

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Wydział Farmaceutyczny
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

AUTOREFERAT

EDYTA SZALEK

Dr n. farm.

Poznań 2014

Autoreferat

1. Imię i nazwisko.

Edyta Szalek

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

1998: magister farmacji

Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

2001: specjalizacja I^o z farmakologii

Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

2002: dr n. farm.

Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Rozprawa doktorska na temat: Wpływ substytucji hormonalnej na przepuszczalność barier ustrojowych (bariera krew-oko) (wyróżnienie)

Promotor: Prof. dr hab. Stanisław Dyderski

2004: prawo wykonywania zawodu farmaceuty

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/ artystycznych.

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego,
Wydział Farmaceutyczny, ul. Fredry 10, 60-535 Poznań
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Ul. Św. Marii Magdaleny 14
61-861 Poznań

1998 - 2002: asystent

2002 – 2005: asystent z doktoratem

2005 – 2014: adiunkt

2014 – do chwili obecnej: starszy wykładowca

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. nr 65, poz. 595 ze zm.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego; cykl prac:

Farmakokinetyka i efekt hipoglikemiczny sunitynibu w zwierzęcym modelu doświadczalnym.

Badania wchodzące w zakres pracy habilitacyjnej stanowią cykl sześciu prac oryginalnych i jednej pracy pogładowej. W sześciu pracach habilitantka jest pierwszym autorem, w jednej publikacji – drugim autorem. Łączna wartość współczynnika IF (ang. *Impact Factor*) dla prezentowanego cyklu prac wynosi: 9,288; punktacja Min. Nauki: 124; Liczba cytowań: 3.

b) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa:

1. **Szałek E**, Karbownik A, Połom W, Matuszewski M, Sobańska K, Urjasz H, Grabowski T, Wolc A, Grześkowiak E. Sunitinib in combination with clarithromycin or azithromycin - is there a risk of interaction or not? *Pharmacol Rep.* 2012;64(6):1554-9.

IF: 1,965; MNiSW: 25

2. **Szałek E**, Karbownik A, Grabowski T, Sobańska K, Wolc A, Grześkowiak E. Pharmacokinetics of sunitinib in combination with fluoroquinolones in rabbit model. *Pharmacol Rep.* 2013;65(5):1383-90.

IF: 2,165; MNiSW: 25

3. Karbownik A, **Szałek E**, Sobańska K, Połom W, Grabowski T, Biczysko-Murawa A, Matuszewski M, Wolc A, Grześkowiak E. The effect of sunitinib on the plasma exposure of intravenous paracetamol and its major metabolite: paracetamol glucuronide. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2014 Mar 28. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s13318-014-0191-z.

IF: 1,312; MNiSW: 15

4. **Szałek E**, Karbownik A, Sobańska K, Płotek W, Grabowski T, Nowak M, Grześkowiak E. The penetration of sunitinib through the blood-brain barrier after the administration of ciprofloxacin. *Acta Pol Pharm.* 2014; 71 (4):691-697.

IF: 0,693; MNiSW: 15

5. **Szałek E**, Karbownik A, Sobańska K, Połom W, Grabowski T, Wolc A, Matuszewski M, Grześkowiak E. The influence of the time-of-day administration of the drug on the pharmacokinetics of sunitinib in rabbits. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (16): 2393-2399.

IF: 0,988; MNiSW: 15

6. **Szałek E**, Karbownik A, Sobańska K, Grabowski T, Połom W, Lewandowska M, Wolc A, Matuszewski M, Grześkowiak E. The pharmacokinetics and hypoglycaemic effect of sunitinib in the diabetic rabbits. *Pharmacol Rep.* 2014; 66 (5): 892-896.

IF: 2,165; MNiSW: 25

7. **Szałek E**. Sunitynib – interakcje farmakokinetyczne. *Farm. Wsp.* 2014; 7: 86-93.

MNiSW: 4

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania.

Prezentowany cykl prac składa się z sześciu artykułów oryginalnych, które dotyczą badań interakcji sunitynibu z antybiotykami makrolidowymi (klarytromycyna, azytromycyna) i fluorochinolonowymi (ciprofloksacyna, lewofloksacyna, moksyflokscyna) oraz paracetamolem. Dodatkowymi problemami badawczymi uwzględnionymi w przedstawionych pracach są: penetracja sunitynibu przez barierę krew-mózg, chronofarmakokinetyka sunitynibu oraz farmakokinetyka i uboczny efekt hipoglikemiczny sunitynibu u zwierząt z doświadczalnie wywołaną cukrzycą. Wyniki prac dotyczących interakcji sunitynibu Autorka podsumowała w jednej pracy poglądowej.

Wykorzystane skróty:

FDA - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *US Food and Drug Administration*)

TKIs - inhibitory kinaz tyrozynowych (ang. *tyrosine kinase inhibitors*)

SU 11248 - sunitynib

SU 12662 – aktywny metabolit sunitynibu

GIST - nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumor*)

RCC - rak nerki (ang. *renal cell carcinoma*)

MRCC - rak nerki z przerzutami (ang. *metastatic renal cell cancer*)

pNET - nowotwór neuroendokrynnny trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine tumor*)

BBB - bariera krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*)

AUC - pole pod krzywą $C = f(t)$ (ang. *Area Under the Curve*)

C_{max} - stężenie maksymalne leku w osoczu krwi

T_{max} - czas, po którym zostało osiągnięte maksymalne stężenie leku

MIC - minimalne stężenie hamujące

CSF - płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. *cerebrospinal fluid*)

P-gp - glikoproteina P

m.c. – masa ciała

BCRP - białko oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*)

Wstęp.

W leczeniu chorób nowotworowych szczególne miejsce zajmuje terapia celowana, ukierunkowana molekularnie i opierająca się na hamowaniu tylko określonych szlaków sygnałowych w procesie progresji nowotworu. Istotną jej zaletą jest mniejsza toksyczność w porównaniu do chemioterapii. Wśród leków wykorzystywanych w terapii celowanej są inhibitory kinaz tyrozynowych (TKIs), do których należy sunitynib (SU 11248). Lek został zarejestrowany do leczenia w 2006 roku przez FDA pod nazwą handlową Sutent®. Podstawowe wskazania do stosowania sunitynibu obejmują leczenie nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), zaawansowanego raka nerki(RCC) i (lub) raka nerki z przerzutami (MRCC) oraz nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET). Mechanizm działania przeciwnowotworowego sunitynibu jest wielokierunkowy i polega m.in. na inhibicji receptorów: płytkowego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR α i PDGFR β), czynników wzrostu śródbłónka naczyniowego (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R), glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET) [1, 2].

Sunitynib wykazuje korzystne parametry farmakokinetyczne. Dobrze wchłania się po podaniu doustnym, a relatywnie duża objętość dystrybucji (ok. 2000 l) wskazuje na możliwość kumulacji leku w tkankach. W ustroju sunitynib jest metabolizowany przy udziale CYP3A4 do aktywnego metabolitu SU 12662, który podlega dalszej dezetylacji do nieczynnej farmakologicznie pochodnej. Sunitynib osiąga stężenie maksymalne po ok. 6-12 h od podania doustnego. Długi biologiczny okres półtrwania leku i aktywnego metabolitu wynosi odpowiednio 40-60 h i 80-110 h, co umożliwia dawkowanie leku raz na dobę [1]. Uwzględniając szlak metaboliczny sunitynibu należy ograniczać równoczesne stosowanie Sutentu® z silnymi inhibitorami CYP3A4. Efektem interakcji między wymienionymi lekami może być istotne zwiększenie ekspozycji na sunitynib i w konsekwencji obniżenie tolerancji leku przez chorego. U pacjentów stosujących sunitynib i silne inhibitory CYP3A4 zaleca się wdrożenie monitorowania tolerancji sunitynibu, a w przypadku wystąpienia działań niepożądanych – rozważenie redukcji dawki z 50 mg do 37,5 mg lub niekiedy czasowe odroczenie leczenia [2].

W przeprowadzonych badaniach analizie poddano interakcje sunitynibu z lekami, dla których istnieje duże prawdopodobieństwo kojarzenia w praktyce klinicznej. Są to przede

wszystkim antybiotyki, ponieważ u pacjentów onkologicznych obserwuje się często zmniejszenie odporności i w konsekwencji zwiększoną podatność na zakażenia, które wymagają wdrożenia leczenia przeciwbakteryjnego. Z grupy antybiotyków makrolidowych do badań wybrano stosowane najczęściej klarytromycynę i azytromycynę (**publikacja 1**), natomiast z grupy fluorochinolonów: ciprofloksacynę, lewofloksacynę i moksyfloksacynę (**publikacja 2**). Jak wiadomo, klarytromycyna i ciprofloksacyna są powszechnie znanymi inhibitorami CYP3A4, odpowiedzialnymi za liczne interakcje lekowe. Lewofloksacyna jest natomiast inhibitorem glikoproteiny P. W przypadku moksyfloksacyny nie potwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.

Z uwagi na publikowane w piśmiennictwie opisy przypadków, dotyczące toksyczności kojarzenia inhibitorów kinaz tyrozynowych z paracetamolem [3, 4] analizie poddano również interakcje sunitynibu z analgetykiem u zwierząt, z uwzględnieniem testów czynnościowych wątroby (**publikacja 3**).

