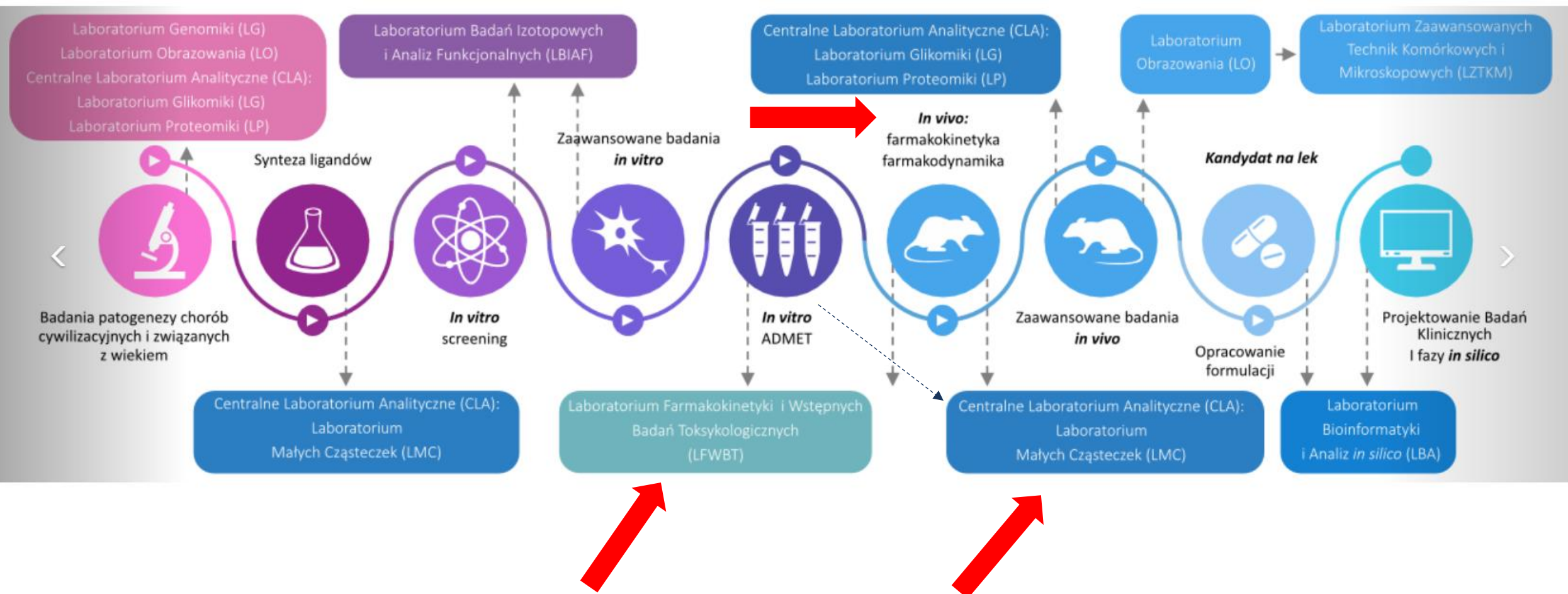




***Laboratorium Farmakokinytyki  
i Wstępnych Badań Toksykologicznych  
LFWBT***





## Laboratorium Farmakokinetyki i Wstępnych Badań Toksykologicznych



*„Drug-like properties,” czyli **lekoopodobne właściwości związku** to parametr, którym określa się związek, posiadający satysfakcjonujące wyniki badań w zakresie ADME-Tox (absorpcji, dystrybucji, metabolizmu, eliminacji i toksyczności) przez co z dużym prawdopodobieństwem pomyślnie przejdzie I fazę badań klinicznych,*

*Prof. Christopher A. Lipinski*

**Laboratorium  
Farmakokinetyki  
i Wstępnych Badań  
Toksykologicznych**



**Oszacowanie parametrów ADME-Tox**



Absorpcja

- **PAMPA**
- **Caco-2 (Pgp – efflux ratio)**



Dystrybucja

- **Powinowactwo do białek osocza**
- **Stabilność w osoczu**



Metabolizm

- **Określenie struktur metabolitów I i II fazy przy użyciu mikrosomów, frakcji S9 wątroby lub hepatocytów pierwotnych**
- **Fenotypowanie izoform enzymów zaangażowanych w I i II fazę metabolizmu (cytochromy P-450, UDP-glukuronylotransferazy)**



*In vitro*  
ADMET

**Laboratorium  
Farmakokinetyki  
i Wstępnych Badań  
Toksykologicznych –  
BADANIA ADMET  
in vitro**



Eliminacja

- **Wstępna analiza farmakokinetyczna przy użyciu mikrosomów, frakcji S9 wątroby lub hepatocytów pierwotnych**



