

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra Katedra analytické chemie

Studijní program: Zdravotnická bioanalytika

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2021

Autor/ka práce: **bc. Anna Hrušková**

Vedoucí práce: prof. PharmDr. Lucie Nováková, Ph.D.

Konzultant/ka:

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

Název práce: **Optimalizace metabolického postupu pro porovnání profilů nečistot tablet levothyroxinu s využitím UHPLC-HRMS**

Rozsah práce: 104 stran, 42 obrázků, 40 tabulek, 112 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | velmi dobrá |
| b) Náročnost použitých metod: | velmi dobrá |
| 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: | výborná |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | výborná |
| i) Splnění cílů práce: | velmi dobré |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| 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:

Předložená diplomová práce na téma "Optimalizace metabolického postupu pro porovnání profilů nečistot tablet levothyroxinu s využitím UHPLC-HRMS" se zabývá optimalizací postupu pro zpracování tablet obsahujících levothyroxin v přítomnosti různých pomocných látek za účelem stanovení předem definovaných nečistot, sestavením a následným hodnocením designu měření a statistickou analýzou získaných dat. Práce má standardní členění a po formální i obsahové stránce splňuje všechny náležitosti kladené na závěrečné práce vypracovávané na Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy.

V poměrně rozsáhlé teoretické části práce jsou popsány základní principy UHPLC separace a MS detekce, metody metabolické analýzy, způsoby hodnocení nečistot v léčivých látkách/přípravcích a na závěr jsou shrnuty poznatky z oblasti stanovení levothyroxinu a jeho nečistot. Jednotlivé kapitoly jsou po obsahové stránce v souladu s experimentální částí, poskytují čtenáři dostačený teoretický vhled pro pochopení řešené problematiky a zároveň poukazují na dobrou orientaci studentky v této oblasti. Pro vypracování teoretické části bylo využito adekvátní množství relevantních a aktuálních zdrojů, které jsou řádně citovány.

V experimentální části jsou stručně uvedeny pracovní postupy pro přípravu standardů a vzorků tablet, parametry UHPLC-HRMS analýzy a jednotlivé designy měření. S ohledem na požadované výstupy měření je použita metodika vhodně zvolena. Výsledky a diskuze jsou uvedeny ve společné kapitole. Pozitivně hodnotím grafické zpracování výsledků a statistických analýz, které značně usnadňují orientaci ve velkém množství naměřených dat. Na základě dosažených výsledků byla diskuze vedena v odpovídajícím rozsahu. Ačkoliv se v průběhu řešení diplomové práce nepodařilo naplnit všechny dílčí cíle, přínosem práce jsou cenné poznatky, které poslouží pro budoucí výzkum v oblasti hodnocení nečistot v levothyroxinových tabletech.

Předložená práce obsahuje minimum překlepů a gramatických/stylistických chyb, avšak zejména v teoretické části jsou některé formulace nepřesné a nejednoznačné. Při hodnocení podobnosti závěrečných prací programy Theses a Turnitin nebyly nalezeny významné shody s jinými dokumenty a v případě shody se převážně jednalo o ustálená slovní spojení a definice.

Dotazy a připomínky:

1) Na straně 24 je uvedena poněkud zavádějící definice nečistot v účinné látce: " Nečistotami jsou označovány jakékoliv součásti účinné látky, které nejsou definovány." Můžete tuto definici upřesnit?

2) V kapitolách 4.3.4. a 4.3.5. zabývajících se přípravou vzorků tablet, blanku, blankového extraktu a QC vzorků není ve všech případech uveden kompletní postup přípravy, kdy přídavek IS je zmíněn pouze u QC vzorků. Přídavek IS u vzorků a blankového extraktu je poprvé zmíněn až ve výsledcích a diskuzi (kapitola 5.3.1).

3) V kapitole 4.4. jsou analyzované tablety rozděleny do tří skupin na základě obsahu pomocné látky a roku, kdy došlo k modifikaci složení tablety. Ve skupině G3 jsou uvedeny látky s pomocnou látkou manitol formulované po roce 2019, ačkoliv v tabulce 10 je u některých šarží uvedena expirace před rokem 2019. Prosím dovysvětlit zařazení těchto šarží do G3 skupiny.

4) V tabletech obsahujících laktózu byly cíleně stanovovány nečistoty označené jako "adukt Levo-laktóza 1" a "adukt Levo-laktóza 2" o shodné m/z (tabulka 12), přičemž relativní obsah nečistoty "adukt Levo-laktóza 2" byl vyšší. Je možné určit, v čem se tyto dvě nečistoty od sebe liší?

Uvedené připomínky nesnižují kvalitu předložené diplomové práce, kterou k obhajobě doporučuji.

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

10. září 2021

podpis oponenta/ky