Aktualne zainteresowanie inhibitorami kinaz tyrozynowych wynika także z ich potencjalnej skuteczności w leczeniu nowotworów mózgu. Obecnie jest niewiele informacji na temat penetracji TKIs przez barierę krew-mózg, choć wiadomo, że sunitynib i sorafenib pomimo niskich stężeń osiąganych w ośrodkowym układzie nerwowym (oun), wydłużają okres czasu bez przerzutów nowotworowych do mózgu u pacjentów z RCC [5]. Ze względu na poszukiwanie skutecznego leku w terapii nowotworów mózgu trwają równoległe badania nad zwiększeniem dostępności leków przeciwnowotworowych w tkance mózgowej. Jedną z opcji jest podanie leku z inhibitorem glikoproteiny P, która odgrywa istotną rolę w ograniczaniu dostępności ksenobiotyków do ośrodkowego układu nerwowego (oun). Z przytoczonych wyżej względów badano również wpływ ciprofloksacyny na penetrację sunitynibu i aktywnego metabolitu do płynu mózgowo-rdzeniowego u zwierząt (**publikacja 4**). Wpływ ciprofloksacyny na P-gp nie został dotychczas jednoznacznie określony.

Jedną z podstawowych zalet inhibitorów kinaz tyrozynowych jest korzystny profil działań niepożądanych. Efektem ubocznym, rejestrowanym podczas terapii sunitynibem, jest m.in. działanie hipoglikemiczne, wykazane zarówno u pacjentów z normo- jak i hiperglikemią. Dokładny mechanizm tego działania nie został ostatecznie wyjaśniony, choć efekt ten jest konsekwencją m.in. inhibicji receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR) i receptorów czynnika komórek pnia (c-Kit) [6]. W badaniach przeprowadzonych w ramach niniejszej pracy habilitacyjnej analizie poddano efekt hipoglikemiczny sunitynibu z uwzględnieniem pory podania leku zwierzętom doświadczalnym. Dodatkowo przeprowadzono ocenę chronofarmakokinetyki leku (**publikacja 5**). Podanie leku o

określonej porze dnia może istotnie zwiększać skuteczność terapii, bądź minimalizować działania niepożądane. Ocenę efektu hipoglikemicznego sunitynibu przeprowadzono także u zwierząt z doświadczalnie wywołaną cukrzycą, poddając jednocześnie analizie wpływ hiperglikemii na farmakokinetykę inhibitora kinaz tyrozynowych (**publikacja 6**).

W przeprowadzonych badaniach stężenia sunitynibu i jego aktywnego metabolitu SU12662 oznaczono w materiale biologicznym (osocze, płyn mózgowo-rdzeniowy) metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej HPLC (ang. *High Performance Liquid Chromatography*) z detekcją UV ($\lambda=431$ nm), zwalidowaną w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UMP, będącej adaptacją metody Faivre i wsp. [7]. Obliczenia parametrów farmakokinetycznych leku i metabolitu SU12662 zostały wykonane w oparciu o farmakokinetykę bezmodelową przy użyciu programu WinNonlin® Professional Version 5.3; Pharsight® Corp., USA. Ocenę statystyczną wyników wykonano za pomocą programu Windows SAS, wersja 9.1 (SAS Institute Inc. 2002-2003, Cary, NC 27513 USA).

Wyniki prac dotyczących interakcji farmakokinetycznych sunitynibu w badaniach *in vivo* Autorka podsumowała w pracy poglądowej (**publikacja 7**).

Omówienie publikacji wchodzących w skład osiągnięcia habilitacyjnego

Przedmiotem monografii jest cykl 6 prac oryginalnych i jedna praca poglądowa. Wszystkie publikacje dotyczą analizy farmakokinetyki sunitynibu u królików.

Celem przeprowadzonych przez Autorkę badań farmakokinetycznych u zwierząt było:

- porównanie farmakokinetyki sunitynibu po jednorazowym doustnym podaniu z najczęściej stosowanymi antybiotykami makrolidowymi, tj. klarytromycyną i azytromycyną,
- analiza farmakokinetyki sunitynibu po jednorazowym dożylnym podaniu wybranych fluorochinolonów (ciprofloksacyna, lewofloksacyna, moksyfloksacyna),
- ocena interakcji między sunitynibem i paracetamolem,
- ocena wpływu ciprofloksacyny na penetrację sunitynibu przez barierę krew-mózg,
- analiza chronofarmakokinetyki sunitynibu z uwzględnieniem oceny ubocznego efektu hipoglikemicznego sunitynibu w zależności od czasu podania leku,
- analiza farmakokinetyki i ubocznego efektu hipoglikemicznego sunitynibu u zwierząt z doświadczalnie wywołaną cukrzycą typu 1.

Publikacja 1

Autorzy: **Szałek E**, Karbownik A, Połom W, Matuszewski M, Sobańska K, Urjasz H, Grabowski T, Wolc A, Grześkowiak E.

Tytuł: Sunitinib in combination with clarithromycin or azithromycin - is there a risk of interaction or not?

Źródło: Pharmacol Rep. Pharmacol Rep. 2012;64(6):1554-9.

Wstęp. Antybiotyki makrolidowe należą do leków o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego. Stanowią dobrą alternatywę terapeutyczną dla pacjentów, u których nie jest możliwe podanie beta-laktamów, a także sprawdzają się w leczeniu infekcji powodowanych przez patogeny atypowe. Pod względem powodowanych interakcji makrolidy można podzielić na trzy grupy. Grupa I obejmuje leki starej generacji, silnie hamujące aktywność izoenzymów cytochromu P450 (np. erytromycyna), które wywołują szereg niebezpiecznych interakcji lekowych. Mechanizm tej inhibicji wynika z tworzenia hamującego kompleksu metabolitu nitrozoalkanowego makrolidu z cytochromem P450. W grupie II (np. klarytromycyna) znajdują się słabsze inhibitory enzymów, rzadziej powodujące interakcje z innymi lekami, a grupa III (np. azytromycyna) - nie wykazuje klinicznie istotnych interakcji. Klarytromycyna jest inhibitorem CYP 3A4 i glikoproteiny P. Efektem zahamowania metabolizmu równocześnie stosowanych z klarytromycyną leków jest nasilenie ich działania i wzrost ryzyka działań niepożądanych, co potwierdzono w licznych badaniach, zarówno u ludzi, jak i zwierząt [8].

Aktualnie jest brak publikacji dotyczących interakcji sunitynibu z równocześnie stosowanymi antybiotykami, które byłyby potwierdzone *in vivo*.

Celem badania było określenie wpływu podanych doustnie dwóch antybiotyków makrolidowych, tj. klarytromycyny i azytromycyny, na farmakokinetykę sunitynibu u królików. Ze względu na dużą skuteczność przeciwbakteryjną tych makrolidów, ich bardzo dobrą penetrację tkankową i korzystne parametry farmakokinetyczne są one obecnie często stosowanymi lekami przeciwbakteryjnymi, szczególnie w infekcjach dróg oddechowych. Istnieje zatem duże prawdopodobieństwo równoczesnego ich stosowania u pacjentów leczonych sunitynibem.

W przeprowadzonym przez Autorkę badaniu zwierzęta podzielono na trzy grupy: I (n=6) i II (n=6), w których zwierzęta przed podaniem sunitynibu (*p.o.* 25 mg) otrzymywały jednorazowo doustnie odpowiednio: klarytromycynę (30 mg/kg m.c.) i azytromycynę (20

mg/kg m.c.) oraz III – grupę kontrolną (n=6), w której króliki otrzymywały tylko sunitynib (p.o. 25 mg). Zwierzęta otrzymały stałą doustną dawkę sunitynibu 25 mg, ponieważ u pacjentów także nie wymaga się dawkowania leku z uwzględnieniem masy ciała [2]. Podana królikom dawka leku umożliwiała uzyskanie stężeń sunitynibu w osoczu krwi porównywalnych z wartościami u ludzi (tj. ≥ 50 ng/ml) [9]. Ze względu na długi biologiczny okres półtrwania sunitynibu próbki krwi pobierano do 96 h.

W badaniu wykazano brak wpływu analizowanych antybiotyków makrolidowych na farmakokinetykę sunitynibu. Średnie stężenia maksymalne sunitynibu przy łącznym podaniu z klarytromycyną lub azytromycyną oraz w grupie kontrolnej wynosiły odpowiednio: 132,09 i 153,53 vs. 135,11 ng/ml. W poszczególnych grupach zwierząt uzyskano również porównywalne średnie wartości AUC_{0-t} (I: 2821,75; II: 3720,46; III: 3745,49 ng·h/ml). Dla następujących parametrów farmakokinetycznych sunitynibu także nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami: objętość dystrybucji V_d ($p = 0,4447$), stała szybkości absorpcji k_a ($p = 0,3357$), stała szybkości eliminacji k_{el} ($p = 0,4392$), klirens Cl ($p = 0,3192$), średni czas przebywania leku w organizmie MRT ($p = 0,1957$), pole pod pierwszym momentem krzywej $t \cdot C = g(t)$ $AUMC$ ($p = 0,2979$) i biologiczny okres półtrwania $t_{1/2_{kel}}$ ($p = 0,1709$). Wartości parametrów farmakokinetycznych sunitynibu u analizowanych zwierząt charakteryzowały się dużą zmiennością międzyosobniczą.

