

Oponentský posudek
na diplomovou práci Bc. Anety Čákové
**POTENCIOMETRICKÉ A SPEKTROMETRICKÉ STANOVENÍ POSTUPNÝCH
DISOCIAČNÍCH KONSTANT ANTIDEPRESIVA VORTIOXETINU A LÉČIVA
LESINURADU**

Předložená diplomová práce Bc. Anety Čákové z Katedry analytické chemie, fakulty chemicko-technologické Univerzity Pardubice shrnuje výsledky její práce, jejímž předmětem je stanovení protonačních rovnováh dvou léčivých látek, vortioxetin a lesinurad, s použitím metod spektrofotometrické a potenciometrické pH titrace.

I. Aktuálnost zvoleného tématu

Vybrané téma je aktuální přinejmenším ze dvou pohledů: 1) Vortioxetine i Lesinurad jsou nová léčiva a jejich důkladná fyzikálně chemická charakterizace (v tomto případě tedy konkrétně hodnoty disociačních konstant) je důležitá pro porozumění jejich farmakokinetických vlastností a také při vývoji analytických metod jako například stanovení obsahu pomocí metody kapalinové chromatografie; 2) stanovení disociačních konstant u špatně rozpustných léčiv je v současné době výzva pro mnoho laboratoří ve farmacii a tudíž ověřování a rozvoj metodologie společně se statistickým vyhodnocením dat je velice přínosné

II. Vytýčení cílů diplomové práce

Cíle jsou vytýčeny jako součást zadání a lze konstatovat, že byly splněny.

III. Konkrétní dosažené výsledky a nové poznatky

Autorka stanovila disociační konstanty léčiva metodou titrace s potenciometrickou a fotometrickou detekcí. Výsledky získala regresí různými metodami regresní analýzy za použití programů SQUAD 84 a REACTLAB.

Celkem byly vyčísleny 2 disociační konstanty Vortioxetinu při teplotách 25 a 37 °C a jejich závislost na iontové síle použitého roztoku. Podobně pro druhé studované léčivo Lesinurad byly stanoveny 3 disociační konstanty při teplotách 25 a 37 °C a jejich závislost na iontové síle použitého roztoku. Výsledky byly extrapolovány na nulovou iontovou sílu vodného roztoku. Výsledky jsou srozumitelně a jasně prezentovány a diskutovány.

V diskuzi výsledků bych uvítal vysvětlení, proč program REACTLAB nabízí spolehlivější odhad parametrů v porovnání se starším SQUAD84, jak je zmíněno u studovaného Lesinuradu. Čím je to způsobeno? Dále by se mi přišlo vhodné se detailněji zabývat rozpustností zkoumaných látek. Tím by bylo možné definovat, zda jsou titrace prováděny ve velmi zředěném roztoku (což by bylo ideální) nebo v téměř nasyceném (či dokonce přesyceném) roztoku. Pokud jsou roztoky při titraci příliš nasycené, mohlo by docházet ke vzniku neutrálních či nabitých agregátů, což by mohlo posouvat naměřenou hodnotu disociační konstanty.

V textu diplomové práce jsem našel pouze několik drobností, které zde uvádím, ale neubírají

práci kvalitě. Jednotky molární koncentrace jsou uváděny jednou jako M, pak jako mol/l anebo $\text{mol}\cdot\text{dm}^{-3}$, bylo by vhodné tyto používat konzistentně. Grafická příloha obr. 2 není téměř zmíněna v souvisejícím textu. Autorka se na ně v popisu neodkazuje a interpretace obrázku je tak ponechána na fantazii čtenáře. Na straně 29 je místo slova „léčivé látky“, či „účinné látky“ uveden termín drogy, což je poněkud matoucí.

Na straně 39 je v popisu „Léčivo lesinurad“ uvedeno že „hydrochlorid intepirdinu byl...“, zřejmě omyl, který též může být zavádějící.

Dále je pak nejasné jaká forma látky Vortioxetin byla použita v experimentální práci. Na straně 39 je pouze napsáno, že léčivo Vortioxetine bylo poskytnuto Zentivou, ale není zde zmíněna jeho forma. S dalšího textu vyplývá, že to byl hydrobromid, nicméně v tomto místě by to mohlo působit i tak, že byla poskytnuta volná báze.

IV. Význam pro rozvoj vědy a oboru

Znalost disociačních konstant léčiva je důležitá jak v chemickém vývoji, tak při analytickém stanovení sloučeniny a hlavně při odhadu farmakokinetických parametrů. Tímto je dán i význam předložené diplomové práce. Autorka porovnává naměřené hodnoty s predikovanými na základě struktury, což je rovněž užitečné.

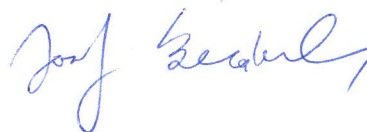
V. Závěr oponentského posudku

Autorka předložila logicky členěnou práci. Výsledky jsou vhodně uvedeny a okomentovány. Nemám závažných připomínek k analytické části ani k postupu zpracování dat. Je zřejmá vysoká úroveň diplomové práce. Autorka svou práci dokázala, že studované problematice rozumí.

Předložená práce dokládá hluboké znalosti diplomantky a práce poskytuje cenné výsledky.

Proto doporučuji práci Anety Čápkové k obhajobě a hodnotím ji známkou výborně.

V Praze 25. května 2018



Ing. Josef Beránek, Ph.D.
Zentiva, k. s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10