. Dolata, O. Musidlak, G. Nowicki, W. Białas, A. Warowicka, J. Litowczenko, J. Musijowski, E. Stolarczyk, **P.J. Rudzki**: *Cytotoxic activity of proteins and small molecules isolated from whole plant extracts and latex of Chelidonium majus L. towards HeLa cells*, 40th Congress of The Federation of European Biochemical Societies (FEBS), Berlin, 04-09 VII 2015
3. **M. Kaza**, E. Piórkowska, M. Filist, **P.J. Rudzki**: *Determination of imatinib in human plasma with proven lack of influence of the main metabolite N-desmethyl imatinib*, 7th Open Symposium, European Bioanalysis Forum, Barcelona 19-21 XI 2014
4. **K. Buś-Kwaśnik**, H. Ksycińska, J. Musijowski, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**: *Calibration curve slope as a measure of relative matrix effect in LC-MS/MS determination of risperidone in human plasma*, 7th Open Symposium, European Bioanalysis Forum, Barcelona 19-21 XI 2014
5. **P.J. Rudzki**, M. Kaza, E. Piórkowska, M. Filist: *Application of confidence intervals to study stability of imatinib in human plasma*. International Symposium on Scientific and Regulatory Advances in Complex Drugs, Budapest, 27-28 X 2014
6. **P.J. Rudzki**, A. Szlagowska, M. Kaza: *LC/MS-based validation of bioanalytical methods according to new European Medicines Agency guideline*, Joint Conference of Polish Mass Spectrometry Society and German Mass Spectrometry Society, Poznań, 4-7 III 2012
7. **M. Kaza**, H. Ksycińska, K. Serafin-Byczak, E. Piórkowska, **P.J. Rudzki**: *Robust LC-MS/MS method for the determination of simvastatin in human plasma*, Joint Conference of Polish Mass Spectrometry Society and German Mass Spectrometry Society, Poznań, 4-7 III 2012
8. **J. Musijowski**, E. Piórkowska, **P.J. Rudzki**: *Determination of Sunitinib in human plasma using LC/MS*, Joint Conference of Polish Mass Spectrometry Society and German Mass Spectrometry Society, Poznań, 4-7 III 2012
9. H. Ksycińska, **P. Rudzki**, M. Bukowska-Kiliszek: *The development of sensitive and simple HPLC-MS method for determination of clopidogrel metabolite (SR26334) in human plasma*, 4th International Symposium on Separations in the BioSciences (SBS'05), Utrecht, Holandia, September 18-21 IX 2005

Byłem członkiem jury (przedstawicielem patrona) na sesji farmaceutycznej Warsaw International Medical Congress for Young Scientists (Warszawa, 2013-2018).

6.1.2. Udział w konferencjach krajowych

1. **P.J. Rudzki**, **W. Maruszak**, E. Pesta, S. Trehan, B. Michniak-Kohn: *Dermal microdialysis & bioequivalence of topical drugs: a perfect marriage?*, XI Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Lekach, Warszawa, 14-16 XI 2018

