

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmakologie a toxikologie

Studijní program: Zdravotnická bioanalytika

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2021

Autor/ka práce: **Bc. Jan Maier**
Vedoucí práce: Prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.
Konzultant/ka: PharmDr. Jana Maláková, Ph.D.
Oponent/ka: PharmDr. Lukáš Lochman, Ph.D.
Název práce: **Kvantitativní analýza inhibitorů tyrozinkinázy metodou kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí**

Rozsah práce: 77 stran, 9 obrázků, 20 tabulek, 47 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|----------------------------------------------------------------|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | velmi dobrá |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | velmi dobré |
| 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 se zabývá vývojem a validací metody pro kvantitativní analýzu inhibitorů tyrozinkinázy pomocí UPLC/MS-MS. Cíle DP byly jasně definovány.

V teoretické části je přehledně nastíněna problematika terapeutického monitorování hladin léčiv společně s trendy v léčbě nádorových onemocnění krvinek, konkrétně chronické myeloidní leukémie. Speciální pozornost je věnována inhibitorům tyrozinkinázy Bcr-Abl (především imatinibu a nilotinibu) jako preparátům pro cílenou inhibici proliferace. Druhá část teoretické části je věnována analytickým metodám pro stanovení inhibitorů tyrozinkinázy s důrazem na LC/MS. Závěrem jsou pak shrnuta základní fakta týkající se validace analytické metody. Experimentální část práce je věnována vývoji a optimalizaci LC/MS metody pro stanovení imatinibu a nilotinibu z plazmatického vzorku. V kapitole Výsledky experimentální části jsou pak popsány finální parametry LC/MS metody a detailně komentovány výsledky validace metody. Z výsledků experimentální práce vyplývá, že cíle DP byly splněny, byla vyvinuta, optimalizována a validována metoda pro kvantifikaci imatinibu a nilotinibu využitelná pro potřeby úseku klinické farmakologie FN HK.

Práci by prospěla extenze kapitoly 5.1.2, která se zabývá popisem módů v HPLC. V experimentální části by přehlednost zvýšila tabulka finálních parametrů LC-MS metody. Interní validační pokyny nejsou nikde komentovány a uvedeny. V práci se objevuje několik nevhodných formulací a minimum překlepů. Z hlediska komplexnosti práce a celkového experimentálního přínosu hodnotím výše uvedené nedostatky jako nepodstatné a nesnižující kvalitu DP. Práci doporučuji k obhajobě.

Dotazy a připomínky:

- 1) Str. 11 V textu uvádíte: speciální laboratoř, speciální médium a speciální barvení. Můžete prosím konkrétně objasnit tyto pojmy!
- 2) Str. 22 Je pravda, že čistota MF se zlepší odplyněním? Opravdu se často používají monolitické kolony? Str. 42 Jak funguje konkrétně IS?
- 3) Str. 31 Ve kterých dokumentech autorit najdeme doporučení pro validace (př. ICH Q2(R1))? Co uvádí ČSN EN ISO/EIC 17025?
- 4) Str. 32 Špatný název kapitoly 6.1.1, správný termín je PŘESNOST! Zkratka UV/VIS vysvětlená jako ultrafialovo-viditelná spektroskop. není správná. Popište a vysvětlíte prosím Obr.9!
- 5) Str. 41 Chybí parametry stacionárních fází, doplnit! V textu píšete, že L-L extrakce je nejlepším způsobem zpracování vzorku, jaké jsou nevýhody? Zkoušel jste i jiné přístupy ve zpracování vzorku?

Formální nedostatky:

V abstraktech chybí hlavička dle doporučení pro vypracování DP a BP.

Předložky nemohou být samostatně na konci řádku.

Kapitoly 5.2.1 a 5.4.1, dále pak 4.3.1.1 a 8.2.1 a 4.3.2.1 a 8.2.2 mají stejný název, což je pro čtenáře matoucí.

V textu DP chybí odkazy na obrázky, popis obrázku má být správně uveden pod obrázkem.

V textu někdy chybí podměty vět např. Při poškození funkce ledvin je nutné upravit dávkovací režim jako prevenci jejich kumulace a intoxikace; proto jsou často používány v kombinacích.

V DP se vyskytují tyto špatně zavedené zkratky: nejednotně Bcr-Abl a BCR-ABL, AML, GIST, ESI, CRF, IMAT, NILO.

Str.11 Zásadním pro potvrzení diagnózy se skládá z cytogenetického nálezu Ph+ chromozomu, který je přítomen u 95% pacientů s CML. Tato věta nedává smysl.

Str. 44 Odparek se rozpouští... Odparek čeho, jaký je kontext?

Str. 45 Správný název je methanol/methanolický!

Str. 62 EMA a FDA nejsou společnosti ale agentury.

Str. 66 Použité zkratky – seznam není seřazen abecedně, sloupec význam zkratky postrádá význam!

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

25. května 2021

podpis oponenta/ky