

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Lucie Krchová**

Vedoucí/školitel/ka práce: prof. PharmDr.František Štaud, Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce: Mgr. et Mgr. Rafael Doležal, Ph.D.

Oponent/ka práce: doc. PharmDr. Radim Kučera, Ph.D.

Název práce:

**LC-MS ANALÝZA I. FÁZE BIOTRANSFORMACE K1277, POTENCIÁLNÍHO
LÉČIVA ALZHEIMEROVY NEMOCI**

Rozsah práce: počet stran: 103, počet obrázků: 51, počet tabulek: 5, počet citací: 88

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Lucie Krchová vypracovala svou diplomovou práci v Centru biomedicínského výzkumu FN Hradec Králové (konzultant Mgr.et Mgr. Rafael Doležal, Ph.D.). Jejím úkolem bylo zjistit vhodné podmínky pro studium biotransformace látky K1277 s HLM; identifikovat jednotlivé metabolity I. fáze látky K1277; ověřit HPLC-MS podmínky pro kvalitativní i kvantitativní hodnocení metabolitů látky K1277; a kvantifikovat množství metabolisované parentní látky K1277. V teoretické části se diplomantka zabývá třemi oblastmi, které jsou relevantní k tématu práce (metabolismem léčiv, Alzheimerovou chorobou, spojením chromatografie s hmotnostní spektrometrií). Diplomová práce je přehledná a je sepsána s minimem překlepů a nepřesností. Dosažené výsledky korespondují s cíli práce. Tato práce přináší první experimentální data metabolismu látky K1277, která byla inkubována s lidskými mikrosomy. Výsledky diplomantka kriticky komentuje zvláště pak v případě struktur, které se běžně jako metabolity první fáze nevyskytují. Je jasné, že relevanci získaných výsledků in vitro bude třeba potvrdit dalšími experimenty in vivo, čehož si je autorka vědoma a v práci tento fakt komentuje a dává do souvislosti s literárními prameny.

Dotazy a připomínky:

Formální připomínky - používání termínu rodičovský ion není doporučováno; na str. 46 chybí c ve slově Scientific; objevuje se zdvojená informace týkající se (nekalibrované čistoty, str. 49); u tabulkového editoru Excel chybí verze; názvosloví - LD-Tryptofan; ve zkratkách chybí definice skenů AIF a dd-MS2; u reference 2 chybí v německém názvu přehlášky;

Dotazy:

Co byste navrhovala jako další experimentální krok? Hledala jste v literatuře, jestli podobné metabolické cesty jsou i u jiných struktur? Přinesly výsledky, s 6-chlortaktinem a tryptofanem nějaký zásadní poznatek? Myslíte, že je reálné zjišťovat strukturu vzniklých metabolitů pomocí NMR?

Str. 39 – co je ukazatelem kvality separace dvou látek?

Str. 42 – jaká je výhoda trojitého kvadrupolu oproti jednoduchému?

Str. 44 – lze považovat metodu vnějšího standardu a kalibrační metodu za synonyma?

Str. 47 – mohla byste vysvětlit pojem nekalibrovaná čistota a jak se určovala čistota pomocí NMR? Kolik desetinných míst měla analytická váha, kterou jste používala a s jakou přesností jste vážila?

Str. 49 – přesná hmotnost – prosím o vysvětlení termínu

Str. 52 – ověření metody – co je tím myšleno?

Str. 55 – jaký ion jste používali pro kvantifikace; prosím o vysvětlení rovnice přímky

Str. 60 – k čemu se vztahují procenta uvedená u metabolitů?

Str. 83 – máte nějaké vysvětlení proč probíhala metabolizace lépe v pufru než ve vodě?

Str. 84 – nemáte data z časového intervalu mezi 6. a 24. hodinou?

Str. 86 – co byste očekávala od provedení analýzy v negativu?

Str. 87 – M1 má nejvyšší intenzitu ve spektru resp. M5 nejnižší – co to znamená?

Str. 88 – kde v chromatogramu byste čekala metabolity druhé fáze?

Str. 91 - co znamenají termíny hmota metabolitu a pravý standard?

Závěrem bych chtěl říci, že uvedené připomínky a vznesené dotazy nesnižují kvalitu diplomové práce Lucie Krchové, která je na výborné úrovni a splňuje náležitosti kladené na tento typ prací a můžu ji proto vřele doporučit přijmout k obhajobě.

Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 11. 9. 2018

.....
podpis oponentky / oponenta