

Posudek disertační práce

Název: Bioanalytické hodnocení nových inhibitorů acetylcholinesteráz

Autor: Mgr. Martin Mžik

Oponent: doc. PharmDr. Radim Kučera, Ph.D.

Mgr. Martin Mžik vypracoval disertační práci s názvem „Bioanalytické hodnocení nových inhibitorů acetylcholinesteráz“. Práce je komentovaným souborem pěti publikací, u kterých je doktorand dvakrát hlavním autorem a třikrát spoluautorem. Všechny práce mají experimentální charakter a byly publikovány v mezinárodních časopisech s IF zaměřených na bioanalýzu, farmakologii a syntézu. Kumulativní IF je 15,68.

Mgr. Mžik se ve své disertační práci zaměřil na bioanalýzu nově připravených látek, které by mohly najít uplatnění v terapii Alzheimerovy choroby. Téma disertační práce pokládám za velmi aktuální vzhledem k neustále narůstajícímu počtu pacientů postižených touto chorobou. Získání nových poznatků je důležité nejen vzhledem k výzkumu a terapii této choroby, ale také s ohledem na významnou socioekonomickou zátěž spojenou s Alzheimerovou nemocí. Ve všech publikovaných pracích je zásadní chromatografická analýza studovaných látek.

Metodika zvolená ke sledování farmakokinetiky včetně metabolizace nově připravených látek je zvolena adekvátně. Spojení HPLC-MS přináší jak kvalitativní tak i kvantitativní data. Nemalým benefitem je vysoká citlivost tohoto systému, která se ukázala být v dané experimentální práci klíčovou.

Výsledky disertační práce přinášejí cenná data týkající se osudu studovaných látek v organismu. Disertační práce Mgr. Martina Mžika ukázala, které strukturní modifikace methoxytakinu jsou smysluplné a které naopak jsou z hlediska místa účinku studovaných látek neperspektivní, tzn. že neprochází v dostatečné míře přes hematoencefalickou bariéru.

Disertační práce je členěna obvyklým způsobem a má celkem 121 stran, které jsou doplněny publikovanými pracemi v podobě příloh. Práce je sepsána přehledně, bez překlepů a jednotlivé kapitoly na sebe logicky navazují. V teoretické části bych rád ocenil úvod k Alzheimerově chorobě včetně trendů v její terapii. Autor postihl všechny aspekty související s bioanalýzou od instrumentální techniky, přes proces vlastní analýzy, validace a zpracování získaných výsledků.

Z formálního hlediska mám jen několik drobných výhrad - k chybějícímu popisku u výpočtu maticových efektů; detektor s fixní vlnovou délkou se v současné době už nepoužívá a je spíše prvním vývojovým stupněm spektrofotometrických detektorů; vzhledem k současným technickým možnostem a s ohledem na životní prostředí je jednostranný tisk anachronismem; reference na literaturu jsou uvedeny způsobem, který je typický spíše pro biologické práce, v oblasti bioanalýzy je preferováno číslování jednotlivých citací.

Na základě teoretického úvodu a autorova komentáře k dosaženým výsledkům bych rád poprosil v rámci diskuse o odpovědi na následující dotazy:

- 1) Současným trendem v analýze je zmenšování velikosti částic v chromatografických kolonách z důvodu vyšší účinnosti separace. Jak se na tento trend díváte z hlediska úpravy vzorku a očekáváte v budoucnu další zmenšování částic?
- 2) Jaká je další strategie ve vývoji takrinových resp. methoxytakrinových derivátů?
- 3) V rámci experimentální práce byly použity různé techniky úpravy vzorku (zejména LLE a proteinová precipitace). Jak se díváte na rutinní využití moderních technik v úpravě vzorku, které směřují především k miniaturizaci celého procesu?
- 4) Máte zkušenosti s APCI a jejím porovnáním s ESI z hlediska matricových efektů?

Závěrem mohu konstatovat, že disertační práce Mgr. Martina Mžika je na vynikající úrovni a dokazuje autorovu výbornou orientaci v oblasti bioanalýzy. Výsledky experimentální práce přinesly nové poznatky týkající se osudu studovaných látek v organismu a jsou přínosné pro další práci ve této oblasti.

S potěšením mohu konstatovat, že předložená disertační práce splňuje všechny náležitosti kladené na tento typ prací, a proto ji vřele doporučuji přijmout k obhajobě.

V Hradci Králové, 7. 8. 2019

doc. PharmDr. Radim Kučera, Ph.D.

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy
Heyrovského 1203
50005 Hradec Králové