

Univerzita Karlova v Praze
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra kontroly léčiv a farmaceutické chemie
Kandidát: Vít Šesták

Školitel: PharmDr. Petra Kovaříková, PhD.

Název diplomové práce: Bioanalytické hodnocení nových potenciálních léčiv odvozených od thiosemikarbazonu I.

Abstrakt

Mezi dynamická odvětví farmaceutického výzkumu patří bezesporu snaha o objevení nových antineoplastik, která by rozšířila paletu protinádorové léčby a/nebo zvýšila citlivost nádorů refrakterních na současnou terapii. Bylo prokázáno, že selektivní chelatace nitrobuněčného železa (Fe) způsobuje selektivní toxický efekt na nádorové buňky. Biokompatibilní chelátory Fe odvozené od thiosemikarbazonu jsou v současnosti v centru pozornosti farmaceutického výzkumu. Mimo Triapinu, toho času ve 2. fázi klinického zkoušení, vedl systematický výzkum k objevu další generace chelátorů železa - di-(2-pyridyl)keton-3-thiosemikarbazony (DpTs). Na základě mnohých *in vitro* a *in vivo* experimentů, byl za vedoucí sloučeninu, vhodnou pro další výzkum, vybrán di-(2-pyridyl)keton-4,4-dimethyl-3-thiosemikarbazon (Dp44mT).

Cílem této studie bylo vyvinout LC-MS metodu pro analýzu Dp44mT a jeho hlavních metabolitů 1. fáze v biologických materiálech (plasma, moč a feces). Pilotní *in vivo* experiment prokázal přítomnost dvou jeho metabolitů - di-(2-pyridyl)keton-4-methyl-3-thiosemikarbazon (Dp4mT) a di-(2-pyridyl)keton (DpK). Všechny analyty byly separovány na koloně Discovery HS C18 (75 x 4.6 mm, 3 μ m, Sigma Aldrich) za použití mobilní fáze složené z 2 mM roztoku mravenčanu amonného a acetonitrilu. Byl také syntetizován strukturní analog mateřského léčiva di-(2-pyridyl)keton-3-thiosemikarbazon (DpT), který byl využit při analýze jako vnitřní standard. Analyty byly izolovány ze vzorků plasmy a moči extrakcí na pevné fázi. Pro vzorky feces, byla vyvinuta metoda extrakce kapalina-kapalina. Byla ověřena linearita pro kvantifikaci Dp44mT a jeho metabolitů. Metoda využívaná v této práci bude plně validována a použita pro analýzu vzorků z farmakokinetického experimentu.