



Univerzita obrany
Fakulta vojenského zdravotnictví

Třebešská 1575, Hradec Králové, PSČ 500 01, datová schránka hkraife

Hradec Králové 07. prosince 2020

Č. j. UKFaF/430241/2020

OPONENTSKÝ POSUDEK DISERTAČNÍ PRÁCE

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Doktorský studijní program:	Farmaceutická analýza
Student:	Mgr. Petra Reimerová
Název disertační práce:	Analýza léčiv a potencionálních léčiv v biologickém materiálu s využitím kapalinové chromatografie
Oponent:	doc. PharmDr. Jana Žďárová Karasová, Ph.D.
Pracoviště oponenta:	Fakulta vojenského zdravotnictví v Hradci Králové, Univerzita obrany v Brně

Předkládaná disertační práce Mgr. Petry Reimerové se zabývá bioanalytickými metodami hodnotícími vybrané látky s protinádorovým působením a vybraná potencionální kardioprotektiva. V souvislosti s dostupností moderních protinádorových léčiv dochází k prodloužení doby přežití pacientů a vzniká tak potřeba zabývat se pozdními komplikacemi protinádorové léčby. Jednou z nich je nevratné poškození srdce, které může být v podstatě fatální. Téma disertační práce je pak velmi aktuálním tématem. Zároveň je však i prací velmi komplexní, což dokládá zapojení studentky do práce vícero vědeckých týmů, které se problematikou pozdních komplikací protinádorové léčby zabývají.

Disertační práce je předložena v českém jazyce. Je rozdělena do dvou částí: teoretické a experimentální, která je zpracována formou komentáře čtyř odborných článků, na nichž se autorka disertační práce podílela. Rozsah textové části práce čítá cca 60 stran, je doplněna jednotlivými přílohami/publikacemi u nichž je vždy uveden podíl autorky. V práci bylo citováno celkem 136 publikovaných prací, z nichž však pouze pětina byla uveřejněna v posledních pěti letech.

V teoretické části bych ráda vyzdvihla zejména přehledné a čtivé zpracování poznatků o úpravě vzorku před analýzou, včetně přehledového zpracování moderních trendů v této oblasti spojených zejména s miniaturizací a automatizací procesu. Dále pak také zpracování způsobů stanovení vazby léčiv na plasmatické proteiny. V poslední části jsou přehledně zpracovány informace k jednotlivým analyzovaným látkám, která objasňuje dále definované cíle práce.

Cíle práce jsou definovány jako bioanalytické hodnocení potencionálních protinádorových a kardioprotektivních léčiv s využitím kapalinové chromatografie, včetně asi osmi dílčích cílů. V souhrnu lze konstatovat, že vytýčenými cíli byly 1) příprava nové, alternativní, metody

stanovení vaznosti thiosemikarbazonu na plasmatické proteiny, 2) vývoj rychlé UHPLC-MS metody pro stanovení daunorubicinu a jeho metabolitu, 3) vývoj metody pro stanovení proléčiva sobuzoxanu, jeho aktivní formy a metabolitu v jedné analýze, a 4) vývoj jednoduchých a finančně nenáročných metod pro pozorování stability aroylhydrazonových derivátů.

V experimentální části práce byla zpracována jako komentář k přiloženým publikacím a byla rozdělena v závislosti na výše definovaných cílech na dvě části. Komentáře jsou zpracovány jako popis logického postupu v dosažení vytýčených cílů a jasně dokumentují podíl vědecké práce autorky a obtíže, které musely být vyřešeny na této cestě. Takovýto komentář požadují za zdařilý, předání praktické zkušenosti a výběr postupů může být velmi hodnotný pro další studenty zabývající se vývojem nových bioanalytických metod. V rámci těchto kapitol je zpracován i drobný vhléd do vědeckých souvislostí, ke kterým tyto metody přispěly.

Předkládaná práce je přehledně a čtivě sepsaná a pečlivě zpracovaná. Nicméně jako v každé práci většího rozsahu lze i zde nalézt některé drobné formální nedostatky. V textu se vyskytují drobné překlepy a chyby, avšak v množství nepřesahující úroveň obvyklou pro tento typ práce. K práci mám následující drobné **připomínky**.

- V teoretické části je možné vysledovat nosné publikace, kterými se autorka inspirovala, tj. citace těchto prací se objevují v mnoha po sobě jdoucích odstavcích
- Poprvé uvedena zkratka v textu, by měla být vysvětlena – např. DpC, PBS, Dp44mT, SIN-1 v abstraktech, případně by bylo vhodné se co nejvíce zkratk v abstraktu vyvarovat

Přes tyto drobné připomínky však mohu s jistotou konstatovat, že zmiňované drobné nedostatky nesnižují vědeckou hodnotu předkládané práce.

Z hlediska vědecko-výzkumné úrovně se jedná o práci kvalitní, v níž uchazečka prokázala schopnost řešit vytýčené cíle, což v tomto případě byla příprava nových bioanalytických metod, zapojit se do vědecké spolupráce a přispět tak k cenným vědeckým výsledkům, které byly souhrnně publikovány ve čtyřech impaktivních publikacích, na nichž je doktorandka autorkou či spoluautorkou. Vzhledem k výše uvedeným atributům práce ji **doporučuji k obhajobě**.

K autorce mám následující **dotazy**:

- V textu uvádíte, že metody byly částečně validovány dle FDA, nicméně neuvádíte ani základní parametry této validace. Mohla byste prezentovat tato data v souvislosti s výzkumem, pro který byly metody zavedeny?
- Mohou být tyto metody úspěšně využity i v in vivo či klinických studiích? Je zde ještě prostor pro jejich další vývoj a vylepšení?
- Můžete výsledky, jichž jste spoluautorkou komentovat i v širších/nadinstitutionálních vědeckých souvislostech?

doc. PharmDr. Jana Žďárová Karasová, Ph.D.