

Oponentský posudek
na diplomovou práci Bc. Daniely Cyrmonové
STANOVENÍ DISOCIAČNÍCH KONSTANT LÉČIVA BEDAQUILINU

Předložená diplomová práce Bc. Daniely Cyrmonové z Katedry biologických a biochemických věd, fakulty chemicko-technologické Univerzity Pardubice shrnuje výsledky její práce, jejímž předmětem je stanovení disociačních konstant léčivé látky bedaquilin s použitím metod spektrofotometrické a potenciometrické pH titrace a určení spolehlivosti regresních termodynamických odhadů.

I. Aktuálnost zvoleného tématu

Přesné 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. Znalost disociačních konstant je důležitá pro posouzení farmakokinetických vlastností a odhad, jakým mechanismem se bude látka vstřebávat. To v jakém pH je látka protonovaná či neutrální je rovněž velice podstatné pro vývoj analytických metod, nebo případně pro porozumění degradačních mechanismů.

V této práci byla, jako modelová látka, zvolena účinná substance Bedaquiline a byly otestovány různé způsoby stanovení disociačních konstant.

II. Vytýčení cílů diplomové práce

Cíle jsou vytýčeny v zadání diplomové práce a byly splněny.

III. Konkrétní dosažené výsledky a nové poznatky

Autorka stanovila disociační konstanty léčiva Bedaquilin metodou titrace s potenciometrickou a fotometrickou detekcí. Pomocí nelineární regresní analýzy byl nejprve určen počet světlo-absorbujících částic a také nejlépe vyhovující protonační model. Poté byla naměřena data pomocí UV a potenciometrické titrace a získaná data byla podrobena detailní analýze. Disociační konstanty byly vyhodnoceny pomocí dvou programů REACTLAB a ESAB.

V práci je diskutováno a vysvětleno, proč se hodnoty vypočtené programy MARVIN, PALLAS a ACD/Percepta liší od experimentálních hodnot. Vysvětlení se zdá logické. Z hlediska rozvoje metodologie by bylo užitečné zjistit, zda již byl v odborné literatuře tento jev popsán a zda je případně platný obecně pro podobné struktury s heterocyklickým jádrem. V popis Disociační konstanty byly naměřeny při pěti různých teplotách. Posléze byly vypočteny hodnoty molární entalpie, entropie a Gibbsovy volné energie. Výsledky jsou dostatečně popsány a diskutovány a rovněž byly vyvozeny závěry s ohledem na reverzibilitu disociace. V textu práce jsem nenašel vysvětlení proč se významně liší entalpie pro pKa1 a pKa2 vypočtené ze spektrálních a potenciometrických dat?

IV. Závěr oponentského posudku

Autorka předložila logicky členěnou práci. Výsledky jsou vhodně uvedeny a okomentovány. Oceňuji, že práce byla napsána úsporným stylem a přesto jsou zde všechny výsledky srozumitelně popsány a vysvětleny. U grafů seskupených do jednoho obrázku bych ocenil jejich označení písmeny „a, b, c“ kvůli jednodušší orientaci. V textu diplomové práce se objeví i odkaz na obrázek 4a, ale takto označený graf nelze nalézt. Úvod diplomové práce působí poněkud nesourodě. Kromě popisu farmakologických a farmakokinetických parametrů studovaného léčiva bych uvítal spíše detailnější rozbor použitých analytických a výpočtových metod. Např. by se hodilo uvést v čem se liší prediktivní programy, proč byly použity regresní programy ESAB či REACTLAB a co se od tohoto srovnání očekává.

Přes tyto drobné připomínky si myslím, že úroveň diplomové práce je vysoká. Autorka svou práci dokázala, že studované problematice rozumí a dokáže pracovat s vědeckými daty a literaturou.

Proto doporučuji práci Daniely Cyrmonové k obhajobě a hodnotím ji známkou velmi dobře.

V Praze 9. července 2020

Ing. Josef Beránek, Ph.D.

Zentiva, k. s.

U Kabelovny 130

102 37 Praha 10