Wniosek: W przeprowadzonym badaniu u zwierząt nie wykazano interakcji farmakokinetycznych między analizowanymi antybiotykami makrolidowymi (klarytromycyną i azytromycyną) a sunitynibem.

Publikacja 2

Autorzy: Szalek E, Karbownik A, Grabowski T, Sobańska K, Wolc A, Grześkowiak E.

Tytuł: Pharmacokinetics of sunitinib in combination with fluoroquinolones in rabbit model.

Źródło: Pharmacol Rep. 2013;65(5):1383-90.

Wstęp. Fluorochinolony należą do leków przeciwbakteryjnych o szerokim spektrum działania przeciwbakteryjnego. Wykazują lipofilny charakter, co determinuje ich dobre przechodzenie do tkanek, gdzie osiągają stężenie wyższe niż we krwi. Aktualnie fluorochinolony można podzielić na cztery generacje (I: np. kwas nalidyksowy; II: np. ciprofloksacyna, III: np. lewofloksacyna, IV: np. moksyfloksacyna). Poszczególne generacje fluorochinolonów różnią się m.in. aktywnością przeciwbakteryjną i schematem dawkowania

wynikającym z ich parametrów farmakokinetycznych (PK) i farmakodynamicznych (PD) [10]. Parametry PK/PD najlepiej korelujące z efektem ich działania to $C_{\max}/MIC$ i AUC/MIC [11]. Jednym z najczęściej stosowanych fluorochinolonów jest ciprofloksacyna, która ma istotne znaczenie w terapii zakażeń dróg moczowych [12], ale także zakażeń wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*, szczególnie u chorych na mukowiscydozę [13]. Ciprofloksacyna po podaniu doustnym wchłania się w 70-80%, a stężenie maksymalne leku jest osiągane po 1-2 godzinach od podania ($t_{\max}$). Lek nie kumuluje się w organizmie, a krótki biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$ ok. 4,0 h) ułatwia sprawną eliminację w ciągu doby. Ciprofloksacyna jest inhibitorem CYP1A2 i CYP3A4 [14] i powoduje interakcje z wieloma lekami. Lewofloksacyna jest S(-) enancjomerem ofloksacyny, który w porównaniu do ciprofloksacyny charakteryzuje się lepszą dostępnością biologiczną (ok. 100%), dłuższym $t_{0,5}$ (6-8 h), co umożliwia jej dawkowanie raz na dobę [10]. Lewofloksacyna ulega metabolizmowi w niewielkim stopniu (<5%) i nie powoduje już tak licznych interakcji na etapie metabolizmu leków, jednak wykazuje działanie hamujące na glikoproteinę P (P-gp) [15]. Moksyfloksacyna, jako fluorochinolon czwartej generacji, wykazuje jeszcze większą aktywność wobec tlenowych bakterii G(+) i G(-), a także wobec bakterii beztlenowych [10]. Wchłania się w ok. 91%. Biotransformacja leku zachodzi na drodze sprzęgania do dwóch metabolitów. $T_{0,5}$ leku wynosi ok. 12 h. Moksyfloksacyna powoduje nieliczne interakcje [16, 17].

Celem badania było określenie wpływu podanych dożylnie omówionych powyżej trzech fluorochinolonów na farmakokinetykę sunitynibu u królików. Ze względu na większą częstotliwość infekcji bakteryjnych u pacjentów onkologicznych, wynikającą z samej choroby nowotworowej jak i prowadzonego leczenia, istnieje duże prawdopodobieństwo równoczesnego stosowania sunitynibu i wymienionych antybiotyków z powodu np. infekcji dróg oddechowych bądź moczowych, które stanowią najczęstsze wskazania fluorochinolonów.

W przeprowadzonych badaniach zwierzęta podzielono na cztery grupy: I (n=6), II (n=6), III (n=6), w których zwierzęta przed podaniem sunitynibu (*p.o.* 25 mg) otrzymywały jednorazowo dożylnie odpowiednio: ciprofloksacynę (20 mg/kg m.c.), lewofloksacynę (25 mg/kg m.c.) i moksyfloksacynę (20 mg/kg m.c.) oraz IV – grupę kontrolną (n=6), w której króliki otrzymywały tylko sunitynib (*p.o.* 25 mg). W celu wyznaczenia parametrów eliminacji sunitynibu próbki krwi pobierano do 96 h.

W badaniu wykazano wpływ ciprofloksacyny na podwyższone stężenia maksymalne i $AUC_{0-\infty}$ sunitynibu w osoczu w porównaniu do grupy kontrolnej ($C_{\max}$: 203,8 vs. 111,8 ng/ml;

AUC_{0-∞}: 6261,5 vs. 3256,3 ng·h/ml). Różnice między grupami były istotne statystycznie (odpowiednio p=0,008 i p=0,0018). C_{max} metabolitu SU12662 było konsekwentnie wyższe w grupie zwierząt otrzymującej fluorochinolon (26,4 vs. 11,5 ng/ml; p=0,0045). Mechanizm zaobserwowanej interakcji wynika z hamowania CYP3A4 przez ciprofloksacynę i upośledzenia biotransformacji sunitynibu i jego metabolitu SU12662, które są metabolizowane przy udziale CYP3A4. U zwierząt, które otrzymywały lewofloksacynę przed podaniem sunitynibu, również obserwowano istotnie wyższe stężenia maksymalne i AUC_{0-∞} sunitynibu (C_{max}: 176,5 ng/ml, p=0,0156; AUC_{0-∞}: 5210,9 ng·h/ml; p=0,0313) oraz C_{max} metabolitu (21,3 ng/ml; p=0,0672). Mechanizm interakcji może wynikać z hamującego wpływu lewofloksacyny na P-gp, dla której sunitynib jest substratem [18] i w efekcie jego wolniejsze wydalenie. W grupach zwierząt otrzymujących ciprofloksacynę lub lewofloksacynę uzyskano bowiem istotnie wolniejszy klirens sunitynibu w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio p=0,0135 i p=0,0399). W przeprowadzonym badaniu nie wykazano natomiast wpływu moksyflokscyny na farmakokinetykę sunitynibu i metabolitu SU12662. Parametry farmakokinetyczne sunitynibu u zwierząt w grupie III były zbliżone do wartości obliczonych dla grupy kontrolnej.

Uzyskane wyniki wskazują, iż łączne stosowanie ciprofloksacyny lub lewofloksacyny z sunitynibem prowadzi do jego istotnie większej ekspozycji. Przy stosowaniu zatem takiej kombinacji leków u pacjentów należy zwrócić większą uwagę na ryzyko działań niepożądanych sunitynibu.

Wnioski: W przeprowadzonym badaniu u zwierząt wykazano istotny statystycznie wpływ ciprofloksacyny i lewofloksacyny po jednorazowym podaniu dożylnym na farmakokinetykę sunitynibu i jego aktywnego metabolitu. Nie wykazano natomiast interakcji między moksyflokscyną a sunitynibem.

Publikacja 3

Autorzy: Karbownik A, **Szałek E**, Sobańska K, Połom W, Grabowski T, Biczysko-Murawa A, Matuszewski M, Wolc A, Grześkowiak E.

Tytuł: The effect of sunitinib on the plasma exposure of intravenous paracetamol and its major metabolite: paracetamol glucuronide.

Źródło: Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2014 Mar 28. [Epub ahead of print] DOI 10.1007/s13318-014-0191-z.

Paracetamol jest stosowany w leczeniu gorączki oraz bólu o słabym lub umiarkowanym nasileniu. Ze względu na brak wpływu na błonę śluzową żołądka jest powszechnie stosowaną alternatywą dla NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych). Metabolizm paracetamolu zachodzi przede wszystkim w wątrobie i jest bardzo złożony. Ok. 60% dawki leku ulega sprzęganiu z kwasem glukuronowym przy udziale transferazy glukuronowej, 30-35% dawki łączy się z kwasem siarkowym za pomocą fenolosulfotransferazy. 3-4% dawki jest utleniane przy udziale cytochromu P-450 do metabolitu pośredniego, N-acetylo-p-benzochinoiminy (NAPQI), który dalej jest łączony z glutationem. NAPQI jest odpowiedzialny za hepatotoksyczność paracetamolu w przypadku wysycenia transferazy glutationowej. Paracetamol i sunitynib mogą konkurować o wspólne szlaki metaboliczne (np. CYP3A4), co w efekcie może prowadzić do zmiany ich farmakokinetyki, a także nasilenia działań niepożądanych obu leków. Nassar i wsp. w badaniach na myszach uzyskali istotną redukcję AUC i stężenia maksymalnego imatinibu po podaniu dootrzewnowym wysokiej dawki paracetamolu (700 mg/kg m.c.). Redukcję dostępności biologicznej imatinibu tłumaczono powodowaną przez paracetamol zwiększoną ekspresją P-gp oraz cytochromu P450 [19]. Natomiast Liu Y. i wsp. wykazali *in vitro* różnego stopnia hamujący wpływ inhibitorów kinaz tyrozynowych na proces glukuronidacji paracetamolu [20]. Przypadki ostrej niewydolności wątroby, zakończonej zgonem pacjentów, po podaniu sunitynibu lub imatinibu z paracetamolem [3, 4], potwierdzają konieczność badania interakcji TKIs z analgetykami w warunkach *in vivo*. W badaniach na myszach wykazano, że efekt hepatotoksyczny kombinacji paracetamolu z sunitynibem występuje dopiero przy bardzo wysokich dawkach inhibitora kinaz tyrozynowych, który ogranicza dostępność glutationu dla NAPQI w hepatocytach i nasila toksyczne działanie metabolitu. Efekt hepatoprotekcyjny sunitynibu, występujący przy niższych jego dawkach, tłumaczy się ograniczonym tworzeniem NAPQI. Obie substancje bowiem, sunitynib i paracetamol, wymagają do metabolizmu CYP3A4 [21].

