

Statyny to grupa leków będących inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutrylo koenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje kluczowy etap biosyntezy cholesterolu w organizmie. Konsekwencją zahamowania aktywności tego enzymu jest zablokowanie szlaku biosyntezy cholesterolu. W związku z tym dochodzi do zwiększenia liczby receptorów na powierzchni wątroby, które wyłapują frakcję LDL cholesterolu z osocza krwi. Proces ten wpływa na stosunek stężenia frakcji LDL do ilości HDL. Powodując ostatecznie zmniejszenie całkowitego poziomu cholesterolu we krwi. Ze względu na wysoką skuteczność i stosunkowo niską szkodliwość statyny są popularnymi lekami stosowanym w krajach Europy Zachodniej oraz USA zarówno w pierwotnej jak i wtórnej ochronie przed chorobą niedokrwienną serca.

Ze względu na pochodzenie wyróżnić można statyny naturalne, półsyntetyczne oraz syntetyczne. Statyny naturalne (mewastatyna oraz lowastatyna) są produktami procesów fermentacyjnych grzybów i pleśni. Statyny półsyntetyczne (prawastatyna oraz simwastatyna) powstają w wyniku modyfikacji procesów fermentacyjnych grzybów i pleśni. Statyny syntetyczne (fluwastatyna, pitawastatyna, rosuwastatyna oraz atorwastatyna) powstają na drodze wieloetapowych procesów chemicznych.

Statyny syntetyczne wykazują znaczną podatność na działanie promieniowania świetlnego, dając szereg fotoproduktów. Związki te w swojej budowie zawierają wiązania podwójne sprzężone z pierścieniami aromatycznymi. Związki o takiej budowie łatwo absorbują promieniowanie z zakresu UV-Vis ulegając wzbudzeniu. Powrót cząsteczki do stanu podstawowego może wiązać się z wytworzeniem reaktywnych form tlenu, takich jak rodnik hydroksylowy czy tlen singletowy.

Ze względu na duże użycie, statyny zostały wykryte w wodach powierzchniowych oraz gruntowych. Zarówno inhibitory reduktazy HMG-CoA jak i produkty ich rozkładu wykazują dobrą trwałość w środowisku wodnym. Obecność statyn i ich metabolitów w zbiornikach wodnych może stanowić niebezpieczeństwo dla organizmów wodnych. Ponadto w niektórych regionach USA leki te wykryto również w wodzie pitnej. Obecność statyn w wodzie pitnej może stanowić bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia ludzi.

W przeciwieństwie do atorwastatyny i rosuwastatyny, których przemiany fotochemiczne zostały stosunkowo dobrze poznane i opisane w literaturze naukowej istnieje bardzo niewiele informacji dotyczących fotochemii pitawastatyny, a te odnoszące się do fluwastatyny są niespójne. W związku z tym celem niniejszej pracy

było zbadanie wpływu promieniowania z zakresu UV-Vis na trwałość fluwastatyny oraz pitawastatyny, ze szczególnym zwróceniem uwagi na pierwotne przemiany tych statyn.

W wyniku zrealizowanych badań określono podstawowe właściwości fotofizyczne i fotochemiczne obu badanych związków. Wyznaczono molowy współczynnik absorpcji obu statyn ($\epsilon_{FLV} = 12000 (\pm 1000) \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ dla $\lambda_{\text{max}} = 302 \text{ nm}$, $\epsilon_{PTV} = 70000 (\pm 1000) \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ dla $\lambda_{\text{max}} = 248 \text{ nm}$ i $\epsilon_{PTV} = 9200 (\pm 200)$ dla $\lambda_{\text{max}} = 320 \text{ nm}$) oraz wydajność kwantową degradacji roztworu soli sodowej fluwastatyny (H_2O) oraz soli wapniowej pitawastatyny ($\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$ (50:50, v/v)), która wynosiła odpowiednio $\Phi_{FLV} = 0.13 (\pm 0.02)$ oraz $\Phi_{PTV} = 0.011 (\pm 0.002)$.

