

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: **Nikol Vykoukalová**

Školitel: **prof. PharmDr. František Štaud, Ph.D.**

Název diplomové práce: **Predikce průchodu takrin BQCA derivátů přes hematoencefalickou bariéru**

Tato diplomová práce se zabývá stanovením predikce prostupu takrinových BQCA derivátů, potenciálních léčiv Alzheimerovy choroby, přes hematoencefalickou bariéru (HEB) pomocí metody PAMPA (paralelní umělé membránové pronikání). Pokusili jsme se predikovat prostupnost pomocí koeficientu permeability, studovat závislost mezi rozpustností sloučenin a jejich hodnotou log P (resp. log D) a následný význam těchto ukazatelů k predikci jejich průchodu HEB. K solubilizaci sloučenin byl z důvodu vysoce lipofilní povahy všech testovaných látek použit roztok 1% Pluronicu F-127 v PBS, který již látky svou schopností tvořit micely dokázal solubilizovat a zajistit mj. také jejich konstantní koncentraci v průběhu měření. Vlastní stanovení prostupu se provádělo tak, že se roztoky sloučenin nanasly do donorové části mikrotitračních desek (tzv. sendvičového uspořádání), na jejímž dně byl nanesen roztok lipidu izolovaný z mozku vepře (PBL), který slouží jako membrána simulující fosfolipidovou membránu endotelu mozkových kapilár. Touto membránou procházel roztok látky do akceptorové části systému, ze které se poté měřila absorbance na spektrofotometru a zaznamenávala se výsledná hodnota permeability v daných časových intervalech. Získané výsledky jsme korelovali ke standardním léčivům se známým průchodem skrze HEB a k fyzikálně-chemickým vlastnostem. Výsledky získané z měření v 1% roztoku F-127 byly extrapolovány k výsledkům v PBS pomocí sady standardních léčiv stanovených v obou rozpouštědlech. Na základě těchto údajů jsme dospěli k závěru, že většina studovaných látek vykazovala rozsah permeability v PBS s hodnotou mezi $2-4 \times 10^{-6} \text{ cm}\cdot\text{s}^{-1}$, z čehož lze usuzovat omezený průnik skrz HEB. Pouze 2 studované látky udávaly hodnoty dostačující k přestupu přes HEB. Potvrdili jsme také, že pasivní transport sloučenin nebývá vždy závislý pouze na lipofilitě, ale i další parametry jako molekulová hmotnost jednotlivých látek, míra ionizace či koncentrační gradient mohou hrát významnou roli. Stejně tak i účinnost Pluronicu F-127 jako kosolventu nelze chápat jako přísně závislou na lipofilitě testovaných M2 látek.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, takrin, PAMPA, hematoencefalická bariéra