

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv
Studijní program: Zdravotnická bioanalýtika

Posudek vedoucího / školitele diplomové práce

Autor/ka práce: **Veronika Holmanová**

Vedoucí / školitel práce: Doc. PharmDr. Milan Nobilis, CSc.

Rok zadání: 2009

Konzultant: prof. Thomas Jira, Greifswald, Germany

Rok obhajoby: 2011

(CD-spektra, práce se spektropolarimetrem JASCO)

Název práce:

Studium chirálních aspektů biotransformace léčiv instrumentálními analytickými metodami.

Téma práce si autor/ka vybral/a z nabídky katedry.

Práce s literaturou autora/ky byla výborná.

Jazyková vybavenost autora/ky byla výborná.

Invence autora/ky byla výborná.

Iniciativa autora/ky byla výborná.

Autor/ka pracovala samostatně, zodpovědně.

Problémy, pokud se vyskytly, řešil/a samostatně.

Metodická zdatnost a zručnost autora/ky byla výborná.

Interpretace výsledků byla správná a zcela samostatná.

Hodnocení výsledků v kontextu jiných prací bylo zodpovědné.

Práce v kolektivu, kooperativnost autora/ky byla výborná.

Zpracování textu práce bylo správné a zcela samostatné a bylo pečlivé.

Grafická a jazyková úprava byla výborná.

Působení autora/ky na katedře bylo přínosné.

Slovní hodnocení, výrazné rysy autora/ky a práce:

Diplomová práce Veroniky Holmanové měla být původně rešeršního charakteru. Autorka přijala zadání s velkým zájmem o problematiku, významnou výhodou při studiu publikací souvisejících s daným tématem byla její velmi dobrá znalost angličtiny. Koncem roku 2010 a v prvním kvartálu 2011 se uvolnila strojová kapacita na jedné z HPLC sestav na Ústavu experimentální biofarmacie a slečna Holmanová si mohla vyzkoušet problematiku chirálních separací v praxi. Soustředila se na vývoj a validaci chirální HPLC metody pro studium biotransformace nekyselého nesteroidního protizánětlivého proléčiva nabumetonu, které se v organismu transformuje na vlastní NSAID, 6-methoxy-2-naftylactovou kyselinu. Na chirální koloně Chiralcel OD-R (Daicel, Japonsko) se podařilo v obráceném módu vyzkoušet řadu mobilních fází, optimální se nakonec ukázaly cca 60-minutové isokratické separace nabumetonu a jeho sedmi metabolitů a vnitřního standardu v mobilní fázi methanol-1M vodný chloristan sodný s pH=3 a s PDA detekcí. Identifikace (-)- a (+)-enantiomerů redukovaného nabumetonu a O-desmetylovaného redukovaného nabumetonu byla provedena z CD-spekter v Greifswaldu

v Německu. Jako vnitřní standard byl použit methylester S-(-)-naproxenu. Vyvinutá metoda byla zvalidována a využita při studiu stereospecificity cytosolových karbonylreduktáz a aktivity mikrosomálních oxidáz účastnících se biotransformace nabumetonu. Experimenty in vitro s cytosolovou a mikrosomální frakcí jaterní tkáně potkana a člověka byly provedeny na katedře biochemických věd. Také zde prokázala Veronika Holmanová mimořádnou experimentální erudici při provádění biotransformačních experimentů in vitro a při extrakci inkubovaných vzorků pro následnou HPLC analýzu. Kromě prokázání enantioselektivity karbonylreduktáz se podařilo nalézt během drug-metabolism-trackingu dosud nepopsaný biotransformační intermediát, který je zřejmě meziproduktem transformace nabumetonu na aktivní metabolit, 6-methoxy-2-naftyloctovou kyselinu (6-MNA). Po provedené LC-MS tohoto nalezeného meziprodktu se objasňuje chemismus ztráty dvou uhlíků při transformaci nabumetonu na 6-MNA.

Veronika Holmanová se s dílčími výsledky své diplomové práce zúčastnila studentské vědecké konference 2011, její experimentální výsledky budou presetovány na HPLC2011 (36th International Symposium on High-Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques; Budapest, Hungary, 19th-23rd June 2011). Experimentální erudice i teoretické znalosti Veroniky Holmanové v problematice využití chirálních analýz ke studiu biotransformace léčiv mne opravňují doporučit její diplomovou práci k obhajobě a klasifikovat známkou výborně.

Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 28.4. 2011

.....
podpis