

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra Farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Jana Tomanová**

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Radim Kučera, Ph.D.

Rok obhajoby: 2020

Konzultant/ka práce: PharmDr. Vít Šesták, Ph.D.

Oponent/ka: PharmDr. Nela Váňová, Ph.D.

Název práce:

LC-HRMS analýza vybraných liečiv v biologickom materiáli I.

Rozsah práce: počet stran: 60, počet obrázků: 6, počet tabulek: 11, počet citací: 40

Hodnocení práce:

- a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: velmi dobrá
- b) Náročnost použitých metod: výborná
- c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): velmi dobré
- d) Kvalita získaných experimentálních dat: výborná
- e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): výborné
- f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: výborné
- g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: velmi dobrá
- h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: velmi dobrá
- i) Splnění cílů práce: výborné
- j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: velmi dobré
- k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): velmi dobrá
- l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): velmi dobrá

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Diplomová práce se zabývá optimalizací a validací

LC-MS metody pro stanovení warfarinu ze séra. Výsledná metoda je poté aplikována na reálné patientské vzorky a porovnána s původní používanou metodou využívající UHPLC-HRMS. V teoretické části se práce zabývá HPLC instrumentací, úpravou biologického materiálu, validací analytických metod a farmakokinetikou warfarinu. Následují cíle práce, experimentální část věnovaná metodice chromatografického stanovení, úpravě biologických vzorků a přípravě validačních vzorků. Výsledky a diskuze jsou prezentovány v rámci jedné kapitoly. V rámci diplomové práce byly splněny předem vytyčené cíle. Hlavní přínos práce spočívá v dalším klinickém využití metody, které přispěje k zefektivnění práce na Úseku klinické a forenzní toxikologie Ústavu klinické biochemie a diagnostiky FNHK a tím k zabezpečení bezpečnější farmakoterapie warfarinem.

Dotazy a připomínky:

Teoretická část:

opakující se pasáže snižují přehlednost textu, občas příliš obecný popis problematiky práce se zabývá optimalizací LC-MS metody na základě UHPLC-HRMS metody, bylo by dobré v teoretické části nastítnit základní rozdíly mezi HPLC a UHPLC, MS a HRMS a kterým paramterům je důležité při převodu metody věnovat pozornost?

dlouhé (stránkové) pasáže citované pouze z jednoho zdroje (kapitoly 2.1.1., 2.2..)

v textu se vyskytují zkratky, které nejsou vysvětlené a nejsou uvedeny v seznamu zkratk (např. GC/FID, DAD)

obrázek 1 je vložen ve velmi nízké kvalitě, což snižuje jeho čitelnost a nejsou u něj vysvětleny/přeloženy popisky

str. 18: "Elučné gradienty si vyžadují speciálne chromatografické zariadenie" - co je tím myšleno?

str. 20: definice rozlišení při gradientové eluci (rovnice 6)

str. 28: rovnice 7 - v čem se od sebe liší parametry výtěžnost a účinnost celého procesu?

Praktická část:

- kapitola 4.2 Chromatografické podmínky a nastavení hmotnostního spektrometru - chybí informace o použité chromatografické koloně, teplotě na kterou byla termostatována, nastříkovaný objem vzorku, teplota v autosamleru (uvedena až v kapitole 4.3.4.5. stabilita) - kolona byla zmíněna v kapitole 4.3.3. UHPLC-HRMS metoda - jednalo se stejnou kolonu? Jaké jsou hlavní rozdíly při analýze pomocí HPLC a UHPLC?

- parametry iontové zdroje - sjednotit zda překládat/nepřekládat jednotlivé parametry (trubicová šošovka vs. prietok sheatgas)

- kapitola 5.2. Výběr vnitřního standardu - výběr probíhal na základě porovnaní kalibračních přímek pro warfarin a jednotlivé vnitřní stadardy - proč byl zvolen takový postup? Jaké nároky jsou kladené při výběru vnitřního standardu? Pro lepší přehlednost by bylo vhodné uvést vzorce pro jednotliví vnitřní standardy.

- Pro kvantifikaci warfarinu (a vniřního standardu) byl použit režim skenu produktových iontů, ze kterých byl poté extrahován příslušný iontový přechod, proč nebyl použit např. režim SRM (selected reaction monitoring)?

Validace vycházela ze směrnice EMA, proč se teoritecká část věnovala validaci dle FDA, jsou mezi nimi rozdíly?

Celkové hodnocení, práce je: velmi dobrá, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 27.5.2020

.....
podpis oponentky / oponenta