

Oponentský posudek na diplomovou práci

SPEKTROFOTOMETRICKÉ STANOVENÍ TERMODYNAMICKÝCH DISOCIAČNÍCH KONSTANT VYBRANÝCH LÉČIV

Předložená diplomová práce Bc. Martina Kaštánka z Katedry analytické chemie, fakulty chemické technologie Univerzity Pardubice shrnuje výsledky jeho práce, jejímž předmětem je stanovení termodynamických disociačních konstant butorphanol tartrátu, zolpidemu tartrátu a capecitabinu technikou spektrofotometrické titrace s využitím analýzy absorbanční matice metodami faktorové analýzy a regresní analýzy. Smíšené disociační konstanty byly stanoveny analýzou absorbanční responzní plochy programy SQUAD(84) a SPECFIT32. Dále byla ze závislosti smíšených disociačních konstant na odmocnině z iontové síly analýzou Debye-Hückelovy rovnice odhadnuta termodynamická disociační konstanta. Spolehlivost modelu byla testována analýzou reziduí.

Potenciometrickou titrací byla dále stanovena termodynamická disociační konstanta pravastatinu sodného. Regresní analýzou naměřených dat s využitím programů ESAB a HYPERQUAD byly stanoveny smíšené disociační konstanty a na jejich základě pak i disociační konstanty termodynamické obdobně, jako v případě substancí uvedených výše.

I. Aktuálnost zvoleného tématu

Téma práce bylo vhodně vybráno se zřetelem na aplikaci pokročilých počítačově orientovaných metod ve farmakologii nově vyvíjených léčiv. Diplomová práce přinesla zcela nové informace v oboru farmakologie, které mají nesporný praktický dopad. Práce je výtečně napsána, je přehledně strukturována a je srozumitelná i pro čtenáře, který se přímo nezabývá popisovanou tematikou. Diskuze k tématu je adekvátní stejně jako vyvozené závěry.

II. Vytýčení cílů diplomové práce

Za cíle diplomové práce si autor vytýčil:

1. Zhodnocení významu pK_a zadaných léčiv zadaných na základě spolupráce s firmou firmy Zentiva k.s. a doplnění rešerše o vlastnostech těchto léčiv
2. Stanovení smíšených disociačních konstant vybraných léčiv při různých iontových silách a teplotách 25 a 37°C analýzou spekter programy SPECFIT a SQUAD a porovnání výsledků těchto programů
3. Odhad termodynamických disociačních konstant ze smíšených disociačních konstant při různých iontových silách při teplotách 25 a 37 °C.
4. Pro dobře rozpustné léčivo využít pro stanovení pK_a potenciometrickou titrací, diskutovat spolehlivost odhadů a po té srovnat odhady termodynamické disociační konstanty a dalších parametrů modelu s hodnotami uvedenými v literatuře

III. Konkrétní dosažené výsledky a nové poznatky

Na vlastní výsledky získané spektrofotometrickou titrací v UV oblasti autor aplikoval pokročilé metodiky vícerozměrné analýzy dat a získal unikátní výsledky, které mají praktické dopady ve farmakologii a medicíně a to na úrovni vhodné pro další publikaci v renomovaných mezinárodních časopisech. Získané výsledky přinášejí zásadní informace pro farmakologické využití studovaných léčiv, které umožňují zefektivnění jejich aplikace, přičemž náklady na získání těchto informací jsou minimální.

Po formální stránce mám pouze několik připomínek. Jde vesměs o drobné nepřesnosti.

Nebylo by vhodnější místo výrazu „tartrát“ používat v češtině výraz „tartarát“?

Str. 13, 1. odst.: místo výrazu „Literární řešerše byla uskutečněna z několika literárních zdrojů“ by bylo vhodnější použít např. výraz „Pro literární řešerši bylo využito několik zdrojů“, dále místo „analytické, fyzikální, organické chemie“ lépe „analytické, fyzikální, a organické chemie“

Str. 65, začátek místo výrazu „V této diplomové práci bylo dosaženo následujících závěrů:“ lépe „Řešení této diplomové práce vede k následujícím závěrům:“

Praktické využití výsledků diplomové práce je zcela zřejmé, nicméně právě z tohoto důvodu v závěru trochu postrádám pokus o interpretaci dat z hlediska farmakologa či lékaře a to i přesto, že autor práce je analytický chemik.

V. Význam pro rozvoj vědy a oboru

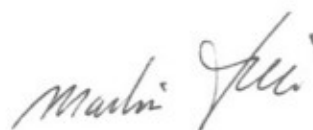
Autor řešil zadání, s využitím moderních analytických a chemometrických přístupů a výsledky jeho práce významně přispívají k rozšíření znalostí v oborech analytické chemie, chemometrie a farmakologie. K vyvinutým metodikám nemám připomínky, naopak vysoce hodnotím přesvědčivý způsob validace i dokumentace výsledků, svědčící o tradičně solidní úrovni školícího pracoviště. Dizertace je celkově na vynikající úrovni, a dosažené výsledky jsou přesvědčivé.

VI. Závěr oponentského posudku

Výsledky a diskuze jsou logicky členěny na prakticky přímo využitelnou metodiku a vlastní dosažené výsledky. U žádného z analytických postupů jsem neshledal metodické nedostatky a podle mého názoru jde ve všech případech o výsledky experimentálně i matematicky kvalitně doložené. Úroveň analytických i chemometrických postupů plně odpovídá současné úrovni poznatků. V obou případech je nutno ocenit cílevědomou, trpělivou a precizní práci autora. Analýza dat vyžaduje bezvadnou znalost náročných matematicko-statistických postupů. Autor rovněž prokázal schopnost rychlé orientace v databázových systémech při získávání potřebných údajů a softwarových aplikací. Po přečtení práce jsem došel k závěru, že se autor nejprve odpovědně vybavil potřebnými teoretickými znalostmi a po té předvedl obrovský objem kvalitní experimentální práce, přičemž vhodně zvolil, ověřil a aplikoval náročné analytické a chemometrické metodiky a v závěru došel k prakticky využitelným výsledkům. Závěry diplomové práce jsou, podle mého názoru, přesvědčivé a adekvátní získaným informacím.

Konstatuji tedy, že oponovaná diplomová práce dokumentuje dostatečnou kvalifikaci diplomanta a proto doporučuji, aby na tomto základě byla práce **Bc. Martina Kaštánka** **připuštěna k obhajobě**.

Předloženou práci hodnotím známkou **Výborně**.



V Praze 26.5. 2010

Ing. Martin Hill, DrSc.
Oddělení steroidních hormonů
Endokrinologický ústav, Praha
Národní třída 8
116 94 Praha