Celem badania było określenie interakcji między paracetamolem i sunitynibem u królików. Dodatkowym aspektem eksperymentu była ocena zastosowanego połączenia lekowego na funkcje wątroby u zwierząt.

W przeprowadzonych eksperymentach zwierzęta podzielono na trzy grupy: I (n=6), w której zwierzęta przed podaniem sunitynibu (*p.o.* 25 mg) otrzymywały jednorazowo dożylnie paracetamol (35 mg/kg m.c.), II (n=6), w której króliki otrzymywały tylko sunitynib (*p.o.* 25 mg) i III (n=6) z jednorazowym podaniem dożylnym paracetamolu (35 mg/kg m.c.). Dodatkowo w celu określenia wpływu prowadzonego leczenia na funkcję wątroby w badaniu

analizowano AST (aminotransferaza asparaginianowa), ALT (aminotransferaza alaninowa) i bilirubinę przed podaniem leków oraz po zakończeniu eksperymentu. W badaniu przeprowadzono oznaczenia stężeń sunitynibu, SU12662 oraz paracetamolu i jego metabolitu (glukuronidu) zwalidowaną metodą HPLC-UV.

Po podaniu paracetamolu nie zaobserwowano zmian w parametrach farmakokinetycznych sunitynibu. C_{max} i AUC_{0-t} sunitynibu w grupach I i II wynosiły odpowiednio: 124,39 i 135,11 ng/ml ($p=0,7959$) oraz 3404,61 i 3745,49 ng·h/ml ($p=0,7078$). Nie odnotowano także zmian w farmakokinetyce metabolitu SU12662, co oznacza brak wpływu paracetamolu w zastosowanej dawce (35 mg/kg m.c.) na metabolizm sunitynibu. W obu analizowanych grupach także stężenia AST, ALT i bilirubiny były zbliżone, zarówno przed jak i po zakończeniu eksperymentu. U badanych zwierząt uzyskano średnie stężenie maksymalne analgetyku we krwi 61,74 µg/ml, natomiast zalecane stężenie u ludzi wynosi 5,0 - 20,0 µg/ml. Można zatem przypuszczać, że po standardowo stosowanych dawkach obu leków nie dochodzi do interakcji oraz nasilenia ich działania hepatotoksycznego.

W badaniu wykazano dodatkowo istotny wpływ sunitynibu na obniżone stężenia maksymalne i AUC paracetamolu w osoczu w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej tylko lek przeciwbólowy (C_{max} : 22,26 vs. 61,74 µg/ml; AUC_{0-t} : 11,03 vs. 34,08 µg·h/ml). Różnice między grupami były istotne statystycznie (odpowiednio $p<0,0001$ i $p<0,0001$). C_{max} glukuronidu paracetamolu były konsekwentnie wyższe w grupie zwierząt otrzymującej paracetamol (213,27 vs. 152,92 µg/ml; $p=0,0267$).

Wnioski. Przeprowadzone badania wykazały:

- brak wpływu paracetamolu w zastosowanej dawce (35 mg/kg m.c.) na farmakokinetykę sunitynibu,
- brak wpływu jednorazowego podania sunitynibu i paracetamolu na stężenie AST, ALT i bilirubiny we krwi zwierząt,
- istotne zmiany w farmakokinetyce paracetamolu w grupie otrzymującej sunitynib.

Publikacja 4 (short communication)

Autorzy: **Szałek E**, Karbownik A, Sobańska K, Płotek W, Grabowski T, Nowak M, Grześkowiak E.

Tytuł: The penetration of sunitinib through the blood-brain barrier after the administration of ciprofloxacin.

Źródło: Acta Pol Pharm. 2014; 71 (4): 691-697.

Ważną komponentą bariery krew-mózg jest glikoproteina P (P-gp, ABCB1) kodowana przez gen MDR-1. P-gp będąc przez błonowym transporterem wielolekowym może być odpowiedzialna za lekooporność i nieskuteczność terapii chorób ośrodkowego układu nerwowego (oun). P-gp jest zlokalizowana w komórkach endotelialnych bariery krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*, BBB) i uczestniczy w transporcie szerokiego spektrum substancji lipofilnych nie powiązanych ze sobą strukturalnie. P-gp ogranicza także penetrację sunitynibu do oun [22], wykazano bowiem zwiększone stężenia SU 11248 w oun u myszy wykazujących funkcjonalny brak P-gp [23]. Ze względu na aktywność przeciwnowotworową sunitynibu w przerzutach do mózgu w przebiegu raka nerki [24, 25, 26, 27], aktualnie rośnie zainteresowanie możliwością zwiększenia penetracji sunitynibu przez barierę krew-mózg. BBB istotnie ogranicza możliwość leczenia wtórnych ognisk raka nerki, zastosowanie więc terapii sunitynibem z inhibitorem P-gp powinno prowadzić do większej dostępności leku przeciwnowotworowego w oun [28] i w konsekwencji zwiększać efektywność terapii. Potwierdzeniem tego założenia były wyniki badania Tang i wsp., którzy po zastosowaniu elakridaru (inhibitor P-gp) uzyskali wyższe stężenia sunitynibu w mózgu myszy [29]. Wpływ ciprofloksacyny na P-gp nie jest w piśmiennictwie jednoznacznie określony. deLange i wsp. wykazują w swoich badaniach hamujący wpływ ciprofloksacyny na transport rodaminy 123 (substrat P-gp) [30]. Park i wsp. wykazują na liniach komórkowych MDCKI i MDCKI-MDR1, że ciprofloksacyna jest substratem P-gp, dochodzą natomiast do przeciwnego wniosku z użyciem linii komórkowych MDCKII, MDCKII-MDR1, LLC-PK1 i L-MDR1 [31].

Celem badań było określenie wpływu ciprofloksacyny na penetrację sunitynibu do płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. *cerebrospinal fluid*, CSF) królików.

W badaniach zwierzęta podzielono na dwie grupy: I (gr. kontrolna; n=7), w której króliki otrzymywały sunitynib w stałej doustnej dawce 25 mg oraz II (gr. badana; n=7), w której zwierzęta przed podaniem sunitynibu otrzymywały dożylnie ciprofloksacynę w dawce 20 mg/kg/12h. Ciprofloksacynę (Proxacin® 10 mg/ml; *Polfa*) podawano wielokrotnie w celu uzyskania stanu stacjonarnego. Liczba zwierząt w każdej grupie, n=7, wynikała z analizy stężeń leku w osoczu i pierwotnym płynie mózgowo-rdzeniowym w siedmiu punktach czasowych (0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h). Pobranie CSF zostało wykonane metodą punkcji podpotylicznej. Przed pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego zwierzęta zostały znieczulone przez podanie domięśniowe ketaminy (50 mg/kg) oraz ksylazyny (10 mg/kg).

W grupie badanej stężenie maksymalne i AUC_{0-24h} sunitynibu w osoczu (C_{max} , 248,9 ng/ml; AUC_{0-24h} , 3254,2 ng·h/ml) było zdecydowanie wyższe w porównaniu do grupy

kontrolnej ($C_{\max}$, 139,5 ng/ml; AUC_{0-24h} , 1304,6 ng·h/ml). Wyniki te wskazują na hamujący wpływ ciprofloksacyny na CYP3A4. Podobne wartości tych parametrów Autorka uzyskała we wcześniejszych badaniach dotyczących wpływu fluorochinolonów na farmakokinetykę sunitynibu (publikacja 3).

W grupie zwierząt z ciprofloksacyną uzyskano wyższe stężenie maksymalne sunitynibu w płynie mózgowo-rdzeniowym w porównaniu do grupy kontrolnej (18,0 vs. 4,2 ng/ml), podobnie AUC_{0-24h} (155,9 vs. 50,4 ng·h/ml). Efekt ten był konsekwencją wyższych wartości $C_{\max}$ i AUC sunitynibu we krwi w grupie z antybiotykiem, ponieważ współczynniki przechodzenia sunitynibu przez barierę krew-mózg u zwierząt otrzymujących lek przeciwbakteryjny są tylko nieznacznie wyższe po uwzględnieniu AUC_{CSF}/AUC_{plasma} (0,048 vs. 0,039), bądź $C_{\max,CSF}/C_{\max,plasma}$ (0,072 vs. 0,030). W badaniu nie wykazano zatem wpływu ciprofloksacyny na glikoproteinę P. W grupie kontrolnej oraz otrzymującej antybiotyk nie stwierdzono mierzalnego stężenia metabolitu SU12662 w płynie mózgowo-rdzeniowym przy zakresie stężeń krzywej wzorcowej 1,0-50,0 ng/ml.

