

ABSTRAKT

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Studentka: Karolína Nosková

Školitel: prof. PharmDr. Přemysl Mladěnka, Ph.D.

Konzultantka: Mgr. Monika Moravcová

Název diplomové práce: Hledání účinného chelátoru kobaltu

Kobalt je jako součást vitamínu B₁₂ esenciálním prvkem pro lidský organismus. Dlouhodobá expozice vysokým dávkám však vede k toxicitě. Chronická intoxikace kobaltem je v současné době pozorována nejčastěji po implantaci umělých kloubních náhrad s obsahem kobaltu, které v některých případech neplní svou funkci a kobalt se z nich vylučuje mechanickým třením nebo korozí. To vede nejen k lokální reakci, ale ionty kobaltu pronikají také do krevní a lymfatické cirkulace, a tím způsobují reakci systémovou. Intoxikace se pak projevuje neurologickými, kardiovaskulárními a endokrinními symptomy, které mohou vést k ireverzibilním změnám nebo až ke smrti. Chelátor, který by byl schopen kobalt účinně a selektivně vychytat a intoxikaci tak efektivně léčit, však není v klinické praxi dostupný.

Cílem této diplomové práce bylo hledání účinného chelátoru kobaltu mezi známými chelátory jiných kovů. Chelatace byla měřena *in vitro* metodou založenou na spektrofotometrické detekci nezchelatovaných iontů kobaltu při různých pH od 4,5 do 7,5.

Celkem bylo hodnoceno 14 potencionálních chelátorů: ammonium tetrathiomolybdát (ATTM), bathokuproin, ciklopirox, deferipron, deferoxamin, dexrazoxan a jeho aktivní metabolit ADR-925, dithizon, kyselina diethylenetriaminpentaoctová (DTPA), kyselina egtazová (EGTA), ferrozín, *o*-kresolftalein komplexon (CPC), pyridoxal isonikotinoyl hydrázon (PIH) a salicylaldehyd isonikotinoyl hydrázon (SIH). Všechny látky prokázaly alespoň v některých prostředích určitou míru chelatace. Nejvíce účinnými látkami v celém rozmezí pH byly DTPA a ADR-925, vysokou účinnost měly také ATTM, SIH, PIH a mimo pH 4,5 dithizon. Středně účinné byly dále ferrozín a CPC. Při pH 4,5 měla dobrou účinnost také EGTA.

Závěrem lze říci, že byly objeveny látky schopné účinně vychytávat kobaltnaté ionty, a tedy i potencionální klinicky použitelné chelátory kobaltu. Nejvyšší potenciál mají pravděpodobně DTPA a ADR-925. V dalším kroku bude potřeba ověřit jejich selektivitu a bezpečnost.