

ABSTRAKT

Bisdioxopiperazinový derivát dexrazoxan (dále jen DEX) je jediné klinicky užívané léčivo proti kardiotoxicitě způsobené antracykliny. Prvotní studie přišla s myšlenkou, že DEX je proléčivo, které je v kardiomyocytech enzymatickou hydrolyzou piperazinového kruhu aktivováno na metabolit označovaný ADR-925. Nicméně další výzkum prokázal, že skutečným mechanismem účinku je deplece topoizomerázy II β způsobené samotným DEX. Za účelem detekce DEX a jeho metabolitu byla vyvinuta bioanalytická metoda na HPLC-MS/MS systému. Tato metoda trvá 30 minut, což je na požadavky moderních bioanalýzy poměrně dlouhá doba. Cílem tohoto projektu byla snaha vyvinout a validovat rychlejší metodu využívající UHPLC-MS/MS schopnou detekovat DEX a ADR-925 v plasmě. Veškerý vývoj probíhal na UHPLC systému ve spojení s hmotnostním spektrometrem s trojitým kvadrupólem s ESI ionizací v pozitivním módu (obojí Shimadzu). Jako stacionární fáze byly testovány ZORBAX Bonus-RP (100 mm \times 3.0 mm, 1.8 μ m), Luna Omega Polar C18 (100 mm \times 2.1 mm, 1.6 μ m) a Kinetex F5 column (100 mm \times 2.1 mm, 1.7 μ m). Testované mobilní fáze byly směsi acetonitrilu či methanolu s různými koncentracemi mravenčanu amonného nebo kyselinou mravenčí při isokratické i gradientové eluci. Nejlepších výsledků bylo dosaženo na koloně Kinetex F5 s 1mM mravenčanem amonným a methanolem při gradientové eluci. Tato metoda byla částečně validována pro koncentrační rozmezí 0,5 až 100 μ M DEX i ADR-925 v plasmě.