



RECENZNÍ POSUDEK NA DISERTAČNÍ PRÁCI

Název práce: Analytické a bioanalytické hodnocení nových protinádorových léčiv

Autor: Mgr. Vít Šesták

Oponent: doc. RNDr. Petr Bednář, Ph.D.

Předložená disertační práce se zabývá vývojem metod pro analýzu nových protinádorových léčiv a jejich využitím pro bioanalytické hodnocení farmakokinetiky a studium stability vybraných léčiv používaných v moderní onkologické léčbě. Práce je koncipována jako komentovaný soubor publikovaných prací. Skládá se z Teoretické části, Cílů práce, Experimentální části (která je vlastním komentářem k jednotlivým publikacím), Závěru, Seznamu publikací a informací o vědeckém působení autora a jeho prezentacích na konferencích. Ve formě příloh jsou do disertace vevázány jednotlivé publikované práce přímo souvisejícími se studovanými tématy. Dle těchto příloh je Mgr. Šesták autorem 5 impaktovaných prací, z nichž u dvou z nich je prvním autorem. Výsledky prezentované v této disertační práci tedy prošly přísným recenzním řízením, což vypovídá o jejich vysoké kvalitě a přínosu pro oblast analýzy a studia protinádorových léčiv.

Teoretická část se zabývá popisem používaných analytických metod (kapalinové chromatografii a hmotnostní spektrometrii), dále se věnuje postupům pro validaci analytických metod a diskutuje nejdůležitější aspekty farmakokinetiky a studia stability léčiv. Poslední část je věnována struktuře a vlastnostem studovaných léčiv. Náplň těchto kapitol je s ohledem na zpracovávané téma logická a svědčí o tom, že autor se v problematice analýzy léčiv velmi dobře orientuje. K této části mám několik dotazů a připomínek:

Str. 11, van Deemterova rovnice, tvar rovnice a diskuse jednotlivých parametrů; vzhledem k zaměření práce na kapalinovou chromatografii by bylo vhodné diskutovat jednotlivé parametry přesněji a uvést rovněž rovnici Giddingsovu.

Na str. 14, autor píše: „Hmotová spektra zaznamenáváme jako závislost relativní četnosti na m/z v čase.“ Věta by zasluhovala bližší vysvětlení s ohledem na rozměr času. MS spektrum je jednoduše závislost intenzity iontů na jejich m/z hodnotě.

Kapitola 2.3.2, Konstrukce hmotnostního spektrometru. Uvedený popis jednotlivých součástí platí jen pro hmotnostní spektrometry s ionizací za atmosférického tlaku. To ale autor předem neuvádí. Měl by tedy brát v úvahu i hmotnostní spektrometry s ionizací za vakua.

Popisky obrázků – v práci psané v českém jazyce by i popisky obrázků měly být uváděny česky. Grafická kvalita kopírovaných obrázků není vysoká.

Na str. 16 autor popisuje „...**tři teorie** příčiny matricových efektů...“. Nejde o tři teorie, ale *teoreticky* o **tři příčiny** vlivu matrice na signál.

U obrázků 8 a 9 (semilogaritmicky vyjádřený průběh koncentrace léčiva na čase) by na ose koncentrace měl být patrně uveden logaritmus. Může se autor k uvedeným grafům v této souvislosti blíže vyjádřit?

Kapitola věnovaná thiosemikarbazonům je poněkud lakonická (1 stránka) a mohla být podrobnější zejména s ohledem na popis analytických metod, které byly pro monitoring látek s touto strukturou již použity.

Experimentální část rozebírá vlastní publikované výsledky. Získaná data jsou velmi zajímavá, dobře využitelná ve farmaceutické a klinické analýze a významně přispívají k poznání nových protinádorových léčiv. K této části si dovoluji jednu otázku do případné diskuse. Při studiu degradace carfilzomibu dochází dle získaných výsledků majoritně k chemické modifikaci na koncové části molekuly nesoucí epoxidovou skupinu. To je s ohledem její na reaktivitu logické. Zajímalo by mě, zda byly u této molekuly (třeba i s menším výtěžkem odpovídajících produktů) pozorovány i změny v jiných částech molekuly.

V práci se vyskytují gramatické a stylistické chyby a nepřesnosti, avšak jejichž množství nevybočuje z rámce běžného pro tento typ prací. Například ve větě na str 12: „Zavedení částic s menším průměrem než 2 μm společně se zmenšením průměru a zkrácením kolon přineslo zkrácení doby analýzy, snížení spotřeby rozpouštědel i vzorku a tím i ke snížení nákladů na provoz přístrojů [18].“ je v chybném tvaru poslední část souvětí.

Nešikovně je formulován text: „V současné době umožňuje většina výrobců spojit UHPLC systémy s různými detektory; nejčastěji jsou to UV-Vis detektory, detektory diodového pole (PDA), fluorescenční detektory (FD) a hmotnostní detektory [22]. Výhodou spektrálních detektorů je... Asi největším nedostatkem těchto detektorů je pak nutná přítomnost chromoforu, respektive fluoroforu, ve struktuře analytu, a také často nedostatečná citlivost a/nebo selektivita.“ Pro odezvu hmotnostního spektrometru není přítomnost chromoforu v molekule nezbytná.

Na str. 18 je nevhodná vazba: „...hmotnostní spektrometr **spojený k** laserovému chirurgickému noži...“ Lépe by bylo psát „připojený k“ nebo „spojený s“.

Chyba ve větě na str. 25: „**Rozdíl** mezi těmito dvěma směrnicemi je **diskutována** dále.“

Na str. 44 autor píše: „Toto částečné zachování farmakologického účinku lze přisoudit zbytkovou, ale stále statisticky významnou, schopností tvořit komplexy se železem.“ Místo slovesa „přisoudit“ by bylo lépe použít např. sloveso „vysvětlit“.

Proč je uváděna země původu kolony Acquity BEH C18 (str. 45) dodávané firmou Waters Irsko? Ústředí firmy je v USA.

Uvedené komentáře a poznámky nejsou významné a nesnižují kvalitu předkládané práce.

Závěrem mohu konstatovat, že toto dílo splňuje po faktické i formální stránce požadavky kladené na disertační práce a obsahuje nové, zajímavé a prakticky využitelné výsledky, které byly publikovány v prestižních impaktovaných časopisech.

PŘEDLOŽENOU DISERTAČNÍ PRÁCI PROTO DOPORUČUJI K OBHAJOBĚ.

V Olomouci, 28. července 2017

doc. RNDr. Petr Bednář, Ph.D.

Katedra analytické chemie, Přírodovědecká fakulta

Univerzita Palackého v Olomouci

17. listopadu 12

77146 Olomouc

E_mail: petr.bednar@upol.cz