2. W. Maruszak, A. Kutner, **P.J. Rudzki**, P. Dorożyński, J. Lulek: *increasing the effectiveness of drug development. H2020-MSCA-RISE ORBIS project at Pharmaceutical Research Institute*, XI Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Warszawa, 14-16 XI 2018 [**komunikat ustny**]
3. **P. J. Rudzki**, K. Jarus-Dziedzic, M. Filist, E. Gilant, K. Buś-Kwaśnik, A. Leś, M. Sasinowska-Motyl, Ł. Nagraba, M. Bujalska-Zadrożny: *Influence of magnesium ions on tramadol pharmacokinetics in humans*. XI Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Warszawa, 14-16 XI 2018
4. M. Kaza, K. Buś-Kwaśnik, E. Gniazdowska, A. Leś, **P.J. Rudzki**, K. Woyna-Orlewicz, M. Strózik, P. Gutkowski: *Dutasteride – Bioequivalence study*. XI Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Warszawa, 14-16 XI 2018
5. E. Gilant, M. Filist, M. Kaza, A. Leś, **P.J. Rudzki**, M. Sasinowska-Motyl, M. Bujalska-Zadrożny: *Influence of magnesium ions on tramadol pharmacokinetics in rats*. XI Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Warszawa, 14-16 XI 2018
6. M. Kaza, E. Gilant, E. Piórkowska, A. Leś, **P.J. Rudzki**, N. Zadirako, E. Oksamytna, I.A. Zupanets: *Bioequivalence study of meloxicam tablets*. XI Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Warszawa, 14-16 XI 2018
7. M. Gajda, M. Cieplak, R. Rybakiewicz, T. Żolek, D. Maciejewska, E. Gilant, **P. Rudzki**, A. Kutner, Jyoti, P. Wilczyńska-Materska, W. Kutner, K. Noworyta; *Zastosowanie polimeru w drukowanym molekułarnie aripiprazolem jako elementu rozpoznającego chemoczuJNIka do selektywnego oznaczania tego leku*, XI Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Warszawa, 14-16 XI 2018
8. M. Kaza, **P. Rudzki**, P. Biecek: *Wizualizacja wyników testu powtarzalności metody bioanalitycznej (ISR)*. II Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Współczesna analityka farmaceutyczna i biomedyczna w ochronie zdrowia”, Poznań, 19-20 X 2017 [**komunikat ustny**]
9. E. Gniazdowska, K. Buś-Kwaśnik, **P.J. Rudzki**: *Porównanie metod oceny ilościowej wpływu matrycy biologicznej w LC/MS*, II Konferencja Naukowo-Szkoleniowa „Współczesna analityka farmaceutyczna i biomedyczna w ochronie zdrowia”, Poznań, 19-20 X 2017
10. M. Filist, K. Buś-Kwaśnik, **P.J. Rudzki**: *Zwalidowana metoda oznaczania eplerenonu w osoczu ludzkim za pomocą LC-MS*, X Konferencja „Analityczne zastosowania chromatografii cieczowej”, Warszawa, 20-21 X 2016
11. E. Gilant, E. Piórkowska, **P.J. Rudzki**: *Oznaczanie cetyryzyny – przeciwhistaminowej substancji leczniczej – w osoczu ludzkim za pomocą zwalidowanej metody HPLC-UV*, X Konferencja „Analityczne zastosowania chromatografii cieczowej”, Warszawa, 20-21 X 2016
12. E. Gilant, K. Buś-Kwaśnik, I. Domel, M. Kaza, **P.J. Rudzki**: *Influence of Hydroxybosentan on determination of Bosentan in human plasma*, X Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Korytnica, 15-19 V 2016
13. J. Musijowski, E. Piórkowska, K. Buś-Kwaśnik, A. Tycz, **P.J. Rudzki**: *LC-MS method for determination of Olmesartan in human plasma*, X Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Korytnica, 15-19 V 2016
14. M. Kaza, J. Musijowski, M. Filist, E. Piórkowska, **P.J. Rudzki**: *Optimization of HPLC methods for determination of tyrosine kinase inhibitors – imatinib, sunitinib and lapatinib in bioequivalence studies*, X Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Korytnica, 15-19 V 2016 [**komunikat ustny**]
15. K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, J. Musijowski, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**: *Ekstrakcja do fazy stałej połączona z derywatyzacją jako sposób przygotowania do analizy próbek osocza zawierających ryzedronian*, VIII Konferencja „Analityczne zastosowania chromatografii cieczowej”, Warszawa, 23-24 X 2014
16. E. Piórkowska, M. Kaza, M. Filist, **P.J. Rudzki**: *Oznaczanie imatynibu w osoczu ludzkim za pomocą HPLC-UV*, X Konferencja Chromatograficzna, Lublin, 23-26 IX 2014

17. G. Kojro, J. Giebułtowicz, R. Marszałek, K. Buś-Kwaśnik, **P.J. Rudzki**, P. Wroczyński: *Optimization of Cloud-point extraction method for determination of bisoprolol in human plasma by LC-MS/MS*, IX Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Korytnica, 12-14 V 2014
18. K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**: *Validated LC-MS/MS method for the complementary determination of free and total genistein in human plasma*, IX Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Korytnica, 12-14 V 2014
19. E. Piórkowska, M. Kaza, J. Filatiuk, I. Szlaska, T. Pawiński, **P.J. Rudzki**: *Validated HPLC-UV method for determination of capecitabine in human plasma*, IX Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Korytnica, 12-14 V 2014
20. M. Kaza, A. Leś, E. Gilant, H. Ksycińska, K. Serafin-Byczak, M. Troć, **P.J. Rudzki**, J. Raszek, E. Piątkowska-Chabuda, M. Skowrońska-Smolak, A. Tarasiuk, E.D. Wilkowska, T. Łazowski: *Bioequivalence study of ondansetron film-coated tablets in healthy volunteers*, IX Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Korytnica, 12-14 V 2014
21. J. Musijowski, M. Filist, **P.J. Rudzki**: *Development and validation of LC-MS method for determination of lapatinib in human plasma*, IX Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Korytnica, 12-14 V 2014
22. J. Musijowski, E. Piórkowska, G. Zbroja, K. Pawlak, **P.J. Rudzki**: *Oznaczanie cilostazolu w osoczu ludzkim za pomocą LC-MS*, XXII Naukowy Zjazd PTFarm, Białystok, 18-21 IX 2013
23. M. Kaza, H. Ksycińska, E. Gilant, K. Serafin-Byczak, A. Rzepkowska, **P.J. Rudzki**: *Oznaczanie przeciwwymiotnej substancji leczniczej ondansetron w osoczu ludzkim za pomocą zwalidowanej metody HPLC*, VII Konferencja "Analityczne zastosowania chromatografii cieczowej", Warszawa, 25-26 X 2012
24. M. Kaza, H. Ksycińska, E. Piórkowska, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**: *Ocena wpływu matrycy na oznaczanie symwastatyny w osoczu ludzkim z wykorzystaniem techniki LC/MS/MS*, VII Konferencja "Analityczne zastosowania chromatografii cieczowej", Warszawa, 25-26 X 2012
25. E. Gilant, M. Kaza, A. Szlagowska, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**: *Oznaczanie temozolomidu w osoczu ludzkim za pomocą HPLC z detektorem UV*, VIII Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Rawa Mazowiecka, 30 V-01 VI 2012
26. J. Musijowski, E. Piórkowska, **P.J. Rudzki**: *Oznaczanie sunitynibu w osoczu ludzkim za pomocą LC-MS*, VIII Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Rawa Mazowiecka, 30 V-01 VI 2012
27. J. Musijowski, E. Gilant, M. Kaza, **P.J. Rudzki**: *Opracowanie i walidacja metody oznaczania aripiprazolu w osoczu ludzkim za pomocą LC/MS*, VIII Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Rawa Mazowiecka, 30 V-01 VI 2012
28. K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, A. Leś, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**, J. Raszek, T. Łazowski, A. Bielak, A. Wybraniec: *Porównanie farmakokinetyki bisoprololu po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom Bisocardu® i preparatu referencyjnego w dawce 10 mg*, VIII Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Rawa Mazowiecka, 30 V-01 VI 2012
29. M. Kaza, H. Ksycińska, A. Leś, K. Serafin-Byczak, **P.J. Rudzki**, P. Gutkowski, T. Drewniak, A. Gutkowska, E. Piątkowska-Chabuda, M. Skowrońska-Smolak, E. Wilkowska: *Badanie równoważności biologicznej produktu leczniczego Tarsime (Cefuroksimum) 500 mg*, VIII Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku, Rawa Mazowiecka, 30 V-01 VI 2012
30. K. Buś-Kwaśnik, H. Ksycińska, **P.J. Rudzki**: *Badanie wpływu matrycy na oznaczanie bisoprololu w osoczu ludzkim za pomocą LC/MS/MS*, VIII Polska Konferencja Chemii Analitycznej, Kraków, 4-9 VII 2010
31. **P.J. Rudzki**, A. Szlagowska, M. Kaza, B. Kąkol, R. Brzozowski, Z. Dąbrowski: *Potwierdzenie obecności cykloinopeptydów w ekstraktach z lnu za pomocą HPLC-MS*, IV Konferencja Analityczne zastosowania chromatografii cieczowej, Warszawa, 8-10 VI 2009