**Laboratorium  
Farmakokinetyki  
i Wstępnych Badań  
Toksykologicznych –  
BADANIA ADMET  
in vitro**



Toksyczność

- **DDI - określenie inhibicji/aktywacji cytochromów P450**
- **Analiza mutagenności (w tym metabolitów)**
- **Wieloparametrowa analiza cytotoksyczności:**  
Test MTS, Test LDH, Apoptoza, Poziom wewnątrzkomórkowego ATP, Poziom ROS, Poziom GSH w linii komórkowej HepG2 – wykrywanie reaktywnych metabolitów itp.
- **Wszechstronna i kompleksowa analiza kardiotoksyczności (RTCA CardioECR System)**

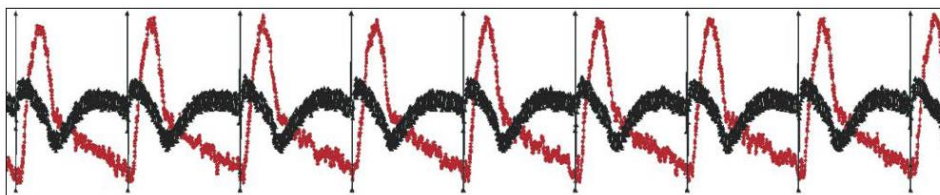
## Agilent xCELLigence RTCA CardioECR System



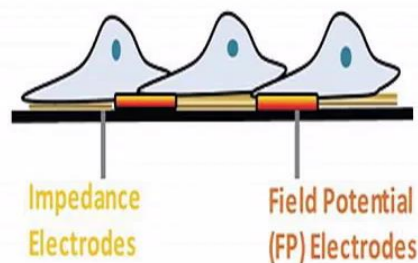
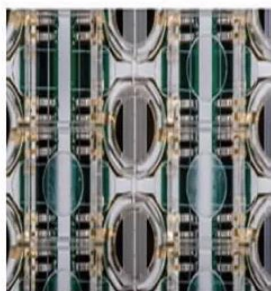
- *Wszechstronna analiza kardiotoksyczności*
- *Pluripotencjalne komórki macierzyste (ang. induced pluripotent stem cells, iPSC) to rodzaj nadrzędnych komórek, które potrafią różnicować się w dowolną komórkę lub tkankę.*
- *iPSC przekształcone w kardiomiocyty są obecnie **kluczowym modelem badawczym i narzędziem w badaniach kardiologicznych in vitro***



## Agilent xCELLigence RTCA CardioECR System



- Jednoczesny pomiar w czasie rzeczywistym aktywności skurczowej i elektrycznej kardiomiocytów na płytce 48-dółkowej
- Nieinwazyjne, oparte na **technologii impedancji elektrycznej** monitorowanie krótkoterminowej (ms) i długoterminowej (dni i tygodnie) aktywności komórkowej oraz potencjału pola w obecności badanej substancji



Optymalne warunki hodowli komórkowej dzięki umieszczeniu urządzenia w inkubatorze CO<sub>2</sub>

## **Agilent xCELLigence RTCA CardioECR System**

- Toksyczność związana ze **zmianą kurczliwości**
- Toksyczność związana ze **zmianą aktywności elektrycznej** (wpływ na poszczególne kanały jonowe:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  i hERG oraz charakterystyka potencjalnych blokerów wielokanałowych)
- Wpływ na **żywołność kardiomiocytów**, oszacowanie toksyczności długoterminowej leków onkologicznych



### Comprehensive In Vitro Proarrhythmia Assay

Nowatorska inicjatywa badań przesiewowych w zakresie bezpieczeństwa wprowadzona przez: *FDA, Health and Environmental Sciences Institute, Safety Pharmacology Society*

Zgodnie z wytycznymi ICH S7B dotyczącymi farmakologii bezpieczeństwa - **rozszerzenie analizy aktywności proarytmicznej!**



## ***Laboratorium Farmakokinetyki i Wstępnych Badań Toksykologicznych***



- ***Pracownia badań biochemicznych***
- ***Pracownia hodowli mikrobiologicznych***
- ***Pracownia mikroskopowa***
- ***Pracownia hodowli komórkowych i organotypowych***
  
- ***Badania in vivo (po uruchomieniu zwierzętarni w budynku CDT-CARD)***



*In vitro*  
ADMET



## Laboratorium Farmakokinetyki i Wstępnych Badań Toksykologicznych

### Pracownia badań biochemicznych

- Wielofunkcyjny czytnik płytek BioTeK Synergy H1



- Wirówki
- Wytrząsarki termostatowane
- Waga analityczna
- Pipety elektroniczne

### Pracownia badań mikrobiologicznych

- Inkubator mikrobiologiczny Heratherm™
- Komora laminarna BIO100 Alpina

(AMES test)

**Analiza UPLC-MS, HRMS:**

**Laboratorium Małych Cząsteczek  
w obrębie Centralnego Laboratorium  
Analitycznego CDT-CARD**



## ***Laboratorium Farmakokinetyki i Wstępnych Badań Toksykologicznych***

### ***Pracownia mikroskopowa***

- *Mikroskop odwrócony Leica DMI8 dedykowany do pracy we wszystkich dostępnych technikach obserwacji*
- *Inkubator nastolkowy TOKAI HIT (komora do obserwacji przyżyciowych)*



