

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

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2022

Autor/ka práce: **Lenka Novosadová**
Vedoucí práce: PharmDr. Nela Váňová, Ph.D.
Konzultant/ka: Doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Mgr. Martin Novák
Oponent/ka: Doc. PharmDr. Petra Štěrbová, Ph.D.
Název práce: **Stanovení fyzikálně-chemických a farmakokinetických vlastností sloučenin ze skupiny potenciálních antituberkulotik**

Rozsah práce: 72 stran, 14 obrázků, 15 tabulek, 33 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | velmi dobré |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | velmi dobré |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | velmi dobré |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | výborná |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | velmi dobrá |
| 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 si klade za cíl experimentálně stanovit vybrané charakteristiky nově připravených látek s antimykobakteriální aktivitou. Při hodnocení byly využity metody spektrofotometrie a kapalinové chromatografie s UV nebo MS detekcí. Teoretická část práce obsahuje kapitoly věnované tuberkulóze a novým antituberkulotikům. Následují části zaměřené na využití analytické metody a na stručnou charakteristiku analyzovaného biologického materiálu. V experimentální části jsou u vybraných látek ze tří strukturních skupin antituberkulotik hodnoceny následující charakteristiky: rozpustnost v 5%DMSO, stabilita v Šulově půdě, plasmě a v přítomnosti lidských mikrosomů a hodnoty Log P a Log D.

Teoretická část práce je sepsána jasně a přehledně a obsahuje nejdůležitější informace týkající se prováděných experimentů. Praktická část popisuje řadu různých experimentů a je z ní patrný velký kus práce, který diplomantka vykonala. Kvalitu práce však poněkud snižuje způsob jakým je tato část sepsána. Kromě několika formálních problémů např. nejednotnost v charakteristice používaného materiálu (u přístrojů je zmíněn stát u výrobce, ale u chemikálií ne) nebo nejednotné užívání činného a trpného rodu, je popis jednotlivých

experimentů poměrně nepřehledný. Nemyslím si, že je, pro tento typ práce, nutné uvádět rovnice pro všechny dílčí výpočty, včetně těch úplně základních např. rovnice č. 3, 4 případně trojčlenka (str. 33). Pro čtenáře je přehlednější, když jsou rovnice označeny číslem na konci řádku než aby byly opatřeny legendou, která je často špatně odlišitelná od dalšího textu. Jednotlivé charakteristiky byly stanovovány u různých látek, chybí mi informace o tom, podle jakého klíče byly látky pro jednotlivé experimenty vybírány. Je složité se orientovat v označení a významu jednotlivých roztoků. Pro snadnější orientaci by bylo vhodné aby byl u jednotlivých experimentů dodržen jednotný popis pro roztoky (např. zásobní z nich nařazené pracovní roztoky atd., nepoužívat pro popis přípravy roztoku "příprava látky"). Není nutné slovně popisovat profil gradientu, když je hned pod textem jeho grafické znázornění (str. 36). Stejně tak není nutné opakovat popis chromatografických podmínek pokud již byly dříve popsány (str. 36 a 39). V tabulce 1 je látka K1826 uvedena bez toho, že by mělo jít o sůl, v experimentální části je pak ale uvedeno K1826.2HCl. Rozměry použitých chromatografických kolon Kinetex C18 a EVO nejsou dle mého názoru správné. Pokud je tomu tak, bylo by dobré opravit text formou erata. V práci jsem nenašla základní parametry nastavení MS detekce (např. způsob ionizace, napětí na kapiláře, teploty iontového zdroje...).

Dotazy a připomínky:

Str. 24: Jak by mělo správně znít tvrzení "Vzorek je do HPLC nastříkován jehlou automatického dávkovačem, která odebere přesné množství předem stanoveného objemu."

Str. 24: Uvádíte, že detekce v MS probíhá ve 3 krocích, ale dále popisujete jen dva (ionizace, separace iontů podle m/z).

Str. 26: Co myslíte výrazem "poškození analytu"?

Str. 31: Proč byly připraveny 2 přesycené roztoky (1 mM a 2 mM)?

Str. 36: Je správně uvádět, že byla pro stanovení využita HPLC-UV/VIS metoda, když byla pro detekci nastavena vlnová délka 254 nm?

Str. 29: Proč byla prováděna detekce analytů pomocí MS za využití skenování plného spektra a ne některého z více selektivních módů? Jaké jsou MS módy užívané pro kvantifikaci?

Str. 30: Jak správně česky vyjádřit anglicismy "poolované" nebo "rozaliquotovat"?

Str. 46: Po přečtení textu mi není jasné co přesně je uvedeno v tabulce 9 a 10? Neležela naměřená absorbance přesycených roztoků mimo kalibrační rozsah?

Podle čeho byly vybírány koncentrace látek pro inkubaci s mikrozomy a hodnocení stability v plasmě a půdě?

Str. 51: Jak si vysvětlujete nižší koncentraci T7082 v čase nula ve vzorku chemické kontroly v porovnání se vzorkem po inkubaci s mikrosomy?(Graf 5)

Str. 52: Jaká byla stabilita izoniazidu v plasmě po 2hod (čas po který byla hodnocena stabilita nových látek).

Programy na kontrolu podobnosti vyhodnotily celkovou shodu s ostatními dokumenty na 13 a 11% (Theses a Turnitin). Nicméně shoda s jednotlivými dokumenty byla maximálně 2% a vždy se jednalo o zcela obecné formulace běžně uváděné v tomto typu prací, případně popis použité analytické instrumentace atd. Proto lze DP vyhodnotit jako originální.

Uvedené připomínky významně nesnižují kvalitu diplomové práce.

hodnocení, práce je: velmi dobrá

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

9. září 2022

podpis oponenta/ky