32. **P.J. Rudzki**, A. Leś: *Zastosowanie przedziałów ufności w walidacji metod bioanalitycznych*, VI Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku (MKNOL), Przemysł-Krasiczyn, 26-28 V 2008
33. **P.J. Rudzki**: *Calibration curve in bioanalysis – a case study*, 3rd Conference on Chemometrics – Methods and Applications, Zakopane, 20-22 X 2006
34. H. Ksycińska, **P. Rudzki**: *LC-MS determination of tamsulosin in human plasma*, V Multidyscyplinarna Konferencja Nauki o Leku; Darłówko Wschodnie, 15-17 V 2006
35. K. Kobylńska, B. Sobik, **P. Rudzki**, **H. Ksycińska**: *Simultaneous determination of quinapril and its active metabolite quinaprilat in human plasma by HPLC-MS*, The XXVIIIth Symposium on Chromatographic methods of investigating the organic compounds, Katowice-Szczyrk, 7-9 VI 2004

Byłem członkiem jury oceniającego plakaty konferencyjne podczas VI Konferencji Polskiego Towarzystwa Spektrometrii Mas (Warszawa, 2018).

6.2. Członkostwo w międzynarodowych i krajowych organizacjach oraz towarzystwach naukowych

1. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne (od 2004)
2. Polskim Towarzystwo Farmakologiczne (od 2015)
3. Polskim Towarzystwo Spektrometrii Mas (od 2008)
4. International Project Management Association IPMA Polska (od 2013)

6.3. Osiągnięcia dydaktyczne i w zakresie popularyzacji nauki

Prowadziłem zajęcia dla studentów Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM oraz dla magistrów farmacji w ramach szkolenia podyplomowego. Prowadziłem zajęcia dydaktyczne w języku angielskim: wykład w National University of Ireland w Galway (Irlandia) oraz seminarium w Rutgers, The State University of New Jersey w Piscataway, NJ (USA).

6.3.1. Zajęcia dla studentów

1. *GLP – Good Laboratory Practice*. Zajęcia w j. angielskim dla studentów IV roku Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, kierunek Drug Discovery and Development, IF, Warszawa, 16 I 2019.
2. *Walidacja metod bioanalitycznych*. Zajęcia dla studentów IV roku Wydziału Farmaceutycznego WUM, kierunek analityka farmaceutyczna, IF, Warszawa, 06 V 2016, 30 V 2017, 05 VI 2018.
3. *Metody bioanalityczne oznaczania substancji farmaceutycznej i jej metabolitów techniką HPLC-MS/MS*. Zajęcia seminaryjne dla studentów IV roku Wydziału Farmaceutycznego WUM, kierunki Projektowanie leków oraz Farmacja analityczna, IF, Warszawa, semestr zimowy 2017/2018.
4. *Farmakokinetyka*, 2 wykłady oraz seminarium dla studentów IV roku Wydziału Farmaceutycznego WUM, Warszawa, 2010/11 - 2013/14.

