

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Kandidát **Ing. Miloš Hroch**

Konzultant **Doc. PharmDr. Milan Nobilis, CSc.**

Název rigorózní práce **Vývoj a validace HPLC metod pro stanovení endogenních a exogenních látek pro transportní a metabolické studie**

Předkládaná disertační práce se zabývá vývojem a validací chromatografických metod v bioanalýze léčiv a jejich metabolitů. Práce přináší v teoretické části seznámení se základy problematiky bioanalýzy s využitím kapalinové chromatografie. Zvláštní zřetel je kladen na novější trendy, zejména v oblasti stacionárních fází. V praktické části je čtenář podrobněji seznámen s vývojem a validací několika bioanalytických metod s využitím vysokoúčinné kapalinové chromatografie. První metoda se týká stanovení 5 fluorouracilu a jeho metabolitů. Využito je separace na koloně Luna PFP(2) s gradientovou elucí a UV/VIS detekcí. Diskutována jsou zejména specifika stanovení těchto velmi polárních špatně detekovatelných látek. Vyvinutá a validovaná metoda je používána pro TDM onkologických pacientů léčených s karcinomem rekta. Další diskutovaná metoda se zabývá stanovením polyglutamátů metotrexátu v erytrocytech s využitím isokratické eluce na hybridní koloně Gemini C18 a fluorescenční detekcí po post-kolonové derivatizaci/fotooxidaci analytu. Vyvinutá a validovaná metoda je používána pro TDM pacientů léčených s vybranými autoimunitními poruchami. Poslední metodou diskutovanou v této disertační práci je metoda stanovení selektivního inhibitoru arginázy, N-(omega)-hydroxy-nor-L-argininu (nor-NOHA), v potkaní plasmě. Pro separaci byla použita kolona Kinetex C18 s moderní technologií „core-shell“ sorbentů. Využito je gradientové eluce s fluorescenční detekcí po on-line derivatizaci látky o ftalaldehydem. Pomocí metody LC/MS/MS byl rovněž identifikován produkt biotransformace nor-NOHA, nor-L-arginin. Metoda byla využita k pilotnímu farmakokinetickému experimentu na potkanech, vzhledem k absenci kinetických údajů v literatuře.