

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Kandidát: Bc. Veronika Holmanová

Školitel: Doc. PharmDr. Milan Nobilis, CSc.

Název diplomové práce: Studium chirálních aspektů biotransformace léčiv instrumentálními analytickými metodami

Byla vyvinuta nová chirální chromatografická metoda pro zhodnocení stereospecifity lidských a potkaních cytosolických karbonylreduktas a mikrosomálních oxidas zapojených do biotransformace nabumetonu. Vzniklá LLE-HPLC-PDA metoda umožňovala extrakci, separaci a UV detekci prochirálního nabumetonu a jeho metabolitů I.fáze biotransformace, včetně enantiomerů dvou chirálních produktů karbonylové redukce. Jako vnitřní standard sloužil methylester naproxenu. Pro liquid-liquid extrakci byl použit diethylether. Dostatečnou separaci 9 analytů zajišťovala za isokratických podmínek mobilní fáze o složení MeOH 1M NaClO₄ pH 3 (75:25, v/v) ve spojení s Chiralcel OD-R 250mm×4.6 mm kolonou. Při průtoku 0,5 ml/min trvala jedna analýza 60 min. Efluent z kolony byl monitorován photodiode-array detektorem (zaznamenávající celé spektrum nebo vybrané vlnové délky - 225 a 265 nm). Výsledky biotransformace nabumetonu in vitro s cytosolickými a mikrosomálními frakcemi hepatocytů byly porovnány u dvou živočišných druhů (potkan, člověk) a vypočten enantiomerní poměr chirálních nabumetonových metabolitů. U potkaních cytosolických karbonylreduktas byla pozorována stereospecifita k nabumetonu: enantiomerní poměr (+)-redukovaného k (-)-redukovanému nabumetonu byl 10 : 90. Navržená chirální HPLC-PDA metoda doplňuje předchozí dvě studie věnované metabolitům I. a II. fáze biotransformace nabumetonu a byla úspěšně použita při drug-metabolism-trackingu.