Wykonano stacjonarne pomiary absorpcyjno-emisyjne w zakresie UV-Vis i IR i na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że wydajność kwantowa generowanego tlenu singletowego przez fluwastatynę jest zanedbywalnie mała. Z tego względu przyjęto, że nie ulega ona konwersji międzysystemowej z singletowego stanu wzbudzonego do trypletowego stanu wzbudzonego ($\Phi_{ISC} < 0.01$). Natomiast w przypadku pitawastatyny wykazano, że w wyniku ekspozycji na promieniowanie związek ten powoduje powstawanie tlenu singletowego ($\Phi_{\Delta} = 0.33 (\pm 0.03)$). Trypletowy stan wzbudzony pitawastatyny (${}^3\text{PTV}^*$) tworzy się jednak z niską wydajnością ze względu na właściwości fluorescencyjne tego związku. Dodatkowo stwierdzono, że pierwotny fotoprodukt pitawastatyny również posiada właściwości fotosensybilizujące – generuje tlen singletowy. Stosując technikę femtosekundowej spektroskopii absorpcji przejściowej określono czas życia badanych statyn w singletowym stanie wzbudzonym, który dla fluwastatyny wynosił $\tau_{FLV} = 50 (\pm 10) \text{ ps}$ oraz dla pitawastatyny $\tau_{PTV} = 130 (\pm 20) \text{ ps}$. Przy użyciu techniki laserowej fotolizy błyskowej wyznaczono czas życia pitawastatyny w trypletowym stanie wzbudzonym ($\tau_{3\text{PTV}^*} = 2\text{-}3 (\pm 1) \mu\text{s}$). Stwierdzono, że występując w tym stanie, pitawastatyna nie bierze udziału

w mechanizmie tworzenia pierwotnego jej fotoproduktu.

Zaproponowano schemat pierwotnych przemian fluwastatyny oraz pitawastatyny zachodzących pod wpływem promieniowania UV-Vis. Ustalono, że fluwastatyna ulega przekształceniu do dwóch fotoproduktów natomiast pitawastatyna tworzy tylko jeden fotoprodukt pierwotny. Struktury pierwotnych produktów degradacji fluwastatyny oraz pitawastatyny zostały scharakteryzowane na podstawie wyników badań spektrometrycznych i spektroskopowych. Stosując metody eksperymentalne oraz

obliczenia kwantowo-chemiczne zaproponowano mechanizmy tworzenia fotoproduktów badanych statyn.

Zaproponowano nowy mechanizm fotoutleniania fluwastatyny prowadzący do powstania jednego ze zidentyfikowanych fotoproduktów, a także przeprowadzono szczegółowe badania dotyczące tworzenia drugiego pierwotnego fotoproduktu fluwastatyny. Stwierdzono, że związek ten powstaje w wyniku indukowanej światłem elektrocyklizacji fluwastatyny. Zaproponowano dwie alternatywne struktury pierwotnego fotoproduktu pitawastatyny oraz wyznaczono możliwe drogi ich tworzenia.

Ze względu na fakt, że pozostałości statyn jak i produktów ich rozkładu zostały wykryte zarówno w wodach powierzchniowych jak i gruntowych istnieje potrzeba opracowania nowych, bardziej skutecznych metod usuwania tych związków ze ścieków. Obiecującą techniką wydaje się być zastosowanie promieniowania jonizującego (promieniowania gamma). Metoda ta pozwala na usunięcie zanieczyszczeń zarówno w warunkach utleniających (rodnik hydroksylowy) jak i redukujących (elektron hydratowany). Degradacja związków zachodzi poprzez ich reakcję z reaktywnymi rodnikami powstającymi *in situ* podczas radiolizy wody.

Dane literaturowe wskazują, że promieniowanie jonizujące może być metodą powodującą skuteczną degradację fluwastatyny. Związek ten w warunkach utleniających ulega przemianom pod wpływem promieniowania gamma tworząc szereg produktów. Z tego względu celem niniejszej pracy było również zbadanie wpływu promieniowania jonizującego na rosuwastatynę. Statyna ta nazywana jest „super statyną” ze względu na fakt, że jest jednym z najsilniejszych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. W badaniach prowadzonych w ramach niniejszej rozprawy określono optymalną dawkę promieniowania jonizującego (100 Gy) powodującą degradację rosuwastatyny w warunkach utleniających. W wyniku przeprowadzonych prac badawczych otrzymano szereg produktów degradacji tej statyny. Stosując metody spektroskopowe i spektrometryczne określono ich struktury. Dodatkowo zaproponowano schemat przemian rosuwastatyny zachodzących pod wpływem promieniowania gamma w warunkach utleniających.

Otrzymane w ramach niniejszej rozprawy wyniki dotyczące degradacji statyn syntetycznych pod wpływem promieniowania elektromagnetycznego o różnej energii mogą mieć istotne znaczenie w poznaniu charakteru przemian chemicznych jakim ulegają te związki. Dane dotyczące wpływu promieniowania UV-Vis na badane statyny mogą mieć istotne znaczenie dla procesu produkcji tych leków. Powinny być także brane

pod uwagę przy przechowywaniu leków jak również ich dawkowaniu. Uzyskane wyniki dotyczące wpływu promieniowania jonizującego na degradację statyn mogą być podstawą do rozwinięcia nowych bardziej skutecznych metod stosowanych w procesach oczyszczania ścieków.