

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Karla Kudláčka „Analýza složení a degradace léčivých látek a léčivých přípravků z 18. a 20. století“

Předkládaná disertační práce Mgr. Karla Kudláčka je velmi rozsáhlá, čítá 170 stran čistého textu bez příloh. Práce je rozdělena do 10 hlavních kapitol. Druhá, rozsáhlá kapitola se věnuje teoretickým východiskům práce, stručně pokrývající vývoj léčivých látek a léčivých přípravků od prehistorie až do 20. století. Kapitola je psána čtivě, je doplněna velkým množstvím literárních odkazů a shrnutí je doplněno rozsáhlou tabulkou, sumarizující jednotlivé aktivní komponenty, jejich výskyt a také analytické metody, použité pro jejich identifikaci. Krátce je zmíněna i stability léčiv a metody jejího studia. Krátká kapitola tři „Materiály a metody“ shrnuje chemikálie a přístroje, použité při experimentální práci.

Kapitoly 4 – 9 se pak věnují jednotlivým analytům či skupině analytů, jež jsou obsaženy v jednotlivých historických léčivých přípravcích. Tyto kapitoly jsou psány jednotně, nejprve je popsáno chemické složení léčivých přípravků a jejich historické využití, následuje degradační cesta jednotlivých léčivých látek, popis analyzovaných vzorků včetně jejich fotografií a pak vlastní výsledky, získané předkladatelem, které jsou dále diskutovány. Léčivé látky musí být z historických léčivých přípravků nejprve extrahovány a poté jsou extrakty separovány pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie se spektrofotometrickou (UV) nebo tandemovou hmotnostní (MS/MS) detekcí, potažmo i plynovou chromatografií. Vývoj separační metody vychází z již publikovaných dat a předkladatel provádí optimalizaci dané metody za účelem zvýšit separační účinnost tak, aby bylo možno identifikovat všechny případné degradační produkty či jiné nečistoty z matrice. Farmaceuticky aktivní složky jsou kvantifikovány a jejich obsah je porovnán s jejich deklarovaným obsahem v historickém preparátu. Hmotnostní spektrometrie je využita pro potvrzení identifikace jednotlivých složek a pro některé látky je navrženo jejich fragmentační ESI-MS² schéma. Jednotlivé kapitoly jsou doplněny řadou chromatogramů a MS-spekter a výsledky jsou shrnuty v řadě tabulek.

Práce je napsána velmi pečlivě s minimem chyb či překlepů, získané výsledky jsou dokumentovány řadou obrázků a tabulek a prošly rezenzním řízením. Práce je založena na šesti vědeckých člancích, uveřejněných v impaktovaném časopisu *Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly*, se spoluúčastí předkladatele. Autorský podíl předkladatele se pohybuje od 10 do 50 % a v jednom případě je prvním autorem.

K práci mám několik dotazů či připomínek.

- V práci bych vedle obrázků historických nádobek, v nichž jsou uchovány analyzované léčivé přípravky bych uvítala i obrázky jednotlivých rostlin, jež jsou zdrojem jednotlivých léčivých látek.
- Str. 47 Využití pufru, založeného na 1-hexansíranu sodného a methanolu není běžné. Proč byl zvolen zrovna tento pufr?
- Str. 50 Jak byla měřena kalibrační závislost? Ve směsi nebo jednotlivě? Jak byla měřena MS detekce? Přímým nástřikem nebo pomocí HPLC-MS? Jaké byly podmínky?
- Výsledky, sepsané v kapitole 9 nebyly podle Přílohy publikované. Jedná se o nejrozsáhlejší experimentální část, kde byla použita celá řada analytických technik. Jaký je v tomto případě podíl předkladatele? Plánuje se výsledky publikovat?

Práce splňuje nároky, kladené na disertační práci, a proto ji doporučuji k dalšímu řízení.

V Praze 6. 2.2021

prof., RNDr. Zuzana Bosáková, CSc