

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2021

Autor/ka práce: **Aneta Kuřátková**
Vedoucí práce: doc. PharmDr. Radim Kučera, Ph.D.
Konzultant/ka: Mgr. Martin Novák.
Oponent/ka: PharmDr. Nela Váňová, Ph.D.
Název práce: **LC-MS/MS studie I. fáze in vitro biotransformace potenciálních léčiv působících v terapii Alzheimerovy nemoci**

Rozsah práce: 89 stran, 51 obrázků, 9 tabulek, 72 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | velmi dobrá |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | velmi dobré |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | výborné |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | velmi dobrá |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | výborná |
| i) Splnění cílů práce: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | velmi dobrá |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | velmi dobrá |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Předložená diplomová práce na téma "LC-MS/MS studie I. fáze in vitro biotransformace potenciálních léčiv působících v terapii Alzheimerovy nemoci" se zabývala LC-MS/MS stanovením a charakterizací metabolitů látky 7-fenoxytakrin. Práce má standardní členění a po formální stránce splňuje všechny náležitosti kladené na vypracování závěrečných prací na Katedře farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy.

Rozsáhlá teoretická část se zabývá nejprve patofyziologií Alzheimerovy nemoci, biotransformačními procesy probíhajícími při eliminaci léčiv a na závěr popisuje LC-MS instrumentaci. Teoretická část práce je svým obsahem vzhledem k experimentální části relevantní a svým rozsahem a zaměřením poskytuje čtenáři dostatečný úvod do řešené problematiky. Zároveň poukazuje na dobrou orientaci studentky v této oblasti. Vzhledem k tomu, že experimentální část práce se zabývá charakterizací metabolitů léčiv, kde hraje velmi významnou roli HRMS, bylo by dobré tuto techniku v teoretické části alespoň nastínit, místo například až zbytečně rozsáhlého popisu MS analyzátorů. Pro vypracování teoretické částí bylo využito adekvátní množství odpovídajících a aktuálních literárních zdrojů.

V experimentální části diplomové práce je jasně a stručně popsána použitá metodika, která je vzhledem k předmětu studie vhodně zvolena. Výsledky a diskuze jsou uvedeny ve společné kapitole a v této části pozitivně hodnotím zejména grafické vyjádření výsledků, které značně zpřehledňují velké množství získaných dat. Na základě dosažených výsledků byla diskuze vedena v odpovídajícím rozsahu a vyvozené závěry jsou argumentačně podpořeny. Cíle, které byly vytyčeny v úvodu experimentální části, byly zcela splněny.

Předložená práce obsahuje minimum překlepů a gramatických/stylistických chyb. Při čtení textu působilo trochu rušivě používání některých anglických výrazů, ačkoliv existuje vhodný či zavedený český ekvivalent (např. intrinsic clearance, leading structure...). Zároveň nejsou napříč diplomovou prací sjednoceny popisky obrázků (český vs. anglický jazyk). Dále by bylo dobré se vyvarovat vágních výrazů, např. prostá součást HPLC systému, kvalitní detekce atd. Při hodnocení podobnosti závěrečných prací programy Theses a Turnitin nebyly nalezeny významné shody s jinými dokumenty a v případě shody se převážně jednalo o ustálená slovní spojení a definice.

Uvedené připomínky nesnižují kvalitu předložené diplomové práce, kterou k obhajobě doporučuji.

Dotazy a připomínky:

1) Na str. 28 je uvedeno, že ideální detektor by měl být nedestruktivní. Platí tento požadavek v obecné rovině? Pro jaké účely je výhodné použít nedestruktivní detektor? Našel by nedestruktivní detektor své využití i ve studiu metabolismu léčiv?

2) Na obrázku 18 je pod vzorcem 7-fenoxytakrinu uvedena kromě predikovaného $[M+H]^+$ také molekulová hmotnost látky, ačkoliv by v tomto případě bylo vhodnější uvést přesnou hmotu látky (exact mass). V čem spočívá rozdíl mezi molekulovou hmotností a přesnou hmotou?

3) str. 42 a 49 - "do jednotlivých složek mobilní fáze byla přidávána 0,1% (v/v) kyselina mravenčí" - byla opravdu přidávána 0,1% kyselina nebo se jednalo o výslednou koncentraci kyseliny mravenčí v dané složce mobilní fáze?

4) K predikci struktur fragmentů 7-fenoxytakrinu byl použit software MassFrontier, avšak dle fragmentačního spektra této látky vyplývá, že nevznikl žádný z predikovaných fragmentů (str. 55-57). Pro identifikaci fragmentů pro metabolity jste dále vycházeli z vámi navržených struktur pro 7-fenoxytakrin?

5) Na jakém základě se vybíraly koncentrace 7-fenoxytakrinu pro in vitro experiment na mikrosomech (viz problém s pravděpodobným nasycením mikrosomů při použití 90 μ M koncentrace)? Mají tyto koncentrace vztah k in vivo koncentracím?

Uvedené připomínky nesnižují kvalitu předložené diplomové práce, kterou k obhajobě doporučuji.

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

6. září 2021

podpis oponenta/ky