Nie wykonano oceny statystycznej otrzymanych wyników, ponieważ każdy punkt czasowy odpowiadał pomiarowi stężenia u jednostkowego królika. Mimo jednak ograniczonej liczby użytych zwierząt, różnice w farmakokinetyce leku między grupami są zauważalne. Brak widocznego wzrostu w wartościach AUC_{CSF}/AUC_{plasma} i $C_{\max,CSF}/C_{\max,plasma}$ po podaniu ciprofloksacyny świadczy o potrzebie kontynuowania badania z inhibitorem P-gp o wysokim powinowactwie do transportera i nie wywołującym interakcji farmakokinetycznej.

Wnioski. Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że wyższe stężenie sunitynibu w CSF jest konsekwencją wyższego stężenia TKI w osoczu, w wyniku z hamującego wpływu ciprofloksacyny na metabolizm sinitynibu. Niewielkie różnice w wartościach współczynników przechodzenia sunitynibu przez barierę krew-mózg w obu grupach świadczą o znikomym wpływie antybiotyku na glikoproteinę P.

Publikacja 5

Autorzy: Szalek E, Karbownik A, Sobańska K, Połom W, Grabowski T, Wolc A, Matuszewski M, Grześkowiak E.

Tytuł: The influence of the time-of-day administration of the drug on the pharmacokinetics of sunitinibin rabbits.

Źródło: Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014; 18 (16): 2393-2399.

Chronoterapia poprzez wykorzystanie wiedzy o zmienności dobowej w farmakokinytyce i farmakodynamice leków jest aktualnie sposobem leczenia, który pozwala zwiększyć efektywność działania leków bądź zminimalizować ich działania niepożądane. Istnieje wiele typów rytmów biologicznych (np. roczny, miesięczny), jednak najlepiej poznane są rytmy dobowe, synchronizowane głównie przez występujące w podwzgórzu jądro nadwzrokowe (ang. *supraoptic nucleus*), którego aktywność reguluje światło dzienne. Wahaniom okołodobowym podlegają zarówno procesy fizjologiczne (np. ciśnienie krwi, temperatura ciała, skład moczu, aktywność enzymów, hormonów), jak i patologiczne (np. napady astmy, zawał mięśnia sercowego). Chronoterapię onkologiczną komplikuje niestety fakt własnych rytmów komórek nowotworowych (rytmy ultradienne) oraz ich wpływ na rytmy dobowe tkanek zdrowych. W przypadku cytostatyku najbardziej optymalne byłoby podanie leku o porze minimalnej syntezy DNA w tkankach zdrowych i najintensywniejszej syntezy DNA w guzie nowotworowym [32]. W przypadku TKI podanie terapeutycznego i wystąpienie stężenia maksymalnego leku powinno korelować z aktywnością kinaz tyrozynowych.

Celem badań było określenie wpływu pory podania leku na farmakokinytykę sunitynibu u królików. Dodatkowym aspektem eksperymentu była ocena działania hipoglikemicznego sunitynibu u analizowanych zwierząt z normoglikemią po podaniu porannym i wieczornym leku.

Przed rozpoczęciem badania wszystkie zwierzęta biorące udział w doświadczeniu przez miesiąc adoptowano do kontrolowanych warunków światło - ciemność, w których przez 12 godzin świeciło sztuczne światło (07.00 -19.00) i przez 12 godzin panowała ciemność [33, 34]. Ze względu na długi t_{max} (ok. 6-12 h) i $t_{0,5}$ leku (ok. 40-60 h) porównano tylko dwie pory przyjmowania sunitynibu, poranną (godz. 8.00) i wieczorną (godz. 20.00).

W przeprowadzonym przez Autorkę badaniu zwierzęta otrzymywały sunitynib w stałej doustnej dawce 25 mg o godz. 8.00 w gr. I_{8.00} (gr. kontrolna; n=8) i o godz. 20.00 w grupie II_{20.00} (gr. badana; n=8). U zwierząt otrzymujących lek w porze wieczornej w porównaniu do grupy królików, której podano lek rano, uzyskano istotnie statystycznie wyższe C_{max} ($p < 0,0001$), AUC_{0-t} ($p = 0,0079$) i $AUC_{0-\infty}$ ($p = 0,0149$).

Dla aktywnego metabolitu sunitynibu SU12662 wykazano w grupie z podaniem wieczornym istotnie wyższe C_{max} ($p = 0,0025$) i skrócenie t_{max} ($p = 0,0144$), lecz nie uzyskano różnic istotnych statystycznie dla AUC_{0-t} ($p = 0,0814$) i $AUC_{0-\infty}$ ($p = 0,3979$).

Brak różnic istotnych statystycznie między grupami dla stosunku SU12662/sunitynib dla parametrów AUC_{0-t} ($p=0,8023$), AUC_{0-inf} ($p=0,1029$) i C_{max} ($p = 0,3992$) wskazuje, że stopień metabolizmu analizowanego inhibitora kinaz tyrozynowych w obu grupach jest porównywalny. Wzrost stężenia metabolitu w osoczu krwi w grupie badanej jest konsekwencją wyższego stężenia sunitynibu. Proste wyjaśnienie istotnych różnic dla parametrów eliminacji leku między analizowanymi grupami jest utrudnione ze względu na długi, trwający kilka dni, proces eliminacji leku. Skrócenie $t_{1/2kel}$ sunitynibu w grupie otrzymującej lek wieczorem (15,6 vs. 26,7 h) może wynikać z faktu, że rozpoczęcie procesu eliminacji (po ok. 12 h od przyjęcia leku) zachodzi już w ciągu dnia, co oznacza sprawniejsze wydalanie leku (większa aktywność ruchowa, zwiększony przepływ krwi przez tkanki). Znajduje to odbicie w średniej wartości $k_{el(12-24h)}$, mniejszej w grupie kontrolnej (0,040 vs. 0,049 h^{-1}), w której eliminacja leku przypada na porę nocną (mniejsza aktywność ruchowa, zmniejszony przepływ krwi przez tkanki).

Ze względu na informacje o hipoglikemicznym działaniu sunitynibu [6] w przeprowadzonym badaniu wykonano pomiary stężenia glukozy we krwi u zwierząt w celu porównania tego efektu po porannym i wieczornym podaniu leku. Mechanizm działania hipoglikemicznego sunitynibu nie został ostatecznie wyjaśniony, lecz prawdopodobnie jest on efektem m.in. inhibicji receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR) i receptorów czynnika komórek pnia (c-Kit) [6]. Efekt hipoglikemiczny inhibitorów kinaz tyrozynowych może być z jednej strony bardzo korzystny, bowiem umożliwia zredukowanie dawki leku przeciwcukrzycowego, bądź jego zupełne odstawienie, z drugiej jednak strony – niesie ryzyko hipoglikemii [35]. Efekt hipoglikemiczny sunitynibu wykazano zarówno w cukrzycy typu 1, 2, jak i w normoglikemii. W przeprowadzonym badaniu spadek glikemii zaobserwowano u wszystkich analizowanych królików, choć większy w grupie porannej niż w grupie wieczornej (22,7% vs. 14,3%; $p=0,0622$). U wszystkich zwierząt zaobserwowano normalizację glikemii po 24 godzinach od przyjęcia leku. W obu grupach zwierząt wykazano, że największe działanie hipoglikemiczne sunitynibu występowało po ok. 6-12h od podania Sutentu[®], a więc w czasie t_{max} sunitynibu. Brak jest takiej informacji w charakterystyce produktu leczniczego [2], a pomiary glikemii wykonane rano, przed kolejną dawką Sutentu[®], mogą być niewystarczające do pełnej kontroli stężeń glukozy we krwi.

Większa redukcja glikemii w grupie I_{8.00} w porównaniu do gr. II_{20.00} mogła wynikać m.in. ze zwiększonej aktywności królików w ciągu dnia oraz stężenia insuliny, której wydzielanie także podlega rytmom dobowym. Największe wydzielanie insuliny obserwuje się w

godzinach popołudniowych, a więc również w czasie, kiedy stężenie sunitynibu po podaniu porannym jest największe. Stąd obserwowany efekt hipoglikemiczny Sutentu® w grupie I_{8.00} był większy niż w grupie II_{20.00}. W nocy stężenie insuliny jest najniższe, co może tłumaczyć najmniej widoczne zmiany w wartości glikemii u zwierząt gr. II_{20.00}. Przyjęcie leku zatem wieczorem – może wiązać się z niższym ryzykiem hipoglikemii wywołanej przez sunitynib, ponieważ t_{max} leku nakłada się z fizjologiczną hiperglikemią poranną.

Wnioski. Po podaniu sunitynibu wieczorem uzyskano większą ekspozycję na lek i mniejszą redukcję glikemii.

Publikacja 6

Autorzy: **Szałek E**, Karbownik A, Sobańska K, Grabowski T, Połom W, Lewandowska M, Wolc A, Matuszewski M, Grześkowiak E.

