

# ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra sociální a klinické farmacie

Studentka: Pavlína Čechová

Vedoucí práce: PharmDr. Aleš Šorf, Ph.D.

Konzultant práce: mjr. PharmDr. Vendula Hepnarová, Ph.D.

Název diplomové práce: Hodnocení farmakologických vlastností nových potenciálních léčiv Alzheimerovy choroby

Alzheimerova choroba je neurodegenerativní onemocnění s progresivním a ireverzibilním průběhem. Příčina této nemoci není doposud přesně známa. V současnosti jsou dostupná čtyři léčiva, která byla schválena Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Tři z nich působí jako inhibitory cholinesteras (donepezil, rivastigmin, galantamin) a čtvrté jako antagonisty N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů (memantin). Bohužel tato léčiva neovlivňují průběh nemoci a poskytují pouze dočasnou symptomatickou úlevu. Důležitou oblastí současného výzkumu jsou MTDLs (Multi-Target Directed Ligands), které působí na více cílových struktur souvisejících s patofyziologií nemoci. Tyto látky představují slibnou terapeutickou strategii.

Cílem této práce bylo změřit schopnost inhibovat lidskou acetylcholinesterasu (AChE) a butyrylcholinesterasu (BuChE) u 58 nových potenciálních MTDLs vzniklých substitucí bifenylu a benzhydrylu s použitím Ellmanovy metody a zároveň u vybraných sloučenin spektrofotometricky stanovit  $pK_a$  jakožto důležitou vlastnost léčiv. Výsledky všech měření byly vyhodnoceny v programu GraphPad Prism5.

Žádná z testovaných látek v koncentraci  $10^{-6}$  M nebyla schopna snížit aktivitu lidské AChE a BuChE o více než 20 %, inhibiční koncentrace ( $IC_{50}$ ) tedy nebyla stanovena. Hodnoty  $pK_a$  se pohybovaly v rozmezí od 7,41 do více než 12. U některých sloučenin bylo naměřeno  $pK_a$  vhodné jak pro distribuci do centrálního nervového systému (CNS), tak i pro působení v aktivním místě cholinesteras či NMDA receptorů. I přestože testované látky měly velmi nízké inhibiční schopnosti pro aktivitu AChE a BuChE, neměly by být z dalšího testování vyřazeny. Druhým cílem jejich působení jsou NMDA receptory, kde byl prokázán jejich antagonistický účinek.

Klíčová slova: acetylcholinesterasa, butyrylcholinesterasa,  $pK_a$ , inhibice, Alzheimerova choroba