

Název rigorózní práce **Stanovení lipofilyt potenciálních léčiv**
Uchazeč **Mgr. Iva Coufalová**
Oponent **doc. PharmDr. Veronika Nováková, Ph.D.**

Posudek oponenta rigorózní práce

Rigorózní práce Mgr. Ivy Coufalové se zabývá experimentálním stanovením lipofilyt u 24 nových sloučenin připravených na Katedře farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutické fakulty v HK, Univerzity Karlovy v Praze, a to pomocí nepřímé metody využívající kapalinovou chromatografii na reverzní fázi.

Pozitivně bych chtěla ocenit především Teoretickou část práce, která výstižně a s logickou návazností jednotlivých podkapitol popisuje význam stanovení lipofilyt u léčiv a výčet metod používaných ke stanovení lipofilyt sloučenin. Tento fakt kazí pouze to, že celá kapitola 2.1 (Zdroje nových chemických léčiv) a především pak kap. 2.3 (Fyzikálně-chemické vlastnosti léčiv) až příliš kopíruje skriptu Farmaceutické chemie (odkaz 1), v tomto textu lze často nalézt stejná větná spojení jako ve zmiňovaném zdroji. I když je v práci zdroj řádně citován, mohla autorka pro svou rigorózní práci čerpat z pokročilejší literatury, případně z více zdrojů. Následující části (Experimentální část a Výsledková část) popisují vlastní experimenty s příslušnými grafy závislosti $\log K$ na podílu MeOH v mobilní fázi. Výsledky práce jsou krátce diskutovány v části Diskuze a shrnuty v Závěru. V předložené práci mi chybí diskuze experimentálně zjištěných hodnot lipofilyt se strukturou studovaných sloučenin. Po formální stránce je práce na velice dobré úrovni s minimálním počtem překlepů. Zmínila bych pouze to, že slovosled v anglické větě striktně vyžaduje podmět před přísudkem (viz. Abstrakt v anglickém jazyce - např. věta "For the lipophilicity values...").

K práci mám následující dotazy a připomínky:

- 1) Jaký je rozdíl mezi Nahodilým screeningem a Kombinatoriální chemií (v obou případech shodně popisujete, že se připraví velká skupina sloučenin, které se podrobí testování)? (str. 9-10)
- 2) Zásadně nesouhlasím s Vámi popsáním Lipinského pravidlem pěti (str. 12). Uvádíte, že molekulová hmotnost by měla být více než 500 a hodnota rozdělovacího koeficientu by měla být více než 5. Mohla byste detailněji popsat důvod jednotlivých parametrů sledovaných v rámci Lipinského pravidla pěti a jejich vliv na chování léčiva v organismu? Jaké jsou jednotky uvedené molekulové hmotnosti?
- 3) Jak obecně koreluje Vámi používaný parametr lipofilyt $\log K$ s parametrem $\log P$? Jakých hodnot by ideálně $\log K$ mělo dosahovat (obdobně jako $\log P$)? Hodnoty v Tab. 26 na str. srovnávající vypočtené $\log P$ a Vámi naměřené $\log K$ (resp. i dříve naměřené $\log K$ na jiné koloně) se poměrně liší. Neuvažovali jste porovnat data zjištěná Vaší nepřímou metodou s metodou přímou (tedy klasickou extrakcí v systému oktanol-voda)?
- 4) Mohla byste stručně shrnout vztahy mezi strukturou studovaných sloučenin a zjištěnými hodnotami lipofilyt?

Předloženou rigorózní práci jednoznačně doporučuji k obhajobě.