

Oponentský posudek
na diplomovou práci Bc. Ireny Niesnerové

SPEKTROFOTOMETRICKÉ A POTENCIOMETRICKÉ STANOVENÍ DISOCIAČNÍCH KONSTANT VYBRANÝCH LÉČIV

Předložená diplomová práce Bc. Ireny Niesnerové z fakulty chemicko-technologické Univerzity Pardubice, shrnuje výsledky její činnosti, jejímž předmětem je stanovení disociačních konstant tří vybraných léčiv spektrofotometrickou (varденаfil) a potenciometrickou (vildagliptin a sitagliptin fosfát) titrací. Ze stanovených hodnot počítá termodynamické disociační a protonační konstanty. Při výpočtech termodynamických konstant používá několika různých softwarů.

I. Aktuálnost zvoleného tématu

Diabetes mellitus 2. typu bývá často řazen mezi tzv. civilizační choroby. Jeho léčba je obtížná a vyžaduje spolupráci pacienta v oblasti aplikace léčiv a úprav jídelníčku. Léčiva podávaná perorálně zlepšují kvalitu života pacienta. Úprava farmakokinetiky těchto léčiv je velice důležitou částí farmaceutického vývoje, neboť umožňuje nahradit více dávek denně jedinou, nebo naopak urychlit nástup léčivého účinku. Erektální dysfunkce je chorobou, která značně snižuje kvalitu života některých osob. Stejně jako v případě výše zmíněných léčiv diabetu je studium farmakokinetiky léků erektilní dysfunkce v popředí zájmu farmaceutických firem. Proto je nutné znát fyzikální a chemické vlastnosti farmaceutických substancí, aby volbou vhodného ligandu soli, nosiče či jiných úprav bylo možno prodloužit a/nebo urychlit nástup účinku. Disociační a protonační konstanty jsou parametry, které je nutné znát pro testování tvorby nových forem aktivních substancí. Práce je tedy velmi aktuální.

II. Vytýčení cílů diplomové práce

Za cíle diplomové práce si autorka vytyčila stanovení termodynamických disociačních a protonačních konstant léčiv vardenafil, vildagliptin a sitagliptin fosfát při různých teplotách a iontových silách roztoku. Tyto cíle byly splněny.

III. Konkrétní dosažené výsledky a nové poznatky

Autorka stanovila termodynamické disociační konstanty vardenafilu spektrofotometrickou titrací regresní analýzou při různých teplotách a iontových silách roztoku. Dále stanovila protonační konstanty pro aktivní substance sitagliptin fosfát a vildagliptin.

IV. Zhodnocení úrovně zpracování práce

Práce má logické členění. Úvod shrnuje současný stav poznání v oblasti stanovení disociačních a protonačních konstant a zároveň poskytuje obecný přehled o použitých technikách, výpočtech i samotných studovaných farmaceutických substancích. Experimentální část popisuje přístrojové vybavení, chemikálie a uspořádání experimentu. Výsledky autorka vhodně komentuje.

K práci mám následující dotazy a připomínky:

Str. 16, obr. 2. Struktura vildagliptinu není správně – tato aktivní substance neobsahuje primární aminoskupinu. Prosím, uveďte, zda tento omyl je dán pouze chybou při malování struktury, nebo byl model počítán se strukturou bohatší o jednu NH vazbu. Pokud byl model vypočten pro uvedenou strukturu, diskutujte, jak tato skutečnost ovlivnila Vaše výsledky.

Str. 22. Autorka uvádí měření pH skleněnou elektrodou (argentchloridovou). Dokázala by uvést další typy elektrod, které by k měření pH bylo možno použít?

Str. 30, obr. 4.1 + popis. Pravděpodobně nebylo přiváděno čisté stříbro, ale argon (Ar).

Str. 30. Je uvedeno „Tungsten halogenová lampa“. Je myšlena společnost, nebo wolfram?

Str. 32. Vysvětlete, prosím, rozdíl mezi reprodukovatelností a opakovatelností.

V. Význam pro rozvoj vědy a oboru

Jak jsem zmínil již v odstavci II, jsou protonační a disociační konstanty nesmírně cenné pro vývoj nových forem účinných substancí. Význam práce pro farmaceutický průmysl je tedy obrovský a nesporný.

VI. Závěr oponentského posudku


Po prostudování práce jsem došel k závěru, že autorka plně porozuměla studovanému tématu po stránce experimentální i výpočetní a své výsledky vhodně prezentuje ve své diplomové práci.

Doporučuji proto, aby na tomto základě práce

Bc. Ireny Niesnerové byla připuštěna k obhajobě.

Předloženou práci hodnotím známkou **Výborně**.

Praha, 7. května 2012



Ing. Tomáš Pekárek, Ph.D.
Oddělení vývoje
Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Praha 10
Tomas.Pekarek@zentiva.cz