Tytuł: The pharmacokinetics and hypoglycaemic effect of sunitinib in the diabetic rabbits.

Źródło: Pharmacol Rep. 2014; 66 (5): 892-896.

Konsekwencjami zaburzeń gospodarki węglowodanowej w ustroju są liczne zmiany patofizjologiczne w obrębie tkanek, które prowadzą do modyfikacji absorpcji, dystrybucji i eliminacji ksenobiotyków. Wchłanianie leku w przebiegu cukrzycy może być istotnie zmienione w wyniku zmian ukrwienia przewodu pokarmowego oraz opóźnionego opróżniania żołądka [36, 37]. Proces dystrybucji leku jest uzależniony od stopnia wiązania leku z białkami osocza i tkanek. W hiperglikemii obserwuje się konkurencyjnie zachodzący proces glikacji albumin, co w efekcie redukuje frakcję leku wiązanego z białkami [36, 38]. Zaburzenia ekspresji izoenzymów cytochromu P450 wywołane cukrzycą są często przeciwstawne, co oznacza spadek lub wzrost ich aktywności [39]. W przypadku CYP3A4 obserwuje się inhibicję, która prowadzi do wzrostu stężenia jego substratów [40]. CYP3A4 jest głównym enzymem metabolizującym sunitynib i jego aktywny metabolit SU12662. Ok. 8-18% pacjentów onkologicznych choruje jednocześnie na cukrzycę [41], istnieje zatem duże prawdopodobieństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z hiperglikemią.

Celem badań była analiza farmakokinetyki i ubocznego efektu hipoglikemicznego sunitynibu u zwierząt z doświadczalnie wywołaną cukrzycą alloxanową.

W przeprowadzonych eksperymentach zwierzęta podzielono na dwie grupy: I (gr. badana; n=6), w której króliki z doświadczalnie wywołaną cukrzycą otrzymały jednorazowo sunitynib (25 mg) oraz II (gr. kontrolna; n=6), w której lek w tej samej dawce podano

zdrowym zwierzętom. Cukrzycę uzyskano przez dożylną podanie królikom alloxanu (90 mg/kg m.c.), niszczącego komórki beta wysp Langerhansa trzustki [42]. Do badania farmakokinetyki sunitynibu w grupie I zostały zakwalifikowane zwierzęta z wyjściowym stężeniem glukozy >250 mg/dl.

W grupie badanej wartości stężenia maksymalnego i $AUC_{0-\infty}$ sunitynibu w osoczu (C_{max} , 149,23 ng/mL; $AUC_{0-\infty}$, 4699,4 ng·h/mL) były istotnie statystycznie wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej (C_{max} , 92,1 ng/mL; $AUC_{0-\infty}$, 2425,0 ng·h/mL).

W grupie zwierząt z cukrzycą odnotowano też wzrost wartości C_{max} i AUC aktywnego metabolitu SU 12662, jednak nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem grupy kontrolnej. Istotnie wyższe wartości parametrów C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ sunitynibu i $AUC_{0-\infty}SU12662/sunitynib$ (stosunek $AUC_{0-\infty}$ metabolitu do $AUC_{0-\infty}$ sunitynibu) w grupie zwierząt z hiperglikemią potwierdzają hamujący wpływ cukrzycy na CYP3A4.

Dodatkowym aspektem badania była ocena wpływu sunitynibu na stężenie glukozy u królików z cukrzycą oraz w grupie kontrolnej. Efekt hipoglikemiczny sunitynibu obserwowano u wszystkich badanych osobników. Maksymalny spadek glikemii, występujący w czasie stężenia maksymalnego sunitynibu (6-12 h), wynosił 14,4 – 69,6% w gr. badanej, natomiast w gr. kontrolnej 15,4 – 33,6%. Większa redukcja glikemii w grupie zwierząt z cukrzycą wynika z wyższych stężeń sunitynibu we krwi. Powrót do wartości wyjściowych stężenia glukozy we krwi obserwowano po 24 godzinach od podania leku. Uzyskane wyniki potwierdzają konieczność monitorowania glikemii w trakcie terapii sunitynibem, szczególnie przy współistniejącej cukrzycy, jednak jednorazowy, poranny pomiar może okazać się mylący. Zalecana byłaby kontrola stężenia glukozy we krwi ok. 6-12 godzin od przyjęcia sunitynibu.

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały: wpływ cukrzycy alloxanowej u królików na wartość C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ sunitynibu oraz $AUC_{0-\infty}$ SU 12662/sunitynib. Ponadto potwierdzono działanie hipoglikemiczne sunitynibu u zwierząt z cukrzycą i w grupie kontrolnej z maksymalnym spadkiem glikemii w czasie ok. t_{max} sunitynibu.

Publikacja 7

Autorzy: Szalek E.

Tytuł: Sunitynib – interakcje farmakokinetyczne.

Źródło: Farm. Wsp. 2014; 7: 86-93.

W pracy poglądowej Autorka podsumowała wyniki własnych oraz dostępnych w piśmiennictwie nielicznych badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych sunitynibu potwierdzonych w badaniach *in vivo*. W artykule zwrócono uwagę na fakt, iż możliwość zahamowania białkowych transporterów, dla których sunitynib jest substratem (BCRP, P-gp), daje szansę zwiększenia penetracji leku przez barierę krew-mózg oraz krew-oko, co może poprawić skuteczność leczenia odpowiednio przerzutów nowotworowych do mózgu, czy czerniaka naczyniówki.

Do oryginalnych wniosków zaprezentowanego cyklu prac dotyczących farmakokinetyki sunitynibu u królików należą:

- brak interakcji farmakokinetycznej między analizowanymi antybiotykami makrolidowymi (klarytromycyną i azytromycyną) a sunitynibem,
- wpływ ciprofloksacyny i lewofloksacyny na farmakokinetykę sunitynibu i jego aktywnego metabolitu oraz brak interakcji między moksyfloksacyną a sunitynibem,
- brak wpływu paracetamolu na farmakokinetykę sunitynibu oraz testy czynnościowe wątroby,
- wpływ sunitynibu na wartości parametrów farmakokinetycznych paracetamolu,
- wpływ ciprofloksacyny na wyższe stężenie sunitynibu w płynie mózgowo-rdzeniowym w wyniku hamowania jego metabolizmu i w konsekwencji wyższych stężeń we krwi,
- wpływ podania leku w godzinach wieczornych na wyższe stężenia sunitynibu i jego metabolitu, lecz mniejszy efekt hipoglikemiczny,
- wpływ cukrzycy na wzrost wartości C_{max} i AUC sunitynibu i aktywnego metabolitu Su12662,
- maksymalny spadek glikemii w czasie 6-12 h od przyjęcia leku.

Piśmiennictwo:

1. Khosravan R, Toh M, Garrett M, La Fargue J, Ni G, Marbury TC, Swan SK, Lunde NM, Bello CL. Pharmacokinetics and safety of sunitinib malate in subjects with impaired renal function. J Clin Pharmacol. 2010 Apr;50(4):472-81.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Sutent®.
3. Weise AM, Liu CY, Shields AF. Fatal liver failure in a patient on acetaminophen treated with sunitinib malate and levothyroxine. Ann Pharmacother. 2009 Apr;43(4):761-6.

4. Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG, Marciano S, Gadano AC, Mandó OG. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J Gastroenterol*. 2007 Dec 28;13(48):6608-111.
5. Dudek AZ, Raza A, Chi M, Singhal M, Oberoi R, Mittapalli RK, Agarwal S, Elmquist WF. Brain metastases from renal cell carcinoma in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Jun;11(2):155-60.
6. Sobańska K, Szałek E, Karbownik A, Lewandowska M, Grześkowiak E. Efekt hipoglikemiczny sunitynibu. *Farm Współ* 2013; 6: 18-22.
7. Faivre L, Gomo C, Mir O, Taieb F, Schoemann-Thomas A, Ropert S, Vidal M, Dusser D, Dauphin A, Goldwasser F, Blanchet B. A simple HPLC-UV method for the simultaneous quantification of gefitinib and erlotinib in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2011 Aug 1;879(23):2345-50.
8. Jean Frédéric Westphal. Macrolide – induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol*. Oct 2000; 50(4): 285–295.
9. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, Robert C, Lozahic S, Lassau N, Bello C, Deprimo S, Brega N, Massimini G, Armand JP, Scigalla P, Raymond E. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 1;24(1):25-35.
10. Płusa T. Lewofloksacyna i inne fluorochinolony w leczeniu zakażeń układu oddechowego. *Pol Merk Lek*. 2011; 176:91-6.
11. Szałek E, Tomczak H, Smuszkiewicz P, Kamińska A, Grześkowiak E, Skóra M. Podstawowe wskaźniki PK/PD stosowane w antybiotykoterapii. *Anest Ratow*. 2009; 3:88-93.
12. Szałek E, Połom W, Karbownik A, Grabowski T, Konkołowicz A, Wolc A, Matuszewski M, Krajka K, Grześkowiak E. Effect of total and partial nephrectomy on the elimination of ciprofloxacin in humans. *Pharmacol Rep*. 2012;64(3):673-9.
13. Szałek E, Kamińska A, Gozdzik-Spychalska J, Grześkowiak E, Batura-Gabryel H. The PK/PD index (C_{MAX}/MIC) for ciprofloxacin in patients with cystic fibrosis. *Acta Pol Pharm*. 2011 Sep-Oct;68(5):777-83.
14. McLellan RA, Drobitch RK, Monshouwer M, Renton KW. Fluoroquinolone antibiotics inhibit cytochrome P450-mediated microsomal drug metabolism in rat and human. *Drug Metab Dispos*. 1996; 24:1134-38.
15. Sikri V, Pal D, Jain R, Kalyani D, Mitra AK. Cotransport of macrolide and fluoroquinolones, a beneficial interaction reversing P-glycoprotein efflux. *Am J Ther*. 2004; 11:433–442.

