

Oponentský posudek disertační práce

Název disertační práce: Metody analytické chemie pro analýzu biologicky aktivních látek, léčivých přípravků a životního prostředí

Autorka disertační práce: PharmDr. Kristýna Mrštná

Disertační práce PharmDr. Kristýny Mrštné byla koncipována jako odborný komentář k celkem 9 analytickým studiím, z nichž 7 již bylo publikováno v prestižních časopisech, a dvě jsou v současné době odeslány k recenzním řízením v dalších zvolených časopisech s významným impaktním faktorem. Jádrem předložené disertační práce je prezentace širšího okruhu výzkumných projektů, ve kterých bylo převážně cílem navrhnout, optimalizovat, validovat a aplikovat kvantitativní analytické metody založené na vysokoúčinné kapalinové chromatografii a hmotnostně spektrometrické či spektrofotometrické detekci. Pozornost byla zaměřena na analýzu lipofilních látek, jako je vitamin A, vitamery z rodiny vitaminu K nebo vitamin E. Dále pak byla v disertační práci představena validovaná LC-UV metoda pro stanovení antitymolytika terbinafinu v přítomnosti jeho 3 chemických analogů a také nová LC-UV metoda pro analýzu cyklosporinu A. Závěrečné dvě statě disertační práce stručně představují analytickou část projektu zaměřeného na studium irských povrchových vod s úmyslem prokázat v nich přítomnost celkem 15 léčiv a stanovit koncentraci vybraných perfluorovaných či polyfluorovaných organických kontaminantů.

K tomuto impozantně širokému výzkumu je v disertační práci čtenáři předložen zhruba 30stránkový teoretický průvodce, který danou problematiku systematicky rozděluje do tří souvisejících podoblastí. V teoretické části je tedy možné nalézt nejdůležitější informace o tématu biologických matic, o úskalích validace farmakoanalytických metod a o vybraných aspektech environmentální analýzy. Autorka disertační práce se v teoretické části zaměřuje předně na rozbor takových výzkumných oblastí, které bezprostředně souvisí s provedenými analýzami a které jsou komentovány v klíčové kapitole č. 4. V rámci výkladu zvolených témat využívá autorka jakožto informačních zdrojů relevantní odborné publikace, text ilustruje vhodnými obrázky, strukturními vzorci a několika přehlednými tabulkami.

Celkově lze říci, že disertační práce překlenuje celou řadu různých analytických operací, z nichž některé patří dnes již k rutinním technikám, jiné jsou pro svou náročnost evidentní známkou snahy PharmDr. Kristýny Mrštné přispět k rozvoji poznání v oboru analytické chemie. Z uvedených technik, které jsou v disertační práci zahrnuté, lze zmínit např. využití miniaturizovaných extrakčních technik při přípravě vzorků, aplikaci MRM módu pro současnou kvantifikaci několika analytů vyskytujících se v biologických maticích nebo studium vazby léčiv na různé organické či anorganické substráty v rámci vývoje nových lékových forem.

Disertační práce PharmDr. Kristýny Mrštné je sepsaná na náležitě odborně stylistické úrovni, obsahuje minimum překlepů a vzhledem k rozsahu provedeného výzkumu je v ní integrována i přiměřeně komplexní interpretace získaných výsledků. S přihlédnutím ke skutečnosti, že PharmDr. Kristýna Mrštná doložila svoji výzkumnou činnost celkem 7 publikacemi s kumulativním impakt-faktorem rovným 33,1, z nichž 4 náleží do prvního horního kvartilu a 3 do druhého horního kvartilu v relevantním vědeckém sektoru, a protože je u pěti z těchto publikací první autorkou, je možné považovat její juniorní vědeckou aktivitu jako nadstandardní a zcela vyhovující požadavkům na kandidátku doktorky filozofie (tj. Ph.D.) Univerzity Karlovy.

K disertační práci mám pouze několik formálních připomínek a pár námětů k diskuzi, které by mohly v rámci obhajoby zaznít.

- A) Na stránce 18 se objevují dva jednověte odstavce, které by bylo vhodné z estetických důvodů připojit k delším blokům textu.
 - B) Na Obrázku č. 6, kde je uveden strukturní vzorec vitamínu A₁, by měla být primární hydroxylová skupina připojena na atom uhlíku s sp^3 hybridizací. Tento uhlík ale není ve vzorci zaveden.
 - C) Domnívám se, že stereoizomer terbinafinu s konfigurací (*Z*) na jeho dvojně vazbě není vhodné nazývat rozkladným produktem stereoizomeru terbinafinu s konfigurací (*E*) (str. 72-73).
 - D) V Tabulce č. 2 je uveden popis meze detekce, který ale zřejmě odpovídá definici přípustného přenosu analytu (tzv. carryover) v po sobě jdoucích analýzách.
-
- 1) V rámci vývoje analytické metody pro stanovení vitamínu K byly ověřovány různé metody extrakce, přičemž využití sonifikace mělo příznivý vliv na výtěžnost. Ale i přesto se podařilo dosáhnout jen 51% výtěžnosti u vitamínu MK9 (str. 51). Jaká je dle Vašeho odborného názoru příčina této relativně nízké výtěžnosti?
 - 2) Na Obrázku č. 11 v části D je uveden iontový chromatogram, ve kterém pík pro analyt MK9 vykazuje poměrně vyšší asymetrii a větší šířku v polovině výšky. Myslíte, že je toto chromatografické chování analytu při gradientové eluci v daném kontextu normální?
 - 3) Na straně č. 44 je v pasáži věnované popisu fyzikálně chemických vlastností PFAS použit pojem polární hydrofobnost. Bylo by možné blíže charakterizovat, o jakou vlastnost se jedná?
 - 4) Pro stanovení vitamínů E a A v mateřském mléce byla využita izokratická eluce methanolem s průtokem 2.5 ml/min a s celkovou délkou analýzy 2 minuty. Zkoušela jste, prosím, ověřit i jinak navržené analytické metody, popř. jaké výhody tato zvolená metoda přináší?

Disertační práci PharmDr. Kristýny Mrštné si dovoluji tímto doporučit k obhajobě.

V Hradci Králové dne 23. 8. 2024

doc. Mgr. et Mgr. Rafael Doležal, Ph.D.