

Karolina Matyjaszczyk

Ocena właściwości fizykochemicznych i farmakokinetycznych nowych związków, pochodnych antybiotyków antracyklinowych

Antybiotyki antracyklinowe są lekami o udokumentowanej skuteczności, stosowanymi w terapii przeciwnowotworowej. Z uwagi na fakt, że leki te charakteryzują się poważnymi działaniami niepożądanymi, w szczególności kardiotoxycnością, w wielu ośrodkach poszukiwane są nowe związki, pochodne antracyklin, które miałyby podobną skuteczność, ale mniejszą toksyczność. Aktywność biologiczna antybiotyków antracyklinowych, ich wychwyt przez komórki nowotworowe oraz transport w organizmie są zależne, m. in. od właściwości fizykochemicznych oraz profilu farmakokinetycznego. Z tego względu, kluczowe dla wyboru potencjalnych kandydatów na leki jest określenie tych parametrów, już w początkowym etapie badań.

Celem podjętych badań była ocena właściwości fizykochemicznych oraz farmakokinetycznych nowych antybiotyków antracyklinowych. Przedmiotem badań były zaprojektowane i zsyntetyzowane w Instytucie Biotechnologii i Antybiotyków w Warszawie, przez zespół ś.p. Prof. dr hab. Ireny Oszczapowicz nowe antybiotyki antracyklinowe charakteryzujące się bardziej złożoną strukturą, w porównaniu do związków macierzystych. Nowe związki powstały przez zastąpienie grupy aminowej obecnej w pierścieniu daunozaminy antybiotyków antracyklinowych tzw. I generacji tj. w daunorubicynie, doksorubicynie, epidoksorubicynie oraz w epidaunorubicynie przez trójpodstawioną grupę formamidynową – $N=CR'-NR_1R_2$, gdzie jako ugrupowania $-NR_1R_2$ użyto piperidyny, heksametylenoiminy lub morfoliny.

Realizacja badań była możliwa dzięki opracowaniu nowych metod bioanalitycznych z zastosowaniem strefowej elektroforezy kapilarnej do wyznaczenia pK_a , mikroemulsyjnej elektrokinetycznej chromatografii kapilarnej do wyznaczania $\log D_{pH10}$ oraz ultrasprawnej chromatografii cieczowej w połączeniu z tandemową spektrometrią mas do oznaczania stężenia nowych antybiotyków antracyklinowych w osoczu myszy.

Wyznaczone wartości pK_a dla leków macierzystych oraz nowych związków wskazują, że modyfikacje w pierścieniu daunozaminy mają duży wpływ na ich właściwości kwasowo-zasadowe. Antybiotyki antracyklinowe wykazują charakter amfolitowy. Wartości pK_{a1} badanych związków mieściły się w zakresie 8,36-9,28, natomiast pK_{a2} wynosiło od 9,38 do 11,48. Największe różnice między wartościami pK_{a1} i pK_{a2} , w przypadku nowych antracyklin były widoczne dla EDOX-FPIP ($\Delta pK_a = 2,5$), najmniejsze zaś dla EDAU-FHEX ($\Delta pK_a = 1,08$). Różnice między wartościami pK_{a1} i pK_{a2} dla leków macierzystych były mniejsze niż dla nowych pochodnych i wynosiły 0,68 i 0,76 odpowiednio dla DOX i DAU.

Antracykliny I generacji są lipofilowe i wykazują $\log P$ w zakresie 1,67-2,69. Najniższą lipofilowością cechowała się DOX, natomiast najwyższą DAU. Nowe związki charakteryzowały się wyższymi wartościami $\log P$ w stosunku do związków macierzystych. Najniższą lipofilowość

wśród wszystkich badanych nowych związków wykazywała EDOX-FMOR ($\log P=1,90$), natomiast najwyższą ($\log P= 4,16$) charakteryzowała się EDAU-FHEX.

Badanie zależności pomiędzy właściwościami fizykochemicznymi, a aktywnością antyproliferacyjną nowych antracyklin, wyznaczoną dla 4 linii ludzkich komórek nowotworowych wykazało korelację pomiędzy wartościami ΔpK_a oraz ID_{50} dla linii komórkowej HCV29T nowotworu pęcherza moczowego oraz zależność pomiędzy $\log P$, a ID_{50} dla linii komórkowej T47D nowotworu piersi.

Ocena profilu farmakokinetycznego wykazała, że nowe antybiotyki antracyklinowe charakteryzują się zróżnicowanym czasem przebywania w organizmie, który wynosił od 0,46 h do 23,1 h po podaniu dożylnym oraz od 3,9 h do 34,3 h po podaniu dootrzewnowym. W przypadku podania dootrzewnowego najwyższą wartością MRT charakteryzował się związek EDOX-FMOR, najkrótszą zaś DOX-FPIP. Badane antracykliny charakteryzowały się dużą objętością dystrybucji wynoszącą od 0,7 L/kg do 13,5 L/kg, co wskazuje na ich rozmieszczenie w całkowitej wodzie organizmu lub kumulację w tkankach i narządach. Biodostępność badanych związków po podaniu dootrzewnowym była zróżnicowana, od 4,9 do 37,4 %. Wyjątkiem był związek EDOX-FMOR, który charakteryzował się najwyższą biodostępnością równą 57,21%. Po podaniu dożylnym, najniższe stężenie początkowe w osoczu osiągał związek DAU-FPIP (8,96 ng/mL), natomiast najwyższe EDOX-FHEX (65,4 ng/mL). Po podaniu dootrzewnowym, najniższe stężenie maksymalne osiągał związek DAU-FPIP (7,63 ng/mL), a najwyższe związek EDOX-FHEX (42,89 ng/mL). Nowe antybiotyki antracyklinowe charakteryzują się korzystnymi właściwościami farmakokinetycznymi i mogą być rozważane jako potencjalne nowe leki. Szczególnie interesującym wydaje się związek EDOX-FMOR, który ze względu na wysoką biodostępność może okazać się bardzo wartościowym kandydatem do dalszych badań przedklinicznych.