

Posudek na diplomovou práci

Název práce: Bifunkční chelatanty dvojmocné mědi

Jméno autorky: Bc. Martina Benešová

Oponent: RNDr. Ján Kozempel, Ph. D.

Diplomová práce Bc. Martiny Benešové si klade za cíl připravit a charakterizovat nové makrocyclické bifunkční ligandy na bázi cyklamu s postranním ramenem nesoucím fosfinát, určených pro komplexaci izotopů Cu a potenciálně využitelných v nukleární medicíně. Tato práce byla řešena v rámci výzkumného projektu školitele, Doc. RNDr. Jana Kotka, Ph.D. a její výsledky byly publikovány ve sborníku letní školy SÚJV Dubna, Rusko (AIP).

Práce je poměrně obsáhlá, autorka v úvodu vyčerpávajícím způsobem seznamuje čtenáře s tématem a teoretickým pozadím práce, v experimentální části popisuje použité materiály a metody, provedené syntetické kroky a provedené charakterizace připravených látek. Výsledky následně diskutuje v další části.

Překlepy a některé neobratné formulace přeskočím, autorka by se v budoucnu měla vyvarovat použití slangových výrazů. K struktuře práce mám jednu připomínku a doporučení: Místo popisu cílů v podkapitole 1.6 - Teoretické pozadí a cíl práce, bych před experimentální částí očekával separátní kapitolu „cíle práce“. Dále je na škodu, že se v jinak velmi kvalitní práci čtenář místy ztrácí - celkově by určitě stačil poloviční rozsah, bez popisu některých zbytečných detailů. Místo snahy o co nejpodrobnější popis a rigorózní rozdělení, by bylo vhodnější se místo toho soustředit na jednodušší a přehlednější formu prezentace (např. popis syntéz v experimentální části, sumarizace postupů a výsledků dílčích experimentů, dále na str. 87 a 88, u Obr. 26 a 27 schází detailnější popis radiochromatogramů, uvedeno na str. 62-3, naopak ve výsledcích na str. 69 diskutujete syntézu ligandu L_1 a uvádíte i R_f produktu na sloupci SiO_2 , avšak tento údaj chybí v experimentální části...).

Dále mám tyto připomínky a dotazy:

- chápu logiku označení látek, avšak vhodnější mi připadá zvolit jednotný formát pro prekurzory i cílové látky.

- na str. 3 a 70 uvádíte, že jste prováděla modelovou konjugaci s ligandem L_1 , přesnější by bylo uvést jeho isothiokyanátový derivát.

- na str. 14 uvádíte přehled nejužívanějších radiofarmak v ČR. Z jakého zdroje jste čerpala? Většinu rozpadů sice doprovází emise γ záření, ale v terapii jde především o využití účinků β^- (^{131}I) nebo elektronového záchytu a emisi Augerových elektronů (^{125}I), případně α záření (^{211}At). Naopak pro SPECT diagnostiku je ideálním radionuklidem měkký beta/EZ zářič (^{123}I) nebo excitované jádro (^{99m}Tc - **pokud je mi dobře známo, zatím nejpoužívanější SPECT radionuklid**) s emisí kvanta γ s energií kolem 150 keV - jak uvádíte o několik stránek dříve. Vaše rozdělení radiofarmak je zde poněkud nešťastné, mícháte diagnostické a terapeutické nuklidy s radiofarmaceutickými kity a obchodními názvy komerčních preparátů.

- na str. 67 zdůvodňujete nízký výtěžek látky 1 ztrátovou extrakcí do CHCl_3 . Jaký byl tedy celkový výtěžek, kolik extrakcí bylo provedeno? Byl stanoven výtěžek na NMR?

- na str. 86 uvádíte v Tab. 16. Poměr $^{61}\text{Cu}:\text{L}_2$ - Vztahujete opravdu pouze k ^{61}Cu ? Správně by v případě nosičové Cu mělo být podle doporučení IUPAC uvedeno $[^{61}\text{Cu}]\text{Cu}$. Vždy musíte uvažovat jak záměrně přidaný nosič tak i stopové koncentrace Cu v chemikáliích.

- K radiochemikálii ^{61}Cu - autorka se v této situaci octla nevlastním přičiněním, je mi známo, že kvalita radiochemikálie z ÚJF AV ČR prošla určitým vývojem, což ovlivnilo i realizaci některých experimentů.

Na str. 62 uvádíte odběr 10 μL pro stanovení radiochemické čistoty - zřejmě jste myslela radionuklidové čistoty.

Na str. 86 diskutujete dramatické rozdíly výtěžků značení ligandu L_2 při nosičových a beznosičových experimentech. Můžete to ještě blíže rozvést? Konkrétněji, jak si vysvětlujete, že při $\text{pH} = 7,4$ a přidaném nosiči (molární poměr $\text{Cu}/\text{L}_2 = 1:1$) byl výtěžek 94,6 % a naopak při beznosičovém experimentu (max. 5,77 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Cu) při poměru $\text{Cu}/\text{L}_2 = 1:1000$ pouze 15,2%? Správně jste na tento rozpor poukázala, nicméně reakční časy i teplota (Tab. 16 ř. 3-6 a Tab. 17) byly shodné, pouze koncentrace Cu byla vyšší v nosičovém experimentu. Byla radiochemikálie ^{61}Cu použita pro značení pouze z jedné šarže? S tím souvisejí dotazy - jaká byla radiochemická čistota $[^{61}\text{Cu}]\text{CuCl}_2$ v radiochemikálii, případně jaký byl výtěžek separace ^{61}Cu na ionexu? V takovém případě by byl Váš závěr o překročení poměru $\text{Cu}:\text{L}_2 = 1$ bezpředmětný. Jako pravděpodobnější variantu uvádíte zpomalení komplexační reakce z důvodů řádově nižších koncentrací reaktantů či přítomnost Ni a Zn nečistot. Zkoušela jste reakční směs zahřát, míchat, snížit pH , provést kontrolní experiment s DOTA nebo DTPA? Váš ligand by měl být selektivní pro Cu primárně používaný pro n.c.a. preparáty.

- z hlediska ověření biologické aktivity značené molekuly by bylo vhodné místo methylaminu použít jiný vhodnější model (např. použít jednoduchý RIA kit a alespoň *in vitro* ověřit biologickou aktivitu označené protilátky).

Závěrem musím konstatovat, že předkládaná práce přináší nové a kvalitní poznatky o přípravě nových bifunkčních ligandů pro komplexaci Cu s potenciálem pro využití nejenom v nukleární medicíně. Doufám, že autorka bude v experimentech pokračovat. Práci doporučuji k dalšímu řízení (obhajobě).

Hodnocení: velmi dobře

V Praze

dne 9.9.2012

.....

podpis oponenta