

Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmaceutické Chemie a Farmaceutické Analýzy

Kandidát: Mgr. Martin Novák

Konzultant: doc. Mgr. et Mgr. Rafael Doležal, Ph.D.

Školitel: doc. PharmDr. Radim Kučera, Ph.D.

Název: Využití HPLC-HRMS pro studium látek ze skupiny takrinu potenciálně využitelných v terapii Alzheimerovy choroby.

Vysokoučinná kapalinová chromatografie ve spojení s vysokorozlišující hmotnostní spektrometrií (HPLC-HRMS) je analytickou technikou, která je velmi často využívána při vývoji nových léčiv. Široké uplatnění tato technika nalézá od potvrzení navrhované struktury a identifikace přítomných nečistot, přes hodnocení absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece až po monitorování otrav a intoxikací.

Předkládaná disertační práce se v teoretické části zaměřuje na základní charakteristiku Alzheimerovy nemoci, její aktuálně dostupnou terapii a na nové strategie léčby. Dále je zde věnována pozornost i oblastem úzce spojeným s experimentální částí a to: studiu farmakokinetiky, analytickým nástrojům pro stanovení farmakokinetických parametrů, kapalinové chromatografii, hmotnostní spektrometrii a specifikům bioanalytických metod.

Experimentální práce je komentářem ke čtyřem publikovaným pracím zabývajících se tematikou vývoje a preklinického hodnocení látek ze skupiny takrinu, které jsou nadějnými kandidáty pro léčbu Alzheimerovy nemoci. Práce je primárně zaměřena na studium absorpce a metabolizace molekul takrinu, 7-methoxytakrinu a jeho derivátů, 6-chlortakrinu a 7-fenoxytakrinu. Jelikož takrin je molekulou, která byla stažena z klinického užívání z důvodu zjištěných hepatotoxických účinků jeho metabolitu 7-hydroxytakrinu, je nezbytné z pohledu bezpečnosti farmakoterapie hepatotoxicitu sledovat i u nově vyvíjených takrinových derivátů. Jedním z hlavních cílů práce bylo vyvinout a optimalizovat HPLC-MS metodu, která umožní komplexně monitorovat biotransformaci molekul takrinu, 7-methoxytakrinu, 7-fenoxytakrinu a 6-chlortakrinu. Díky aplikaci nově vyvinuté vysoce selektivní HPLC-HRMS metody bylo stanoveno, že

7-fenoxytakrin tvoří po inkubaci s lidskými jaterními mikrosomy pouze stopové množství 7-hydroxytakrinu a že 6-chlortakrin tento prekurzor toxického působení netvoří vůbec. Dále je v práci věnována pozornost analytickému ověření identity a hodnocení nečistot u nově syntetizovaných látek, studiu jejich schopnosti prostupu přes hematoencefalickou bariéru a pokročilejšímu studiu biotransformace a toxicity vybraných takrinových derivátů. Výsledky této disertační práce poskytují informace, které přispívají k racionálnímu vývoji nových takrinových derivátů se sníženou, případně nevyskytující se hepatotoxicitou.