6.3.2. Szkolenie podyplomowe

1. *Jak zaprojektować badanie farmakokinetyczne?* Specjalizacja: Farmacja szpitalna, Wydział Farmaceutyczny WUM, Warszawa, 12 VI 2018.
2. *Farmakokinetyka w wybranych stanach klinicznych*, Specjalizacja: farmacja apteczna, Wydział Farmaceutyczny WUM, Warszawa, 28 XI 2011, 16-17 IV 2012, 03-04 VI 2013, 02 VI 2014, 11 V 2015, 16 V 2016, 05 XII 2017.
3. *Podstawy farmakokinetyki*, Specjalizacja: farmacja szpitalna, Wydział Farmaceutyczny WUM, Warszawa, 17 X 2016.
4. *Farmakokinetyka stosowana w wybranych stanach klinicznych*, Specjalizacja: farmacja szpitalna, Wydział Farmaceutyczny WUM, Warszawa, 09 XII 2013.
5. *Aktualny stan prawny w zakresie badań równoważności biologicznej*, Specjalizacja: farmacja szpitalna, Wydział Farmaceutyczny WUM, Warszawa, 05 IX 2011.

6.3.3. Dydaktyka zagraniczna

1. *How reliable is your bioanalytical data? Bioanalytical method validation and GLP.* Seminarium, Ernest Mario School of Pharmacy, Rutgers, The State University of New Jersey, Piscataway, NJ, USA, 29 X 2018.
2. *Pharmacokinetics of Vitamin D*, DECIDE 4th ITN Training School, National University of Ireland, Galway, 15 VI 2016.

6.3.4. Inne szkolenia i wykłady

1. **P.J. Rudzki:** *First year of ORBIS at Rutgers.* ORBIS seminar & networking event, Center for Dermal Research, Rutgers, The State University of New Jersey, Piscataway, NJ, USA 25 X 2018 – **wykład**
2. **P.J. Rudzki:** *O równoważności biologicznej i „Wielkiej fali”,* Studencki Oddział Międzynarodowego Stowarzyszenia Inżynierii Farmaceutycznej (SO ISPE) przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 22 V 2018 – **wykład zaproszony**
3. **P.J. Rudzki:** *O równoważności biologicznej i „Wielkiej fali”,* posiedzenie referatowe Warszawskiego Oddziału PTFarm, 06 III 2018 – **wykład**
4. **P.J. Rudzki:** *Wykorzystanie spektrometrii mas w badaniach farmaceutycznych na przykładzie badań biorównoważności w laboratorium z systemem GLP,* Akademia Chemii Analitycznej, Komitet Chemii Analitycznej PAN, PTSM, Uniwersytet Wrocławski i Shim-Pol, Jachranka 27 IV 2017 – **wykład zaproszony**
5. **A. Leś, P.J. Rudzki:** *Równoważność biologiczna produktów leczniczych,* Rzeczpospolita, Warszawa, 27 XI 2015 – **wykład zaproszony**
6. **P.J. Rudzki:** *Aspekty farmakokinetyczne i statystyczne w projektowaniu badań klinicznych faz wczesnych i biorównoważności,* Warsztaty dla CRO: „Prowadzenie badań klinicznych faz wczesnych oraz biorównoważności w specjalistycznym ośrodku faz wczesnych”, BioVirtus, Kajetany, 20 III 2015 – **wykład zaproszony**
7. **P.J. Rudzki:** *Aspekty farmakokinetyczne i statystyczne w projektowaniu badań klinicznych faz wczesnych i biorównoważności,* Warsztaty dla firm farmaceutycznych: „Prowadzenie badań klinicznych faz wczesnych oraz biorównoważności w specjalistycznym ośrodku faz wczesnych”, BioVirtus, Kajetany, 24 X 2014 – **wykład zaproszony**

8. **P.J. Rudzki:** *Specyficzne aspekty walidacji metod LC/MS*, seminarium Applied Biosystems, Warszawa, 2008 – **wykład zaproszony**
9. **P.J. Rudzki:** *Badania równoważności biologicznej a bezpieczeństwo i skuteczność produktów leczniczych*, posiedzenie referatowe Warszawskiego Oddziału PTFarm, 2008 – **wykład**

6.3.5. Opieka naukowa nad pracami magisterskimi

Byłem opiekunem naukowym 2 prac magisterskich, obronionych na Wydziale Chemicznym Politechniki Warszawskiej, zrealizowanych w Zakładzie Farmakokinetyki (d. Zakład Farmakologii) Instytutu Farmaceutycznego:

- mgr inż. Renata Kalinowska: *Oznaczanie substancji leczniczej z grupy inhibitorów 5- α -reduktazy testosteronu w osoczu ludzkim za pomocą LC-MS* (2015)
- mgr inż. Grzegorz Zbroja: *Oznaczanie substancji leczniczych w osoczu ludzkim za pomocą HPLC-UV/VIS i/lub ESI MS* (2012)

Tematyka obu prac dotyczyła opracowania nowych metod oznaczania substancji leczniczych w osoczu ludzkim. Obie prace oceniono na stopień bardzo dobry.

