

## Oponentský posudek

na disertační práci Mgr. Petry Kovařikové

### „ Analytické hodnocení léčiv a potenciálních léčiv s využitím HPLC “

---

V současné farmaceutické analýze mají separační metody, zvláště HPLC své nezastupitelné místo a nachází další a nová uplatnění. V předložené práci Mgr. Petra Kovařiková použila HPLC při analytickém studiu jak nově zesyntetizovaných látek – potenciálních léčiv tak i léčiv již používaných v klinické praxi.

Cílem experimentální práce věnované novým látkám, chelátorům železa byl vývoj a validace chromatografické metody vhodné pro stanovení jejich obsahu v přítomnosti meziproductů syntézy (potenc. rozkladných produktů) a komplexů se železem, u vybraných látek sledování vlivu vnějších faktorů a pomocných látek na stabilitu a vypracování postupu pro stanovení v plasmě a farmakokinetické studium. Záměrem dalšího celku, týkajícího se léčiv (glimepiridu, nimesulidu) byl vývoj chromatografické metody pro hodnocení stability, pro sledování rozkladných produktů při zátěžových testech. Cíl práce je jasně formulován a jak vyplývá z dosažených výsledků, byl splněn v celém rozsahu. Ve všech případech se jednalo o vypracování podmínek nové metody, zahrnující úpravu vzorku (i biologického materiálu), ověření způsobilosti chromatografického systému, splnění požadavků pro kvantitativní analýzu a validaci.

Disertace je zpracována na 157 stranách. V dílčích kapitolách první, teoretické části se shrnuje přehled instrumentace v současné HPLC, postup úpravy vzorku a podává metodický návod, jak je třeba využít známých vlastností analytů pro racionální volbu separačního systému. Významná část je věnována stabilitním studiím a validačním parametrům analytických a bioanalytických metod. Teoretickou část, která odkazuje na 140 citací literatury doplňuje charakteristika analyzovaných látek.

Druhou část disertace tvoří soubor 6-ti původních experimentálních prací, 5 je publikovaných v impaktovaných vědeckých časopisech, 1 práce přijata do tisku. Skutečnost, že byly oponovány a přijaty redakcemi časopisů Journal of Separation Science, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis a Journal of Chromatography B, vypovídá o vhodně zvolené metodice a instrumentaci, zodpovědné validaci a interpretaci výsledků; v širším kontextu o významu těchto

prací pro rozvoj aplikací HPLC a kontrolních metod. Publikace jsou výsledkem práce autorských kolektivů, avšak o zásadním podílu doktorandky nelze pochybovat, je ve všech případech první autorkou. Seznam dalších 9-ti prací, prezentovaných na vědeckých konferencích, autorka uvádí v autoreferátě.

Struktura předložené práce je přehledná, sepsání pečlivé, uvádím několik poznámek, které nemají vliv na celkovou vynikající odbornou úroveň.

Co se týká formální úpravy, práce má desetinné třídění avšak kapitola 3.2 Moderní HPLC instrumentace (asi 10 stran) je nedodrhuje, další dělení je: 1,2,3, a),b)

Literatura použitá pro zpracování teoretické části je aktuální, zahrnuje nejnovější poznatky studovaných oblastí. Zde je neúplná citace 33, článek byl asi publikován ve Věstníku SÚKL. V citaci 140 a na str.73 jde patrně o záměnu jména a příjmení autora.

V textu teoretické části na str.28 autorka konstatuje: ... Pro většinu organických kyselin postačuje k jejich úplné ionizaci pH okolo 3, avšak v případě bazických látek je často nutné upravit pH mobilní fáze na hodnotu překračující pH 8; v diskusi požádám o vysvětlení.

Na str. 144 ...postup detekce využívá nejen diazotaci.

V publikovaném článku str. 138 je jako diazotační činidlo uveden roztok naftolu v KOH a kopulační činidlo roztok dusitanu sodného v HCl.

Závěrem mohu konstatovat, že Mgr. Petra Kovaříková předložila originální vědeckou práci se značným rozsahem cenných experimentálních výsledků. Prokázala tím potřebné teoretické znalosti a tvůrčí schopnosti pro samostatnou vědeckou činnost. Disertační práce splňuje všechna kritéria kladená na práce tohoto druhu, doporučuji proto, aby byla přijata k obhajobě a stala se podkladem k získání akademicko-vědecké hodnosti Ph.D.



Doc. RNDr. Marie Blešová, CSc.

Ústav chemických léčiv

Farmaceutická fakulta VFU Brno

V Brně dne 10.5. 2006