

Tytuł pracy doktorskiej:

„Zastosowanie techniki LC/MS/MS do badania metabolizmu nowych związków, potencjalnych leków”

Autor: Kamil Kuś

Promotor: Prof. dr hab. Stefan Chłopicki

### Streszczenie

W toku badań prowadzonych w JCET nad farmakologią dwóch NO-donorów selektywnie uwalniających NO w wątrobie wykazano, że jeden z nich, V-PYRRO/NO przeciwdziałał rozwojowi stłuszczenia wątroby u myszy, podczas gdy jego analog V-PROLI/NO, pomimo wyników wskazujących na lepszy profil uwalniania NO w badaniach *in vitro* okazał się nieaktywny. Wyjaśnienie różnic w efektywności farmakologicznej tych związków może leżeć w odmiennym profilu farmakokinetycznym oraz metabolizmie tych związków. Celem niniejszej pracy doktorskiej było więc opracowanie i zwalidowanie metod, służących do badania metabolizmu dwóch związków uwalniających NO w wątrobie, V-PYRRO/NO i V-PROLI/NO, aby z wykorzystaniem tych metod przeprowadzić kompleksową analizę ich farmakokinetyki i metabolizmu.

W pierwszej części pracy opracowano panel metod służących ocenie farmakokinetyki i metabolizmu V-PYRRO/NO oraz V-PROLI/NO. Zoptymalizowano i zwalidowano metodę jednoczesnego oznaczania badanych analogów w matrycach biologicznych. Przygotowano metodę „koktajlu”, służącą do oznaczania aktywności wybranych izoenzymów cytochromu P450 w jednej próbce, którą zweryfikowano za pomocą związku referencyjnego, jakim był ketokonazol. Opracowano również alternatywną metodę badania metabolizmu związków wykorzystującą elektrochemiczne utlenienie za pomocą systemu ROXY™ połączonego ze spektrometrią mas.

W drugiej części pracy oceniono profil farmakokinetyczny V-PYRRO/NO oraz V-PROLI/NO w modelach *in vitro*, *ex vivo* oraz *in vivo*. Otrzymane wyniki istotnie wskazywały, że badane analogi, V-PYRRO/NO oraz V-PROLI/NO, cechowały się odmiennym profilem farmakokinetycznym. Badane związki były szybko eliminowane z organizmu po podaniu dożylnym, szybko wchłaniały się do krążenia ogólnego po podaniu dootrzewnowym, a ich biodostępność wynosiła około 30% dla V-PYRRO/NO oraz 50% dla V-PROLI/NO. V-PYRRO/NO był metabolizowany w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P450 przede wszystkim przez CYP2E1 i w mniejszym stopniu przez CYP1A2, CYP2C9 oraz CYP3A4. V-PROLI/NO był wydalany głównie przez nerki w niezmienionej postaci. Badane związki nie hamowały aktywności izoenzymów cytochromu P450 nawet w wysokim stężeniu. Stłuszczenie wątroby w znacznym stopniu modyfikowało profil farmakokinetyczny obu związków, sugerując, że zmiany patologiczne, takie jak stłuszczenie wątroby i otyłość mogą w znaczny sposób wpływać na profil farmakokinetyczny leków metabolizowanych w wątrobie, lecz również leków wydalanych innymi drogami. Wskazuje to na rolę mechanizmów pozawątrobowych, które mogą również mieć istotne znaczenie w farmakokinetyce leków w stłuszczeniu wątroby.