## Laboratorium Farmakokinetyki i Wstępnych Badań Toksykologicznych

### Pracownia hodowli komórkowych i organotypowych

- *Komora laminarna MSC Advantage 1.8 Thermo Scientific*
- *Licznik komórek COUNTESS 3, Thermo Scientific*
- *Inkubator CO<sub>2</sub> CellXpert® C170i, Eppendorf*
- *Zamrażarka niskotemperaturowa (-80°C) CryoCube® F440n, 440 L, Eppendorf*
- *Wirówka Centrifuge 5804 R, Eppendorf*
- *Drobny sprzęt laboratoryjny*
- **Agilent xCELLigence RTCA CardioECR System**  
*(system do analizy indukowanych pluripotencjalnych kardiomiocytów pochodzących z komórek macierzystych)*



## ***Laboratorium Farmakokinetyki i Wstępnych Badań Toksykologicznych***

***Oferta i możliwości badań in vivo po uruchomieniu  
planowanej zwierzętarni***

***Prof. dr hab. Maria Walczak***



- *Badania przedkliniczne nowych związków:  
biodostępność, liniowość, dystrybucja do tkanek,  
wiązanie z białkami krwi, poszukiwanie dróg eliminacji*
- *Identyfikacja metabolitów*
- *Profil farmakokinetyczny związków w nowych  
formulacjach*
- *Ocena toksykokinetyki nowych związków*
- *Badania bezpieczeństwa (klasa bezpieczeństwa GHS;  
procedura OECD 420)*
- *Wyznaczenie MTD*
- *Selekcja kandydatów na lek na wczesnym etapie badań*

## **Laboratorium Farmakokinetyki i Wstępnych Badań Toksykologicznych – BADANIA ADMET in vivo**



## Zlecenia badawcze zewnętrzne realizowane lub zrealizowane w laboratorium:

- *Uniwersytet Medyczny w Łodzi*
- *Uniwersytet Ekonomiczny w Krakowie*
- *Politechnika Krakowska*

## Projekty badawcze realizowane lub zrealizowane w laboratorium:

- *Interplay between intestinal dopaminergic and renin-angiotensin systems in the regulation of intestinal epithelial permeability – metabolic pathways and pharmacological implications*  
**Mgr Nadia Khan – doktorantka**  
Projekt interdyscyplinarny qLIFE we współpracy z Katedrą Patofizjologii UJ CM
- *Określenie aktywności neuroprotektynowej oraz biodostępności R,S-salsolinolu i jego stereoizomerów*  
N42/DBS/000299  
**dr hab. Gniewomir Latacz, prof. UJ**

## Projekty naukowe prowadzone we współpracy z LFWBT [Konkurs #19, POB qLIFE]

- *„Ligandy receptora H3 histaminowego jako nadzieja w terapii chorób neurodegeneracyjnych”*  
Dr hab. Dorota Łażewska
- *„Fizycznie sieciowane hydrożele z chlorowodorkiem metforminy jako potencjalne opatrunki do zastosowania w zespole stopy cukrzycowej”*  
Prof. dr hab. Aleksander Mendyk

## Publikacje

- *Neuroprotective Activity of Enantiomers of Salsolinol and N-Methyl-(R)-salsolinol: In Vitro and In Silico Studies*, Magdalena Kurnik-Łucka, Gniewomir Latacz, Adam Bucki, Mario Rivera-Meza, Nadia Khan, Jahnobi Konwar, Kamil Skowron, Marcin Kołaczkowski, Krzysztof Gil, **ACS Omega 2023**, 8, 41, 38566–38576
- *Guanidines: Synthesis of Novel Histamine H3R Antagonists with Additional Breast Anticancer Activity and Cholinesterases Inhibitory Effect*, Marek Staszewski, Magdalena Iwan, Tobias Werner, Marek Bajda, Justyna Godyń, Gniewomir Latacz, Agnieszka Korga-Plewko, Joanna Kubik, Natalia Szataj, Holger Stark, Barbara Malawska, Anna Więckowska, Krzysztof Walczyński, **Pharmaceuticals 2023**, 16(5), 675
- *Salsolinol Protects SH-SY5Y Cells Against MPP+ Damage and Increases Enteric S100-Immunoreactivity in Wistar Rats*, Magdalena Kurnik-Łucka, Gniewomir Latacz, Joanna Goryl, Veronika Aleksandrovych, Krzysztof Gil, **Neurochemical Research**, 2022, 1347–1359



[www.cdt-card.cm-uj.krakow.pl/](http://www.cdt-card.cm-uj.krakow.pl/)  
[www.linkedin.com/showcase/cdt-card/](http://www.linkedin.com/showcase/cdt-card/)

---

ADMET *in vitro*

gniewomir.latacz@uj.edu.pl

ADMET *in vivo*

maria.walczak@uj.edu.pl