Jestem opiekunem pracy magisterskiej prowadzonej na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM, której obrona planowana jest w 2019:

- Izabela Wyżycka: *Konsultacje społeczne projektów wytycznych Europejskiej Agencji Leków dot. badań równoważności biologicznej wybranych produktów leczniczych*

6.3.6. Opieka naukowa nad stażystami i praktykantami

Byłem opiekunem stażu naukowego pracownika Wydziału Farmaceutycznego WUM, 5-miesięcznego stażu zawodowego, 3-miesięcznego stażu studenckiego oraz 8 praktyk studenckich zrealizowanych w Zakładzie Farmakokinetyki (d. Zakład Farmakologii) Instytutu Farmaceutycznego. Praktykantami byli studenci następujących uczelni: Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Politechnika Warszawska, Gdański Uniwersytet Medyczny, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, Uniwersytet Warszawski.

6.3.7. Popularyzacja nauki

1. Wywiad *An author's perspective: Piotr J. Rudzki on graphical evaluation of unmatched incurred sample reanalysis*, Bioanalysis Zone, 28 II 2018
<https://www.bioanalysis-zone.com/2018/02/28/aperspective-piotr-j-rudzki/>
2. P. Biecek, **P.J. Rudzki** ✉, M. Kaza: darmowe narzędzie on-line do generowania wykresów – analiza negatywnych danych z testu powtarzalności metody bioanalitycznej (*incurred sample reanalysis*, ISR) <http://52.31.27.158/isr3d/>

3. P. Biecek, **P.J. Rudzki** ✉, M. Kaza: darmowe narzędzie on-line do generowania wykresów – wizualna ocena danych z testu powtarzalności metody bioanalitycznej (*incurred sample reanalysis*, ISR) <http://52.31.27.158/isr/>
4. Udział w przygotowaniu materiału dot. projektu POIG.01.03.01-14-001/12 (ryzedronian) dla programu „Magazyn Europejski Plus”, Program 1 Polskiego Radia, 31 V 2014.
5. Wywiad dot. projektu POIG.01.03.01-14-001/12 (ryzedronian) dla Termedia; J. Maciejowski „Instytut Farmaceutyczny pracuje nad generycznym lekiem na osteoporozę”, 16 V 2014
6. Udział opracowaniu wywiadu dot. projektu POIG.01.03.01-14-001/12 (ryzedronian) dla PAP; Karolina Olszewska „Nadzieja na tańszą terapię osteoporozy”, 13 V 2014
7. Wywiad dot. projektu POIG.01.03.01-14-001/12 (ryzedronian) dla programu „Jak to działa”, TVP 1, 10 V 2014.
8. Udział w opracowaniu wywiadu dot. projektu POIG.01.03.01-14-001/12 (ryzedronian) dla PAP; Karolina Olszewska, „The Polish Science Voice” 73 (2014) 8-9.
9. Prezentacja ustna *R&D services of the Pharmaceutical Research Institute*, spotkanie z Sekretarzem Ambasady Japonii Polskiej Agencji Informacji i Inwestycji Zagranicznych, Warszawa, 29 IV 2014.
10. **P.J. Rudzki**, M. Kaza: Czy leków generycznych należy się bać?, Warsztaty dla pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, Fundacja Urszuli Jaworskiej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, 26 VI 2014 - **wykład**
11. **P.J. Rudzki**, M. Kaza: Czy leków generycznych należy się bać?, Warsztaty dla pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, Fundacja Urszuli Jaworskiej, Instytut Farmaceutyczny 24 I 2014 - **wykład**
12. **P.J. Rudzki**, M. Kaza: Czy leków generycznych należy się bać?, Warsztaty dla pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, Fundacja Urszuli Jaworskiej, Jastrzębia Góra 18 XI 2012 - **wykład**
13. Administrator strony internetowej Instytutu Farmaceutycznego, XII 2006 – XII 2012
14. Współorganizator stoiska Instytutu Farmaceutycznego na festynie Kiwanis przeznaczonym dla uczniów Szkoły Podstawowej nr 58 w Warszawie; uczestnicy mogli samodzielnie wykonać doświadczenia: rozdzielanie barwników metodą chromatografii cienkowarstwowej i kolumnowej oraz przygotowanie maści, 18 VI 2011
15. Współorganizator stoiska Instytutu Farmaceutycznego na pikniku chemicznym przeznaczonym dla uczniów szkół podstawowych, gimnazjów i liceów na terenie ICHO/ICHF PAN w Warszawie; uczestnicy mogli samodzielnie wykonać doświadczenia: rozdzielanie barwników metodą chromatografii cienkowarstwowej i kolumnowej oraz przygotowanie maści, 03 VI 2011

6.4. Opieka naukowa nad doktorantami w charakterze promotora pomocniczego

Byłem promotorem pomocniczym pracy doktorskiej dr Katarzyny Buś-Kwaśnik, pt. *Opracowanie nowych metod bioanalitycznych z wykorzystaniem spektrometrii mas do oznaczania leków sercowo-naczyniowych w materiale biologicznym*. Praca została obroniona na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej WUM w dn. 14 III 2018 z wyróżnieniem *Summa cum laude*.

