

ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra analytické chemie

Kandidát: Mgr. Hana Vlčková

Školitel: Prof. RNDr. Petr Solich, CSc.

Školitel specialista: Doc. PharmDr. Lucie Nováková, Ph.D.

Název disertační práce: Analýza statinů v biologickém materiálu

Disertační práce se zabývá analýzou statinů v biologickém materiálu. Statiny patří do skupiny léčiv snižující hladinu cholesterolu a jedná se o nejpoužívanější léčiva v léčbě Familiární hypercholesterolemie. Z důvodu velmi nízkých koncentrací statinů (ng/ml) v krevní plazmě je výběr vhodné analytické metody značně omezen. Díky své citlivosti a selektivitě se ukázalo spojení kapalinové chromatografie s hmotnostně spektrometrickou detekcí jako nejvhodnější technika. V případě analýzy složitých maticí, jako jsou biologické vzorky, musí chromatografické separaci vždy předcházet úprava vzorku.

Teoretická část disertační práce nejprve shrnuje jednotlivé farmakologické vlastnosti a účinky statinů. Dále je věnována teoretickým poznatkům z oblasti UHPLC a hmotnostní spektrometrie. Nejrozsáhlejší díl teoretické části je věnován popisu jednotlivých technik úpravy vzorků.

Praktická část se zabývá nejen vývojem UHPLC-MS/MS metodiky pro stanovení statinů v biologickém materiálu, ale i volbou a vývojem vhodné extrakční techniky. Extrakce na tuhou fázi (SPE) a mikroextrakce tuhým sorbentem (MEPS) jsou používány jako metody úpravy vzorků před chromatografickou analýzou. Výsledky praktické části jsou dokumentovány pěti originálními články uvedenými v přílohách I-V. Stručný komentář k jednotlivým článkům je sepsán v kapitole „Výsledky a diskuse“. S ohledem na použitou extrakční metodu je praktická část disertační práce rozdělena na dva tematické celky. První oddíl praktické části se zabývá využitím SPE jako kroku úpravy vzorků. Metoda pro stanovení atorvastatinu, simvastatinu a jejich metabolitů za použití SPE-UHPLC-MS/MS technik v lidském séru byla validována a následně aplikována na reálné vzorky pacientů s familiární hypercholesterolémií. Naměřené výsledky přispěly k úpravě dávkovacího schématu. Druhá část praktické práce je zaměřena na aplikaci MEPS techniky, která umožňuje užití velmi malých objemů vzorku. SPE postup pro stanovení atorvastatinu a jeho metabolitů byl převeden na mikroextrakci tuhým sorbentem. MEPS-UHPLC-MS/MS metoda byla validována a následně nahradila dříve vyvinutou SPE metodiku. Další metoda užívající MEPS jako krok úpravy vzorků byla vyvinuta pro stanovení pravastatinu a pravastatinu laktonu v potkaní plazmě a moči.