

## ABSTRAKT

Cílem předkládané dizertační práce bylo studium biotransformace a farmakokinetiky vybraných stimulačních látek ze skupiny kationů a aminoindanů na experimentálních potkanech. Práce je tematicky řazena do dvou okruhů: biotransformační studie mefedronu, methylonu, 5,6-methylendioxy-2-aminoindanu (MDAI) a studia časových distribučních profilů mefedronu, methylonu, MDAI a nafyronu. Dizertační práce shrnuje vlastní originální publikace z této oblasti.

Po jednorázové subkutánní dávce studovaných drog potkanům byly v předem daných časových intervalech odebrány krev a orgány (mozky, plíce, játra). Pro biotransformační studii byla sbírána potkaní moč v časovém intervalu 0-24 hod. po subkutánním podání. Pro detekci metabolitů i kvantitativní analýzu byla použita LC-HRMS metoda.

Výsledky biotransformačních studií přinesly nové poznatky o metabolismu studovaných látek. V moči po podání mefedronu bylo identifikováno, kromě původní látky, deset metabolitů fáze I a pět metabolitů fáze II porovnáním s MS<sup>2</sup> spektry referenčních standardů a/nebo MS<sup>2</sup> spektry dříve identifikovaných metabolitů. Hlavní metabolickou cestou byla N-demethylace vedoucí ke vzniku normefedronu, který se dále konjugoval s dikarboxylovými kyselinami jantarovou, glutarovou a adipovou. Další metabolické cesty fáze I zahrnovaly oxidaci 4-methylové skupiny, redukci karbonylu vedoucí k dihydrometabolitům a  $\omega$ -oxidaci v pozici 3'. Pět detekovaných metabolitů jmenovitě: 4-karboxynormefedron (4-karboxykatinone, 4-CC), 4-karboxydihydronormefedron (4-karboxynorefedrin, 4-CNE), hydroxytolylidihydronormefedrone (4-hydroxymethylnorefedrin, 4-OH-MNE) a konjugáty normefedronu s kyselinou glutarovou a adipovou nebyly dosud v odborné literatuře popsány. Byl popsán detailní *in vivo* metabolický profil mefedronu u potkanů.

U methylonu byly identifikovány, vedle původní formy a metabolitů vznikajících známými metabolickými cestami (N-demethylace za vzniku hlavního metabolitu

normethylonu, hydroxylace na alifatickém řetězci, oxidativní demethylenace následovaná monomethylací a konjugace s kyselinou glukuronovou a sírovou), tři nové metabolity fáze II amidické konjugáty se třemi výše jmenovanými dikarboxylovými kyselinami, analogicky jako u mefedronu. Jejich identifikace byla podpořena syntetizovanými referenčními standardy. Dále byly prvně *in vivo* identifikovány tři metabolity fáze I vznikající otevřením methylenoxidového kruhu: 4-hydroxy-3-methoxykatinon (4-OH-3-MeO-C), 3-hydroxy-4-methoxykatinon (3-OH-4-MeO-C) a 3,4-dihydroxykatinon (3,4-di-OH-C).

Metabolismus MDAI nebyl dosud podrobně studován. Po subkutánní dávce MDAI byly jako hlavní metabolické cesty potvrzeny N-demethylenace s následnou O-methylací a acetylací. Popsané biodegradační cesty daly vznik pěti metabolitům, jmenovitě: 5,6-dihydroxy-2-aminoindanu, 5-hydroxy-6-methoxy-2-aminoindanu, N-acetyl-5,6-methylenedioxy-2-aminoindanu, N-acetyl-5,6-dihydroxy-2-aminoindanu a N-acetyl-5-hydroxy-6-methoxy-2-aminoindanu, které byly nalezeny převážně ve formě odpovídajících glukuronidů a sulfátů. Hlavní podíl podaného MDAI byl vylučován v nezměněné formě. Minoritní metabolity včetně *cis*- a *trans*-1-hydroxy-5,6-methylenedioxy-2-aminoindanu, 5,6-methylenedioxyindan-2-olu a 4-hydroxy-5,6-methylenedioxy-2-aminoindanu vznikly primárně hydroxylací na různých místech. Identifikace metabolitů, s výjimkou glukuronidů, sulfátů a předběžně identifikovaného hydroxy-5,6-methylenedioxy-2-aminoindanu, byla podpořena referenčními standardy.

V druhé části byla sledována dispozice mefedronu, methylonu, MDAI a nafyronu v organismu potkanů po subkutánním podání. U všech látek byly pozorovány hladiny v séru nižší než ve vybraných tkáních (plíce, mozek). U mefedronu nebyly tkáňové koncentrace výrazně vyšší. U methylonu, MDAI a nafyronu koncentrace ve tkáních mnohonásobně převyšovaly koncentrace v séru. Byla potvrzena schopnost studovaných látek rychle a ochotně prostupovat do mozkové a plicní tkáně. Studie poskytla předběžná farmakokinetická data na základě kontrolovaných experimentálních studií, kdy byl zjištěn

krátký plazmatický poločas u všech látek s výjimkou nafyronu, okolo 1 hodiny. Podle rozdílného distribučního a farmakokinetického profilu nafyronu lze očekávat i výrazný rozdíl v poločase eliminace.

Předběžné výsledky farmakokinetických studií mohou být podkladem pro rozvahu o nastavení dalšího podrobnějšího výzkumu a také záchytným bodem v případném hodnocení účinku v případech předávkování novou drogou. Data z biotransformačních studií, poznatky o nových metabolitech jsou nepostradatelná z hlediska rozpoznání příčiny intoxikace či abúzu, a mají tedy význam pro laboratorní diagnostiku abúzu a intoxikaci některou ze studovaných látek. Následně mají také význam obecnější, umožňují epidemiologický sběr dat o tomto typu intoxikací a hodnocení zdravotních rizik při abúzu těchto nových psychoaktivních látek.