6.5. Staże w zagranicznych ośrodkach naukowych i wizyty naukowe

01-30 X 2018	Center for Dermal Research and Laboratory for Drug Delivery; Rutgers, the State University of New Jersey, USA Staż badawczy w ramach Projektu ORBIS (Horizon2020); opiekun: Prof. Bożena Michniak-Kohn
14-18 VI 2016	Trinity College (Dublin) oraz National University of Ireland (Galway), Irlandia Wizyta w ramach projektu DECIDE (FP7)

6.6. Wykonanie ekspertyz lub innych opracowań na zamówienie organów władzy publicznej, podmiotów realizujących zadania publiczne oraz przedsiębiorców

Zainicjowałem w Instytucie Farmaceutycznym i w latach 2010-2018 uczestniczyłem w konsultacjach społecznych 8 projektów wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA) dotyczących bioanalizy i farmakokinetyki. W latach 2015-2016, jako członek Prezydium Rady Naukowej Instytutu Farmaceutycznego, uczestniczyłem w konsultacjach 2 projektów rozporządzeń MNiSW dotyczących kategoryzacji jednostek naukowych. Jestem autorem ekspertyz dla krajowych i zagranicznych firm farmaceutycznych dotyczących badań równoważności biologicznej.

6.7. Udział w zespołach eksperckich i konkursowych

1. Członek Rady Pracodawców Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, 2018-obecnie
2. Ekspert Fundacji Zaawansowanych Technologii oceniający zgłoszenia w Programie Dobry Pomysł, 2018
3. Sekretarz komisji konkursowej do wyboru dyrektora Instytutu Farmaceutycznego, 2016
4. Udział w panelu ekspertów poświęconemu wynikom badania pt. „Ewaluacja instrumentów wsparcia B+R w ramach perspektywy finansowej 2007-2013”, Ośrodek Przetwarzania Informacji (OPI), Warszawa, 17 XI 2014
5. Udział w spotkaniu z Ogólnokrajowym Stowarzyszeniem Pomocy Chorym na Przewlekłą Białaczkę Szpikową, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 25 IV 2014

6.8. Recenzowanie projektów krajowych oraz publikacji w czasopiśmie międzynarodowych i krajowych

W latach 2017-2019 oceniałem wnioski grantowe w Programie Operacyjnym Inteligentny Rozwój (POIR) jako ekspert Narodowego Centrum Badań i Rozwoju

(NCBR). W latach 2011-2019 recenzowałem 24 manuskrypty w następujących czasopismach z listy filadelfijskiej (w nawiasie liczba recenzji):

- Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, $IF_{2017} = 0,531$ (8)
- Biomedical Chromatography, $IF_{2017} = 1,688$ (4)
- Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, $IF_{2017} = 2,831$ (3)
- Bioanalysis, $IF_{2017} = 2,478$ (2)
- Journal of Chromatography B, $IF_{2017} = 2,441$ (2)
- Rapid Communications in Mass Spectrometry, $IF_{2017} = 1,970$ (2)
- Przemysł Chemiczny, $IF_{2017} = 0,399$ (1)
- Current Pharmaceutical Analysis, $IF_{2017} = 0,859$ (1)

W 2016 recenzowałem 1 manuskrypt dla czasopisma spoza listy filadelfijskiej: Drugs in R&D.

6.9. Uczestnictwo w kursach i szkoleniach naukowych

1. *GenoSkin Workshop*, Rutgers, The State University of New Jersey, Piscataway, NJ (USA), 26 X 2018
2. *SimCyp hands-on workshop*, Certara, Ernest Mario School of Pharmacy, Rutgers, The State University of New Jersey, Piscataway, NJ (USA), 18-19 X 2018
3. *Principles and Practice of Skin Measurement Science*, Center for Skin Science and Applied Dermatology, TRI Princeton, NJ (USA), 10-11 X 2018
4. *Badania kliniczne faz wczesnych*, GCPpl. Warszawa, 21 II 2018
5. *Writing in the Sciences*, Stanford University, USA (kurs on-line), IX-XI 2015
6. *4th International Regulatory Workshop on A to Z on Bioequivalence, Bioanalysis, Dissolution and Biosimilarity*, Hungarian Academy of Sciences, Budapest (Węgry), 19-21 V 2014
7. *Warsztaty dla wnioskodawców – przygotowanie wniosków na konkurs: „Marie Skłodowska-Curie Research and Innovation Staff Exchange (RISE)”*, ogłoszony w programie HORYZONT 2020, Krajowy Punkt Kontaktowy, Warszawa, 2014
8. *Zastosowanie zasad Dobrej Praktyki Laboratoryjnej w badaniach farmakokinetycznych lub biorównoważności*, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa, 4 XII 2012
9. *3rd International Regulatory Workshop on A to Z on Bioequivalence, Bioanalysis, Dissolution and Biosimilarity*, Hungarian Academy of Sciences, Budapest (Węgry), 4-6 VI 2012
10. *Podstawy obsługi oprogramowania STATISTICA*. StatSoft Polska, Warszawa, 2011
11. *Organizacja pracy naukowej w środowisku cyfrowym – uwarunkowania technologiczne*, Centrum Promocji Informatyki, Warszawa, 2011
12. *Seminarium LC/MS/MS*, AB Sciex, Warszawa, 2011
13. *Statystyka w medycynie – podstawy wnioskowania statystycznego i doboru metod analizy statystycznej*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, 2011
14. *2nd International Regulatory Workshop on Bioequivalence, Bioanalysis, Dissolution and Biosimilarity*, Hungarian Academy of Sciences, Budapest (Węgry), 21-22 VI 2010
15. *Szkolenie w zakresie obsługi i utrzymania systemu HPLC/MS/MS firmy Waters Corp.*, Warszawa, 2007
16. *Course of HPLC and GC chromatography in pharmaceutical and medical applications*, Witko, Warszawa, 2007
17. *Audyt w laboratorium badawczym - ocena spełnienia wymagań akredytacyjnych*, Polskie Centrum Akredytacji, Warszawa, 2006

