

# Abstrakt

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra Farmaceutické Chemie a Farmaceutické Analýzy

Kandidát:

Mgr. Vít Šesták

Konzultant:

PharmDr. Ján Stariat, Ph.D.

Školitel:

doc. PharmDr. Petra Kovaříková, Ph.D.

**Název disertační práce:** Analytické a bioanalytické hodnocení nových protinádorových léčiv

Farmaceutická analýza hraje nezastupitelnou roli ve vývoji nových účinnějších, levnějších a bezpečnějších léčiv a doprovází je od syntézy po celou dobu jejich existence. V současnosti je dominantní technikou ve farmaceutické analýze kapalinová chromatografie (LC) s různými detekčními modalitami. Separace jednotlivých složek na chromatografické koloně usnadňuje analýzu velice složitých směsí, jako jsou vzorky ze stabilitních studií nebo vzorky biologického materiálu. Rostoucí oblíbenost spojení LC s hmotnostní detekcí (MS) je dána – mimo větší dostupnosti hmotnostních detektorů – jejich schopností dělit ionty analytů podle jejich hmotnosti. Tato další úroveň separace zvyšuje selektivitu detekce i citlivost. Navíc k tomu nabízí MS detekce informace o struktuře analytu – ať už jako hodnotu poměru hmotnosti a náboje nebo fragmentační spektra.

Předložená disertační práce se v teoretické části zabývá popisem principů kapalinové chromatografie, hmotnostní detekce, validací analytických a bioanalytických metod, hodnocením stability léčiv, základními parametry farmakokinetiky a samotnými analyty. Experimentální část, koncipována jako soubor publikovaných článků s komentářem, se skládá ze dvou tematických celků, zabývajících se: **1) bioanalytickým hodnocením** farmakokinetiky tří generací thiosemikarbazonů – nových protinádorově účinných látek, t.č. čerstvě v klinické fázi hodnocení a **2) hodnocením stability** karfilzomibu – nového klinicky užívaného léčiva schváleného pro terapii rezistentního mnohočetného myelomu.

V experimentální části je diskutován vývoj a validace moderních bioanalytických metod pro hodnocení metabolismu a farmakokinetiky tří generací protinádorových thiosemikarbazonů *in vitro* a *in vivo*. Pomocí těchto metod jsme zjistili, že **1)** existují značné rozdíly v metabolismu

a farmakokinetice (jak kvalitativní tak kvantitativní) u třech strukturně blízkých thiosemikarbazonů; **2)** objemná substituce na koncovém dusíku chrání thiosemikarbazony před enzymatickou přeměnou a s tím spjatou ztrátou schopnosti koordinovat ionty železa; **3)** dosažení toxických koncentrací metabolitů *in vivo* není pravděpodobné a **4)** pravděpodobně neexistuje přímá souvislost mezi farmakokinetikou a rozdílnými toxicitami u těchto tří generací thiosemikarbazonových protinádorových látek.

Ve druhém tematickém celku této práce je komentovaná první publikovaná stabilitu hodnotící metoda pro karfilzomib, kterou jsme použili k hodnocení stability karfilzomibu za stresových podmínek a identifikaci možných degradačních produktů. Tuto metodu lze použít při vývoji potenciálního generika, pro případné experimentální využití v laboratořích při vývoji alternativních formulací nebo jako odrazový můstek pro vývoj dalších metod pro stanovení karfilzomibu.