

Abstrakt

Vysokoúčinná kapalinová chromatografie se vzhledem k vysoké citlivosti a selektivitě v současnosti řadí mezi nejpoužívanější analytické metody stanovování obsahu léčiv v biologickém materiálu. Je vhodná jak pro kvantitativní, tak pro kvalitativní analýzu.

2-benzoylpyridin-4-ethyl-3-thiosemikarbazon (Bp4eT) je potenciálním léčivem ze skupiny thiosemikarbazonů, které jsou v dnešní době intenzivně studována a vyvíjena jako protinádorová léčiva. Jejich specifický mechanismus účinku, který je založen na chelataci železa, může výrazně přispět k léčbě nádorů rezistentních vůči standardní chemoterapii.

Cílem této práce bylo vyvinout a ověřit základní validační parametry HPLC-MS/MS metody pro stanovení Bp4eT včetně jeho hlavních metabolitů v potkaní plazmě a využít ji pro analýzu vzorků z pilotní farmakokinetické studie na potkanech.

Separace Bp4eT a jeho metabolitů bylo dosaženo na chromatografické koloně Discovery HS C18 (75 x 4,6 mm, 3 μm) chráněné stejným typem předkolony s použitím mobilní fáze skládající se z 2mM mravenčanu amonného a acetonitrilu v poměru 40:60 (v/v). Byla využita izokratická eluce při průtoku mobilní fáze 0,4 ml/min. Jako detektor byl využit hmotnostní spektrometr, přičemž kvantifikace probíhala v SRM módu. Vzorky plazmy byly upraveny pomocí SPE. Metoda byla úspěšně zvalidována a využita pro analýzu vzorků z *in vivo* studie na potkanech, v rámci které byl Bp4eT intravenózně aplikován čtyřem potkanům a v pravidelných časových intervalech jim byly odebírány vzorky krve.

Z výsledků pilotní studie na potkanech byly vypočítány základní farmakokinetické parametry pro Bp4eT a byl zjištěn farmakokinetický profil Bp4eT a metabolitu M2 v potkaní plazmě.

Další snaha bude zaměřena na analytické hodnocení thiosemikarbazonů ze skupiny derivátů di-2-pyridylketon-3-thiosemikarbazonu, které vykazují vyšší účinnost, mají lepší farmakokinetické vlastnosti a nižší výskyt závažných nežádoucích účinků.