18. *Biodostępność i biorównoważność*, OINPHARMA, Warszawa, 2005
19. *Class-VP 7 Software Training*, Shimadzu Deutschland, Duisburg (Niemcy), 2005
20. *Statystyka w badaniach klinicznych*, Kiecana Clinical Research, Warszawa, 2004
21. *Tuning LCMS 2010*, Shimadzu, Warszawa, 2004
22. *Obsługa aparatu Aspec XL firmy Gilson*, AGA Analytical, Warszawa, 2004
23. *Badanie równoważności biologicznej – podstawowym badaniem klinicznym dla leku odtwórczego*, PIPFiWM Polfarmed, Warszawa, 2003
24. *Kalibracja w programie Class-LC10*, Shimadzu, Warszawa, 2003

Uczestniczyłem także w szkoleniach zewnętrznych i wewnętrznych z zakresu zarządzania, systemu zapewnienia jakości (GLP, GMP), obsługi oprogramowania (MS Excel poziom zaawansowany, Visual Basic) oraz szkoleniach on-line dotyczących bazy Web of Science.

6.10. Współpraca naukowa

Współpracuję z jednostkami akademickimi, firmami farmaceutycznymi i badawczymi oraz ośrodkami klinicznymi, zarówno krajowymi jak i zagranicznymi. Współpraca obejmuje wspólną realizację projektów grantowych, badania wykonywane na podstawie umów, szkolenie personelu, przygotowanie publikacji oraz aplikowanie w konkursach grantowych. Z uwagi na poufność umów zawieranych przez Instytut Farmaceutyczny nie mam możliwości zaprezentowania pełnej listy współpracujących firm.

6.10.1. Współpraca naukowa zagraniczna

1. **Rutgers, The State University of New Jersey, Piscataway (USA)** w ramach realizacji grantu ORBIS (H2020-MSCA-RISE-2017, grant nr 778051): prof. Bożena Michniak-Kohn, Center for Dermal Research: badania *in vitro* produktów podawanych miejscowo; Davit Sangyan: obliczenia statystyczne
2. **Trinity College w Dublinie (Irlandia)**: prof. Lidia Tajber w ramach realizacji grantu ORBIS
3. **Uniwersytet w Helsinkach (Finlandia)**: prof. Anne Juppo oraz prof. Clare Strachan, w ramach realizacji grantu ORBIS
4. **Applied Process Company Ltd. (Dublin, Irlandia)**: dr Sharon Davin, w ramach realizacji grantu ORBIS
5. **Farmak JSC (Kijów, Ukraina)**: dr Oleg Syarkievich oraz Dział Badań Klinicznych, w ramach realizacji grantu ORBIS; badanie równoważności biologicznej
6. **Physiolution GmbH (Greifswald, Niemcy)**: dr Grzegorz Garbacz: realizacja grantu ORBIS, udział w konsultacjach społecznych projektów wytycznych Europejskiej Agencji Leków
7. **Zentiva k.s. (Praga, Czechy)**: dr Aleksandra Dumicic (Pharma Development Director), w ramach realizacji grantu ORBIS

8. **Narodowy Uniwersytet Farmacji w Charkowie (Ukraina):** Prof. Igor A. Zupanets, wspólna realizacja badania równoważności biologicznej
9. **BioPharma Services Inc. (Kanada):** kontraktowy ośrodek kliniczny, wspólna realizacja badania równoważności biologicznej
10. **Quinta-Analytica spol. s r. o. (Czechy):** kontraktowy ośrodek kliniczny, wspólna realizacja badań równoważności biologicznej

6.10.2. Współpraca naukowa krajowa

Jednostki naukowe (alfabetycznie):

