

Xenobiotika jsou chemické sloučeniny tělu cizí, které se obvykle tvoří syntetickými nebo abiotickými procesy. Syntetická xenobiotika mají často obrovský význam pro lidskou společnost a představují většinu chemických sloučenin z tak významných skupin, jako jsou petrochemikálie, pesticidy, plasty a léky, u kterých se obvykle ve vztahu ke xenobiotikům používá termín léčivo.

Biotransformace je hlavním mechanismem eliminace léčiv, protože ta se biotransformací podrobí ihned po vstupu do organismu. Biotransformace, která téměř vždy poskytuje metabolity polárnější, než je výchozí látka, obvykle ukončuje farmakologický účinek parentního léčiva a prostřednictvím exkrece zvyšuje odstraňování léčiva z těla. Nicméně může mít i další důsledky včetně podobného nebo odlišného farmakologického účinku nebo toxikologického působení.

Je mnoho odlišných drah, kterými může být léčivo biotransformováno, a ty zahrnují mimo jiné oxidační, redukční, hydrolytické a konjugační reakce. Je důležité těmto drahám porozumět, protože cesta metabolismu léčiva může určovat jeho konečný farmakologický nebo toxikologický účinek.

Biotransformace léčiv se rozděluje do dvou fází: Fáze I neboli přípravné reakce a Fáze II čili konjugační reakce.

Kromě fyzikálně-chemických činitelů ovlivňujících metabolismus xenobiotik, hrají důležitou úlohu v biotransformaci léčiv také stereochemické faktory. Jejich účast se dá očekávat, protože enzymy metabolizující xenobiotika jsou ty samé enzymy, které metabolizují některé endogenní substráty, což jsou většinou chirální molekuly.

Biotransformace racemických léčiv může být stereoselektivní, protože se jednotlivé enantiomery mohou přeměňovat prostřednictvím odlišných metabolických drah. Tato stereoselektivita byla pozorována jak pro reakce I. fáze tak II. fáze.

3

Nesteroidní protizánětlivá léčiva/nesteroidní antiflogistika (NSAIDs) jsou skupinou analgeticky, protizánětlivě a antipyreticky působících léčiv, která jsou hojně používána v revmatologii. Ačkoliv nejsou všechna NSAIDs chirální, všechna léčiva patřící do největší chemické třídy derivátů 2-arylpropionové kyseliny mají chirální centrum. Chirální NSAIDs jsou pravděpodobně jednou z nejvíce studovaných skupin léčiv z hlediska enantioselektivity ve farmakokinetice.

Téma této dizertační práce je zaměřeno na II. fázi biotransformace potenciálního NSAID Flobufenu, který je odvozen od struktury 2-arylpropionové kyseliny. V této práci jsem zkoumala schopnost Flobufenu, jako chirálního léčiva, a/nebo jeho metabolitů podstoupit enantioselektivní konjugaci s využitím metod jako je LC-MS

k separaci a identifikaci vznikajících metabolitů.