

SOUHRN

Předložená disertační práce se zabývá optimalizací podmínek přípravy a analýzy radioaktivně značených biologicky aktivních látek. Teoretická část je věnována popisu jednotlivých složek (radionuklidy, bifunkční chelátory a biologicky aktivních látky) většiny receptorově specifických radiofarmak. Dále jsou pak v této části disertační práce popsány základní metody radioaktivního značení biologicky aktivních látek a některé analytické metody běžně používané k přečištění a kontrole kvality značených látek.

Experimentální část disertační práce lze rozdělit na tři hlavní části. První z nich se týkala nalezení optimálních podmínek radioaktivního značení bifunkčních chelátorů ze skupiny derivátů DTPA a DOTA. Všechny studované látky byly radioaktivně označeny s vysokou radiochemickou čistotou. Pro kontrolu radiochemické čistoty byly vyvinuty metody s využitím tenkovrstvé chromatografie (ITLC-SG) a HPLC. Další část experimentální práce byla věnována přípravě radioaktivně značených receptorově specifických peptidů, analogů somatostatinu. Celkem byly studovány tři peptidy (DOTA-Tyr³-oktreotát, DOTA-NOC, glu-Tyr³-oktreotát), které byly označeny různými radionuklidy (¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y a u struktur obsahujících tyrosinovou skupinu i ¹²⁵I). Pro značené peptidy byly vyvinuty analytické metody (HPLC a ITLC-SG) vhodné pro stanovení jejich radiochemické čistoty a stability, dále byl prostřednictvím vyvinutých metod studován metabolismus značených peptidů analýzou potkaní moči získané v různých časových intervalech. Tyto výsledky byly porovnány se závěry biodistribučních a eliminačních studií. V poslední části experimentální práce byly studovány podmínky radioaktivního značení protilátky modifikované cyklickým i acyklickým chelátorem. Protilátka byla označena jak ¹¹¹In, tak ⁹⁰Y a byly vyvinuty analytické metody (SEC, HPLC, ITLC-SG) vhodné k přečištění a stanovení radiochemické čistoty značené protilátky. Radioaktivně značená protilátka modifikovaná cyklickým chelátorem byla podrobena studiu stability v různých prostředích (pufr, přítomnost vysoké koncentrace konkurenčního chelátoru a plazma).

Všechny značené látky byly aplikovány potkanům a byly u nich provedeny biodistribuční a eliminační studie, které provedli pracovníci katedry farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty UK z oddělení radiofarmacie.

Dosažené výsledky jsou součástí projektů v rámci dlouhodobé spolupráce s katedrou anorganické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy, firmou Azacycles s.r.o. a zahraničními pracovišti spolupracujícími v rámci programů řízených Mezinárodní agenturou pro atomovou energii (IAEA) ve Vídni a projektu COST B12 EU.