

## Abstrakt

Tato práce se zabývá vývojem chromatografické metody pro stanovení venetoclaxu a kontrolu jeho čistoty pomocí techniky UHPLC. Venetoclax je nízkomolekulární inhibitor antiapoptického proteinu Bcl-2, který hraje důležitou roli při regulaci apoptózy a při vzniku hematologické malignace. Venetoclax se tedy používá pro léčbu chronické lymfocytární leukemie. Kvůli problematické rozpustnosti analytu byl jako rozpouštědlo vzorku zvolen 10mM vodný roztok  $\text{H}_3\text{PO}_4$  : ACN s 40% objemovým zastoupením acetonitrilu. Dále byla nalezena optimální kombinace stacionární a mobilní fáze. Optimalizace byla prováděna především s ohledem na faktor chvostování píku venetoclaxu a jeho rozlišení od nečistoty eluující v jeho těsné blízkosti. V optimalizované metodě byla použita kolona Acquity UPLC BEH Phenyl ( $100 \times 2,10$  mm;  $1,7 \mu\text{m}$ ) a jako mobilní fáze směs pufru (10mM  $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NH}_3$  o pH 2,5) s přidavkem 0,5% trifluoroctové kyseliny a ACN. Součástí validace metody bylo testování přesnosti, opakovatelnosti, meze detekce a kvantifikace, linearity a lineárního dynamického rozsahu, robustnosti metody a testování stability vzorku. Opakovatelnost retenčního času byla 0,07 % a opakovatelnost plochy píku byla 0,45 %. Hodnota meze detekce metody byla  $1,6 \cdot 10^{-5} \text{ mg mm}^{-1}$  a hodnota meze kvantifikace byla  $5,4 \cdot 10^{-5} \text{ mg mm}^{-1}$ . Linearita kalibrační závislosti odpovídala hodnotě 1,049, odezva detektoru je tedy lineární v celém testovaném rozsahu koncentrací. Vyvinutá metoda byla využita k testování stability účinné látky venetoclaxu volně a v tabletě přípravku Venclexta. V rámci testu byly účinná látka a tableta vystaveny různým teplotám a vlhkostem. Zjišťoval se vliv jednotlivých podmínek na obsah nečistot. Při zvýšené teplotě a vlhkosti přibývaly degradační produkty v tabletě výrazněji než u účinné látky venetoclaxu. Při ponechání vzorků ve vlhkém prostředí docházelo k výraznější degradaci jak u účinné látky venetoclaxu, tak u tablety Venclexty.