

Summary in Czech

Lidský organismus byl od nepaměti vystaven škále chemikálií, které se vyskytují v životním prostředí. Chemická revoluce výrazně ovlivnila biologickou evoluci lidí a vedla k vážnému nepředvídatelnému toxickému působení těchto chemických látek. Odpovědí na neustálý chemický stres byl vývoj široké palety různých enzymů, které jsou schopné přeměňovat xenobiotika. Xenobiotika jsou obvykle vysoce lipofilní, a proto nemohou být vyloučeny z těla bez předchozí biotransformace na hydrofilní, ve vodě rozpustné metabolity. Mezi xenobiotika řadíme nejen chemické látky životního prostředí, ale také léčiva, složky potravy a další látky cizí organismu.

Biotransformační studie hrají důležitou roli ve výzkumu i ve vývoji léků. Údaje o metabolismu léčiv jsou obvykle vyžadovány předtím, než nová látka projde všemi vývojovými stádii a stane se lékem. Informace o metabolismu jsou často využívány ke zlepšování vlastností budoucích léčiv, umožňují navrhnout účinnější sloučeniny, nebo jsou využívány v rámci toxikologických studií. Se vzrůstajícím počtem nově vyvíjených látek stoupají nároky na rychlé získání spolehlivých informací o metabolismu těchto látek. Spojení kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie naplňuje požadavek na rychlost a spolehlivost analýzy léčiv a jejich metabolitů, který udává strategie moderního výzkumu. Tato disertační práce předkládá důkaz o mnohostranné využitelnosti kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie pro studium metabolismu léčiv a přináší nové přístupy při řešení otázek biotransformace léčiv. Pomocí hmotnostní spektrometrie byly charakterizovány metabolity quinlukastu a sibutraminu po přímém nástřiku vzorků do iontové pasti. Spojení kapalinové chromatografie a hmotnostní spektrometrie umožnilo detailní studium metabolismu amlodipinu. Byly určeny rozdíly v metabolismu amlodipinu z chirálního hlediska, tedy rozdíly v metabolismu *rac*-, *R*-, a *S*-amlodipinu. Byl prostudován metabolický profil amlodipinu a navrženy metabolické cesty vedoucí ke vzniku jednadvaceti charakterizovaných metabolitů. Spojení kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií bylo využito v kombinaci s „koktejlovou strategií“, při které je najednou inkubována směs substrátů a metabolity těchto substrátů jsou determinovány během jediné analýzy. Tato kombinace umožnila vyvinout rychlou a spolehlivou kvantitativní metodu pro stanovení koncentrace glukuronidů a enzymové aktivity lidských rekombinantních UDPglukuronosyltransferas

in vitro.