16. Stass H, Nagelschmitz J, Moeller JG, Delesen H. Pharmacokinetics of moxifloxacin are not influenced by a 7-day pretreatment with 200 mg oral itraconazole given once a day in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004; 42:23–29.
17. Moise PA, Birmingham MC, Schentag JJ: Pharmacokinetics and metabolism of moxifloxacin. *Drugs Today (Barc)*. 2000 Apr;36(4):229-44.
18. Tang SC, Lagas JS, Lankheet NA, Poller B, Hillebrand MJ, Rosing H, Beijnen JH, Schinkel AH. Brain accumulation of sunitinib is restricted by P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) and can be enhanced by oral elacridar and sunitinib coadministration. *Int J Cancer*. 2012 Jan 1;130(1):223-33.
19. Nassar I, Pasupati T, Judson JP, Segarra I. Reduced exposure of imatinib after coadministration with acetaminophen in mice. *Indian J Pharmacol*. 2009 August; 41(4): 167–172.
20. Liu Y, Ramírez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Jun;71(6):917-20.
21. Lim AY, Segarra I, Chakravarthi S, Akram S, Judson JP. Histopathology and biochemistry analysis of the interaction between sunitinib and paracetamol in mice. *BMC Pharmacol*. 2010 Oct 15;10:14.
22. Tang SC, de Vries N, Sparidans RW, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH. Impact of P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) gene dosage on plasma pharmacokinetics and brain accumulation of dasatinib, sorafenib, and sunitinib. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013 Sep;346(3):486-94.
23. Hu S, Chen Z, Franke R, Orwick S, Zhao M, Rudek MA, Sparreboom A, Baker SD. Interaction of the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib with solute carriers and ATP-binding cassette transporters. *Clin Cancer Res*. 2009 Oct 1;15(19):6062-9.
24. Gore ME, Hariharan S, Porta C, Bracarda S, Hawkins R, Bjarnason GA, Oudard S, Lee SH, Carteni G, Nieto A, Yuan J, Szczylik C. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer*. 2011 Feb 1;117(3):501-9.
25. Koutras AK, Krikelis D, Alexandrou N, Starakis I, Kalofonos HP. Brain metastasis in renal cell cancer responding to sunitinib. *Anticancer Res*. 2007 Nov-Dec;27(6C):4255-7.
26. Medioni J, Cojocarasu O, Belcaceres JL, Halimi P, Oudard S. Complete cerebral response with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2007 Jul;18(7):1282-3.
27. Zeng H, Li X, Yao J, Zhu Y, Liu J, Yang Y, Qiang W. Multifocal brain metastases in clear cell renal cell carcinoma with complete response to sunitinib. *Urol Int*. 2009;83(4):482-5.

28. Kunitatsu S, Mizuno T, Fukudo M, Katsura T. Effect of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein inhibition on the pharmacokinetics of sunitinib in rats. *Drug Metab Dispos.* 2013 Aug;41(8):1592-7.
29. Tang SC, Lankheet NA, Poller B, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH. P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) restrict brain accumulation of the active sunitinib metabolite N-desethyl sunitinib. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Apr;341(1):164-73.
30. de Lange EC, Marchand S, van den Berg D, van der Sandt IC, de Boer AG, Delon A, Bouquet S, Couet W. In vitro and in vivo investigations on fluoroquinolones; effects of the P-glycoprotein efflux transporter on brain distribution of sparfloxacin. *Eur J Pharm Sci.* 2000 Dec;12(2):85-93.
31. Park MS, Okochi H, Benet LZ. Is Ciprofloxacin a Substrate of P-glycoprotein? *Arch Drug Inf.* 2011 Mar;4(1):1-9.
32. Mormont MC, Levi F. Cancer chronotherapy: principles, applications, and perspectives. *Cancer* 2003; 97: 155-169.
33. Bienert A, Płotek W, Zawidzka I, Ratajczak N, Szczesny D, Wiczling P, Kokot ZJ, Matysiak J, Grześkowiak E. Influence of time of day on propofol. pharmacokinetics and pharmacodynamics in rabbits. *Chronobiol Int.* 2011, 28 (4): 318-329.
34. Challet E, Caldelas I, Graff C, Pévet P. Synchronization of the molecular clockwork by light - and food -related cues in mammals. *Biol Chem* 2003; 384: 711-719.
35. Lee Y, Jung HS, Choi HJ, Kim MJ, Kim TM, Park KS, Kim SY. Life-threatening hypoglycemia induced by a tyrosine kinase inhibitor in a patient with neuroendocrine tumor: a case report. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Aug;93(2):e68-70.
36. Dostalek M, Akhlaghi F, Puzanovova M. Effect of diabetes mellitus on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2012; 51 (8):481-499.
37. Rayner CK, Horowitz M. Gastrointestinal motility and glycemic control in diabetes: the chicken and the egg revisited? *J Clin Invest.* 2006; 116 (2): 299-302.
38. Worner W, Preissner A, Rietbrock N. Drug-protein binding kinetics in patients with type I diabetes. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43 (1): 97-100.
39. Lee JH, Yang SH, Oh JM, Lee MG. Pharmacokinetics of drugs in rats with diabetes mellitus induced by alloxan or streptozocin: comparison with those in patients with type I diabetes mellitus. *J Pharm Pharmacol.* 2010; 62 (1): 1-23.
40. Dostalek M, Court MH, Yan B, Akhlaghi F. Significantly reduced cytochrome P450 3A4 expression and activity in liver from humans with diabetes mellitus. *Br J Pharmacol.* 2011 Jul;163(5):937-47.

41. Habib SL, Rojna M. Diabetes and risk of cancer. ISRN Oncol. 2013; doi: 10.1155/2013/583786.

42. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. Diabetologia. 2008; 51 (2): 216-226.

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

Od momentu zatrudnienia w Katedrze i Zakładzie Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UMP habilitantka uczestniczyła w licznych projektach badawczych, które dotyczyły:

- badań równoważności biologicznej dla drotaweryny, letrozolu, losartanu,
- badań dostępności farmaceutycznej klobetazolu, betametazomu z kremów i maści,
- badań stabilności leków po otwarciu (cisplatyna, winkrystyna, topotekan, fludarabina leukoworyna),
- oceny przechodzenia gentamycyny przez barierę krew-oko i krew-mózg u królików w warunkach doświadczalnie wywołanej hiperkapnii,
- oceny przechodzenia gentamycyny przez barierę krew-oko i krew-mózg u królików przy współistniejącym hiperestrogenizmie i hiperprogesteronizmie, a efektem końcowym tego badania była praca doktorska: „Wpływ substytucji hormonalnej na przepuszczalność barier ustrojowych (bariera krew-oko)”, obroniona z wyróżnieniem przed Radą Wydziału Farmaceutycznego UMP w roku 2002).

Poza powyższymi badaniami eksperymentalnymi od 2008 roku habilitantka realizuje kierunki badawcze, które dotyczą następujących zagadnień:

1. Monitorowanie wskaźników farmakokinetyczno-farmakodynamicznych ciprofloksacyny (C_{max}/MIC , AUC/MIC):
 - u pacjentów z mukowiscydozą,
 - u pacjentów chorych krytycznie,
 - u pacjentów po resekcji nerki.
2. Terapia monitorowana stężeniem imatinibu u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML).
3. Terapia monitorowana stężeniem sunitynibu u pacjentów po resekcji nerki.
4. Farmakokinetyka paracetamolu po podaniu doustnym u pacjentów po resekcji żołądka.
5. Farmakokinetyka tramadolu po podaniu doustnym u pacjentów po resekcji żołądka.
6. Farmakokinetyka oksykodonu po podaniu doustnym u pacjentów po resekcji żołądka.
7. Farmakokinetyka paracetamolu u pacjentów po resekcji nerki.

W efekcie realizowanych projektów badawczych w dorobku naukowym habilitantki znajdują się 162 publikacje, w tym 21 zostało opublikowanych w czasopismach posiadających IF (6 z nich zostało przedstawione jako osiągnięcia habilitacyjne).

Sumaryczny wskaźnik IF dorobku naukowego habilitantki wynosi – 22,426, a suma punktów KBN/MNiSW - 637.

W skład całości dorobku naukowego habilitantki wchodzi:

- polski artykuł w czasopiśmie – 90
- zagraniczny artykuł w czasopiśmie – 5
- polska rozprawa doktorska – 1
- polskie streszczenie zjazdowe – 59
- zagraniczne streszczenie zjazdowe – 3.