1. **Instytut Chemii Fizycznej PAN:** prof. Włodzimierz Kutner, dr Krzysztof Noworyta z zespołem – zastosowanie polimerów wdrukowanych w bioanalizie (NCN 2015/19/B/ST4/03743)
2. **Instytut Chemii Przemysłowej:** dr Barbara Kąkol – badanie ekstraktów z *Inu* za pomocą spektrometrii mas sprzężonej z chromatografią cieczową
3. **Politechnika Warszawska – Wydział Chemiczny (KNOW):** dr hab. inż. Katarzyna Pawlak; dr Katarzyna Lech – opracowanie nowych metod bioanalitycznych w ramach prac magisterskich; praktyki studenckie
4. **Politechnika Warszawska – Wydział Matematyki i Nauk Informacyjnych:** dr hab. inż. Przemysław Biecek – wizualizacja danych uzyskiwanych podczas walidacji metod bioanalitycznych oraz obliczenia statystyczne
5. **Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu – Wydział Biologii (KNOW):** dr hab. Robert Nawrot – badania ekstraktów z *Chelidonium majus* L. za pomocą spektrometrii mas sprzężonej z chromatografią cieczową (NCN 2011/03/B/NZ9/01335)
6. **Uniwersytet Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Warszawie – Wydział Matematyczno-Przyrodniczy:** dr Renata Rybakiewicz – zastosowanie polimerów wdrukowanych w bioanalizie (NCN 2015/19/B/ST4/03743)
7. **Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu – Wydział Farmaceutyczny:** prof. dr hab. Janina Lulek i dr Bartłomiej Milanowski zespołem – grant ORBIS (H2020-MSCA-RISE-2017, grant nr 778051); prof. dr hab. Franciszek Główka z zespołem – udział w konsultacjach społecznych projektów wytycznych EMA; dr hab. Marta Karaźniewicz-Łada z zespołem – analiza wytycznych dot. walidacji metod bioanalitycznych
8. **Uniwersytet Warszawski – Wydział Chemii (KNOW):** praktyki studenckie; szkolenia dla pracowników Zakładu Farmakokinetiki
9. **Warszawski Uniwersytet Medyczny – Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej:** prof. dr hab. Piotr Wroczyński oraz dr hab. Joanna Giebułtowicz – badania nad wpływem matrycy w metodach bioanalitycznych wykorzystujących spektrometrię mas sprzężoną z chromatografią cieczową; dr hab. Tomasz Pawiński z zespołem

– opracowanie nowych metod bioanalitycznych w ramach prac magisterskich; prof. dr hab. Dorota Maciejewska z zespołem – zastosowanie polimerów wdrukowanych w bioanalizie (NCN 2015/19/B/ST4/03743); dr hab. Magdalena Bujalska z zespołem – badania farmakokinetyczne; praktyki studenckie; szkolenia dla pracowników Zakładu Farmakokinetyki

Firmy farmaceutyczne i badawcze:

– badania farmakokinetyczne: Biofarm sp. z o.o.; F1 Pharma sp. z o.o.; ICN Polfa Rzeszów S.A.; Jagiellońskie Centrum Innowacji sp. z o.o.; Pol-Nil S.A.; P.F. LEK-AM sp. z o.o.; POLFA Tarchomin S.A.; Vipharm S.A.
– opracowanie modeli *in vitro* do badania produktów oftalmicznych: Selvita S.A.

CRO- kontraktowe ośrodki kliniczne:

– badania farmakokinetyczne: BioResearch Group sp. z o.o.; BioVirtus Research Site sp. z o.o.; MTZ Clinical Research sp. z o.o.; Trial s.c.

6.11. Działalność organizacyjna

Jako kierownik Zakładu Farmakokinetyki (d. Zakład Farmakologii) Instytutu Farmaceutycznego zdobyłem doświadczenie w zarządzaniu 5-10 osobowym zespołem naukowym oraz portfelem projektów badawczych. Od 2009 r. Pełnię rolę Zarządzającego Jednostką Badawczą w obowiązującym w Zakładzie systemie jakości Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (obecnie Certyfikat GLP nr 4/2018 DPL). Zdobyłem doświadczenie w uzyskiwaniu finansowania badań ze źródeł europejskich (Horyzont 2020), krajowych (NCBiR, NCN) oraz w ramach bezpośrednich kontraktów z przemysłem (zagranicznym i krajowym).

Byłem członkiem Rady Naukowej Instytutu Farmaceutycznego VI kadencji (2008-2012, członek komisji regulaminowej), VII kadencji (2012-2016, sekretarz, członek komisji regulaminowej) oraz VIII kadencji (2016-2017).

Zainicjowałem i brałem udział w pracach mających na celu umieszczenie w bazie PubMed odnośnika do pełno-tekstowych wersji publikacji w *Acta Poloniae Pharmaceutica* (2011-2014). Działanie to zwiększyło *impact factor* czasopisma wydawanego przez Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne.

Byłem członkiem komitetu organizacyjnego: (1) obchodów 60-lecia Instytutu Farmaceutycznego (Zamek Królewski w Warszawie, 2012) oraz (2) sesji naukowej poświęconej pamięci dr. Adama Marca pt. „Nauki biofarmaceutyczne w Polsce” (Wydział Farmaceutyczny WUM, Warszawa, 2010).

