

## Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra farmakologie a toxikologie

Kandidát: Mgr. Evžen Svanovský

Školitel: Prof. PharmDr. Ing. Milan Lázníček, CSc.

Název disertační práce: Studium biologického chování derivátů kyseliny hyaluronové

Dizertační práce se zabývá studiem biodistribuce a farmakokinetiky hyaluronové kyseliny značené izotopem  $^{111}\text{In}$  a možných rozdílů v závislosti na molekulové hmotnosti HA. HA je v organismech přirozeně se vyskytující glykosaminoglykan s řadou důležitých funkcí jak na orgánové, tak na buněčné úrovni, při fyziologických i patologických dějích. Její charakter fyziologické látky zároveň velmi znesnadňuje možnosti jejího sledování v organismu. Vytvořením vhodného derivátu a reprodukovatelného postupu značení této molekuly izotopem se stalo stěžejním bodem celé práce.

V experimentální části byla molekula DTPA-HA, vytvořená na pracovišti společnosti CPN Dolní Dobrouč, značena známou metodou používanou běžně pro vazbu  $^{111}\text{In}$  na molekulu DTPA. Byl vytvořen reprodukovatelný postup, při kterém je 0,4M acetátový pufr pH 5,5 smíchán se stejným objemem, gelovou filtrací přečištěné, DTPA-HA a požadovaným množstvím izotopu  $^{111}\text{In}$  a celá směs je míchána 0,5h. Takto byly značeny molekuly DTPA-HA o třech molekulových hmotnostech 10, 100 a 400kDa, které se ukázaly být dostatečně stabilní a vlastnostmi podobné nativní HA.

S vytvořenými HA 10, 100 a 400 byly provedeny biodistribuční, farmakokinetické a eliminační studie a perfuze jater in situ.

Biodistribuce ukázala podobné chování všech tří sledovaných molekulových hmotností. U všech se objevilo rychlé vychytávání z krevního oběhu játry a pomalá eliminace z organismu. S vyšší molekulovou hmotností bylo vychytávání kvantitativnější.

Pro výpočet farmakokinetických parametrů byl použit dvoukompartmentový model. Výsledky ukazují na rychlou distribuční a velmi pomalou eliminační fázi, kde s molekulovou hmotností roste distribuční objem centrálního kompartmentu a poločas eliminace a naopak klesá poločas distribuce a plazmatická clearance.

Eliminace všech tří molekul proběhla převážně renálně jen s velmi malým přispěním GIT. HPLC analýza Mw HA nalezené v moči odpovídala nízkomolekulárním fragmentům. Pouze v případě HA 10 se objevil peak, ve stejném elučním čase jako u standardu této molekuly.

Při perfuzi jater došlo během prvních 10 minut k vychytání velkého podílu aktivity játry a následná fáze ukazuje kinetiku prvního řádu.

Získané výsledky byly použity pro další výzkum v rámci oddělení radiofarmak farmaceutické fakulty UK a dále pro další výzkum v rámci spolupráce se společností CPN, Dolní Dobrouč, za jejíž podpory byl tento výzkum proveden.

