

SOUHRN

Bioanalytické hodnocení je základním pilířem preklinického výzkumu nových léčiv, které zahrnuje zkoumání jejich farmakokinetiky a metabolismu. Využití moderních analytických přístupů je v této oblasti téměř nezbytné, proto se v současnosti uplatňují techniky založené především na chromatografii a hmotnostní spektrometrii. Validace analytických metod dle aktuálních doporučení je naprostou nutností pro získání spolehlivých kvantitativních výsledků, na jejichž základě lze nové léčivo hodnotit.

Předložená disertační práce se v teoretické části zabývá úvodem do problematiky Alzheimerovy demence a stručně popisuje nové strategie léčby. V dalších kapitolách je věnována pozornost tématům, které se bezprostředně týkají experimentální práce – kapalinové chromatografii, hmotnostní spektrometrii, úpravě biologických vzorků, validaci metod a farmakokinetice. Experimentální část je koncipována jako soubor pěti publikovaných článků s komentářem, které jsou tematicky rozděleny do tří kapitol: **I.** bioanalytické hodnocení látek PC-37 a PC-48 – nových duálních inhibitorů cholinesteráz odvozených od 7-methoxytakrinu a donepezilu, **II.** studium vlivu struktury donepezilu a jeho strukturálních částí na transport přes hematoencefalickou bariéru, **III.** bioanalytické hodnocení látek S-K1025 a S-K1026 – nových duálních inhibitorů cholinesteráz odvozených od 7-methoxytakrinu a tryptofanu.

V experimentální práci je komentován vývoj a validace analytických metod pro hodnocení farmakokinetiky a metabolismu nových léčiv. Jsou diskutovány problémy se kterými se bylo nutné vypořádat při zavádění kvantitativních a screeningových metod. Na základě stanovených farmakokinetických parametrů a výsledků z metabolického profilování jsou jednotlivé kandidátní látky diskutovány především z pohledu přestupu do cílového orgánu – mozku. PC-37 i PC-48 díky zabudované substituované benzylpiperazinové skupině jsou schopné aktivního transportu do mozku, kde se i akumulují – koncentrace v mozku převyšuje plazmatickou dvojnásobně. Naopak S-K1025 i S-K1026 především z důvodu metabolické nestability, s přispěním fyzikálně-chemických vlastností, nejsou schopné dostávat se do mozku ani ve stopovém množství. Výsledky této disertační práce poskytují informace, které mohou přispět k racionálnímu vývoji nových účinnějších léčiv proti Alzheimerově demenci, nebo léčiv s vhodnějším farmakokinetickým profilem.