Łączna liczba cytowań wszystkich prac (wg Web of Science) wynosi 27; H index 3.

Współpraca habilitantki z jednostkami klinicznymi:

- Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu SK im. H. Święcickiego UM w Poznaniu
- Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, UM w Poznaniu
- Oddział Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu
- Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu
- Klinika Urologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku.

Współpraca habilitantki z Towarzystwami Naukowymi:

- Polskie Towarzystwa Farmaceutyczne

Nagrody i wyróżnienia habilitantki:

- zespołowa rektorska nagroda naukowa za rok 2001/2002
- indywidualna rektorska nagroda dydaktyczna za rok 2008/2009
- wyróżnienie zespołowe dla zajęć anglojęzycznych za rok 2009/2010 na Wydziale Farmacji

Dodatkowe aktywności habilitantki:

- sekretarz Redakcji czasopisma „Farmacji Współczesnej”,

- członek Komitetu Organizacyjnego 49go i 50go Konkursu Prac Magisterskich (2013 i 2014 rok),
- samodzielny opiekun koła naukowego Katedry i Zakładu Farmacji Klinicznej i Biofarmacji,
- recenzent licznych publikacji w czasopismach polskich (*Anestezjologia i Ratownictwo* -15, *Farmacja Współczesna* - 24, *Journal of Medical Science* - 2),
- recenzent publikacji w czasopismach zagranicznych (*British Journal of Clinical Pharmacology* - 1; *AAPS Journal* - 1; *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* - 2; *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 1; *Drug Design, Development and Therapy* -2),
- kierownik licznych prac magisterskich, również anglojęzycznych,
- kierownik licznych prac licencjackich,
- prowadzenie zajęć seminaryjnych oraz wykładowych z biofarmacji, farmakologii i farmakoterapii z informacją naukową o leku ze studentami na wydziale farmacji, dietetyki, ratownictwa i pielęgniarstwa oraz w ramach szkoleń podyplomowych dla farmaceutów,
- prowadzenie zajęć fakultatywnych dla studentów farmacji z zakresu badań klinicznych i opieki nad pacjentem onkologicznym,
- prowadzenie wykładów oraz seminariów z biofarmacji i farmacji klinicznej w języku angielskim,
- współorganizator cyklicznego Ogólnopolskiego Sympozjum „Niepożądane działania leków”(w latach 2002-2006),
- nadzór nad prawidłowym przebiegiem studenckich staży aptecznych (2009-2011),
- współkoordynator wielkopolskiego programu "Opieka farmaceutyczna dla pacjentów z nadciśnieniem" (2005-2007).

Udział habilitantki w projektach badawczych po uzyskaniu stopnia doktora nauk farmaceutycznych:

1. „Wpływ alkoholu na dostępność farmaceutyczną oksykodonu i tramadolu z wybranych postaci leku o przedłużonym uwalnianiu”; **wykonawca**; projekt realizowany we współpracy z Katedrą i Zakładem Technologii Postaci Leku; czas realizacji badania 2014-2015r;
2. „Ocena działania hipoglikemicznego sunitynibu”, **członek zespołu badawczego**; projekt realizowany we współpracy z Kliniką Onkologii UM w Poznaniu; czas realizacji badania 2013-2015r;

3. „*Wpływ linagliptyny na farmakokinetykę sunitynibu u królików*”, **kierownik projektu**; projekt zakończony, realizowany w roku 2013.
4. „*Wpływ ciprofloksacyny na farmakokinetykę sunitynibu*”, **kierownik projektu**; nr tematu 502-14-03311423-09618; projekt zakończony, realizowany w latach 2011-2013.
5. „*Wpływ lewofloksacyny i moksyfloksacyny na farmakokinetykę sunitynibu*”, **kierownik projektu**; projekt zakończony, realizowany w roku 2013.
6. „*Chronofarmakokinetyka sunitynibu*”, **kierownik projektu**; projekt zakończony, realizowany w roku 2013.
7. „*Wpływ wybranych antybiotyków makrolidowych na farmakokinetykę sunitynibu u królików*”, **kierownik projektu**; projekt zakończony, realizowany w roku 2012.
8. „*Wpływ cukrzycy na farmakokinetykę sunitynibu u królików*”, **kierownik projektu**; nr tematu 502-14-03311423-1008; projekt zakończony, realizowany w latach 2011-2012.
9. „*Wpływ częściowej i całkowitej resekcji nerki na farmakokinetykę sunitynibu u królików*”, **członek zespołu badawczego**; projekt zakończony, realizowany w roku 2012, we współpracy z Kliniką Urologii w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku.
10. „*Dostępność biologiczna oksykodonu po podaniu doustnym u pacjentów po resekcji żołądka*”, **promotor tematu badawczego i członek zespołu badawczego**; projekt zakończony, realizowany w latach 2012-2013, we współpracy z Oddziałem Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I WCO w Poznaniu.
11. „*Dostępność biologiczna paracetamolu po podaniu doustnym u pacjentów po resekcji żołądka*”, **członek zespołu badawczego**; projekt zakończony, realizowany w roku 2012, we współpracy z Oddziałem Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I WCO w Poznaniu.
12. „*Farmakokinetyka tramadolu oraz paracetamolu po podaniu doustnym u pacjentów po resekcji żołądka*” **członek zespołu badawczego**; nr tematu 502-14-03311423-09618; projekt zakończony, realizowany w roku 2012, we współpracy z Oddziałem Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I WCO w Poznaniu.
13. „*Farmakokinetyka paracetamolu po podaniu dożylnym u pacjentów po częściowej i całkowitej resekcji nerek*”, **członek zespołu badawczego**; projekt zakończony, realizowany w latach 2012-2013, we współpracy z Kliniką Urologii w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku.

14. „Farmakokinetyka ciprofloksacyny po podaniu dożylnym u pacjentów po częściowej i całkowitej resekcji nerek”, **członek zespołu badawczego**; projekt zakończony, realizowany w latach 2010-2011, we współpracy z Kliniką Urologii w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku.
15. „Farmakokinetyka sunitynibu po podaniu doustnym u pacjentów z nowotworem nerki”, **członek zespołu badawczego**; projekt zakończony, realizowany w latach 2011-2012, we współpracy z Kliniką Urologii w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym w Gdańsku.
16. „Metoda HPLC oznaczania imatinibu. Badanie farmakokinetyki imatinibu w osoczu krwi łącznie z oceną odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej”, **członek zespołu badawczego**; nr tematu 854-03-03311423-03592; projekt zakończony, realizowany w latach 2010-2012, we współpracy z Katedrą i Kliniką Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego UM w Poznaniu.
17. „Metoda HPLC oznaczania fludarabiny i cisplatyny w koncentracie leku oraz w r-rze NaCl w infuzji proponowanej dawki dla pacjenta”, **wykonawca**; nr tematu 504-02-03311423-9/094-03592; projekt zakończony, realizowany w roku 2010.
18. „Metoda HPLC oznaczania topotekanu i winkrystyny w koncentracie leku oraz w r-rze NaCl w infuzji proponowanej dawki dla pacjenta”; **wykonawca**; nr tematu 504-02-033-9/103-03592; projekt zakończony, realizowany w roku 2011.
19. „Metoda HPLC oznaczania Leucovorin-Ca w koncentracie leku oraz w r-rze NaCl w infuzji proponowanej dawki dla pacjenta”; **wykonawca**; nr tematu 504-02-03311423-9/103-03592; projekt zakończony, realizowany w roku 2011.
20. „Farmakokinetyka leków hipotensyjnych i przeciwcukrzycowych po podaniu doustnym u pacjentów po resekcji żołądka”; **wykonawca**; nr tematu 502-14-03311423-09618 - projekt zakończony, realizowany w latach 2008-2009, we współpracy z Oddziałem Chirurgii Onkologicznej i Ogólnej I WCO w Poznaniu.
21. „Antybiotykoterapia monitorowana stężeniem leku w surowicy krwi i chorych na mukowiscydozę”, **wykonawca**; nr tematu 502-14-02222357-09436; projekt zakończony, realizowany w roku 2011, we współpracy z Katedrą i Kliniką Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej UM w Poznaniu.
22. „Analiza wskaźników farmakokinetyczno-farmakodynamicznych: C_{max}/MIC i AUC/MIC dla ciprofloksacyny u pacjentów chorych krytycznie”, **główny badacz**; projekt zakończony, realizowany w latach 2010-2011, we współpracy z Oddziałem Klinicznym Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu i Centralnym

Laboratorium Mikrobiologicznym Pracowni Bakteriologii SK im. H. Święcickiego UM w Poznaniu.

23. „Ocena parametrów farmakokinetycznych treosulfanu i jego biologicznie aktywnych epoksypochodnych u królików”, **członek zespołu badawczego**; nr tematu 502-14-03306413-09629; projekt zakończony, realizowany w roku 2011, we współpracy z Katedrą i Zakładem Farmacji Fizycznej i Farmakokinezyki UM w Poznaniu.

Uczestnictwo habilitantki w krajowych i zagranicznych konferencjach naukowych przedstawiono w załączniku 4.

Poznań, 03.10.2014

Sandra Godyła