

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Lucie Krchová

Školitel: Prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D.

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

Název diplomové práce: **LC-MS analýza 1. fáze biotransformace K1277, potenciálního léčiva Alzheimerovy nemoci.**

Alzheimerova choroba patří mezi nejčastější neurodegenerativní onemocnění, kterým trpí desítky miliónů lidí na celém světě. V současné terapii se vyskytuje několik symptomatických léčiv, která dokáží zmírnit příznaky tohoto typu demence, nicméně žádné z nich není schopno progresi nemoci úplně zastavit.

Diplomová práce se věnuje metabolické studii dosud nepublikované látky K1277, vzniklé kombinací 6-chlortakrinu a aminokyseliny tryptofanu, která se řadí díky svým vlastnostem k slibným potenciálním léčivům Alzheimerovy nemoci. Cílem práce bylo provést *in vitro* metabolický screening látky K1277 na modelu využívající lidské jaterní mikrosomy se zaměřením na kvantitativní i kvalitativní analýzu. Dílčími cíli bylo zjistit, za jakých podmínek poskytuje látka K1277 metabolity první fáze biotransformace, kvantifikovat množství metabolisované látky, identifikovat jednotlivé metabolity a navrhnout jejich chemické struktury.

Diplomová práce popisuje analýzu metabolitů pomocí kapalinové chromatografie ve spojení s vysokorozlišovací tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS). Pro analýzu metabolitů byla využita univerzální 15minutová metoda s gradientovou elucí (kolona Kinetex C18, 150 x 3 mm, 2,6 um, 100 Å) v pozitivním módu za využití hmotnostních záznamů Full MS/AIF a Full MS/dd-MS².

V rámci této diplomové práce bylo zjištěno, že látka K1277 poskytuje metabolity při všech studovaných dobách inkubací látky K1277 s lidskými jaterními mikrosomy, a to s rozdílnou intenzitou jednotlivých metabolitů. U experimentů s jednogodinovou a šestihodinovou inkubací látky K1277 s HLM byla zaznamenána pouze stopová

množství metabolitů. Značně intenzivnější metabolity látky K1277 byly zaznamenány po dvaceti čtyřhodinové inkubaci látky K1277 s HLM, u které byla dále provedena kvantitativní a kvalitativní analýza biotransformace látky K1277. Výsledky práce uvádí přehled pěti hlavních metabolitů látky K1277 a jejich navržené hypotetické chemické struktury. Současně byl stanoven procentuální úbytek biotransformované látky u jednotlivých koncentrací, ve kterých byla látka K1277 testována.