Univerzita Pardubice, KAlch

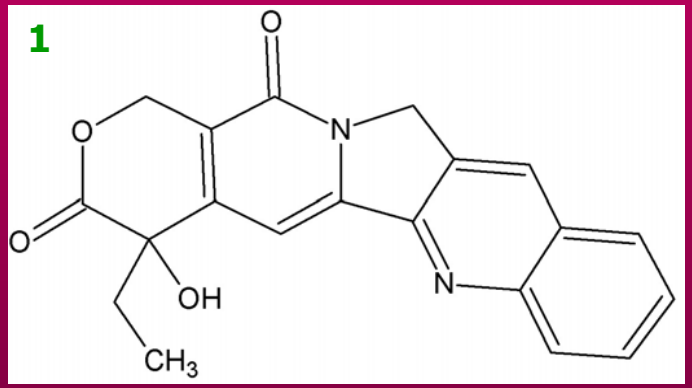
Spektrofotometrické stanovení disociačních konstant vybraných léčiv

Autoři: Ing. Sylva Bordovská
Prof. RnDr. Milan Meloun DrSc.

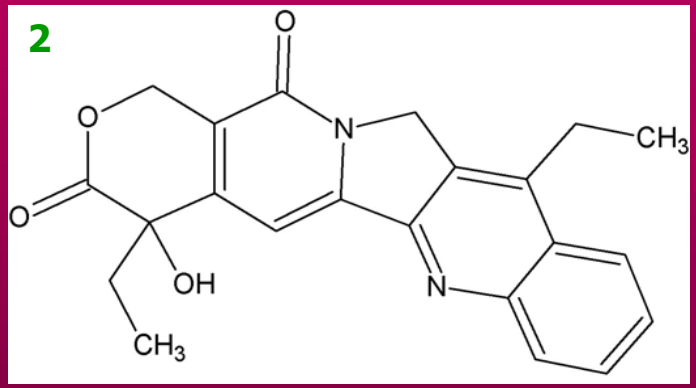
1	Camptothecine
2	7-Ethylcamptothecine
3	7-Ethyl-10-hydroxycamptothecine
4	10-Hydroxycamptothecin

CYTOSTATIKA- látky zpomalující či zastavující růst buněk nebo dokonce způsobující jejich destrukci používají se k léčbě nádorových onemocnění

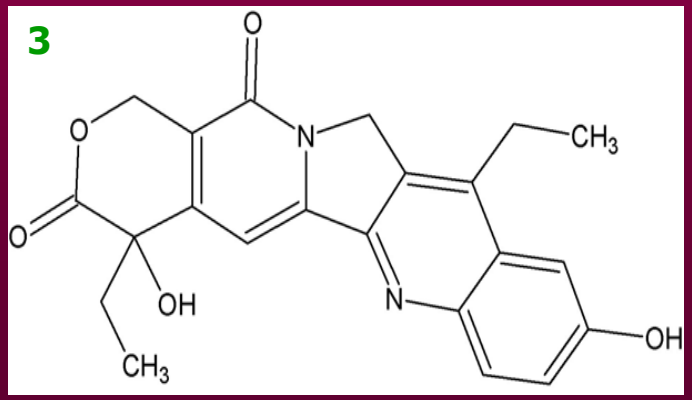
1



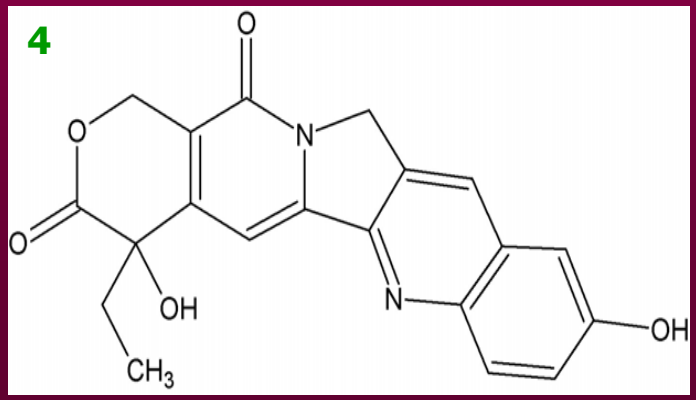
2



3



4

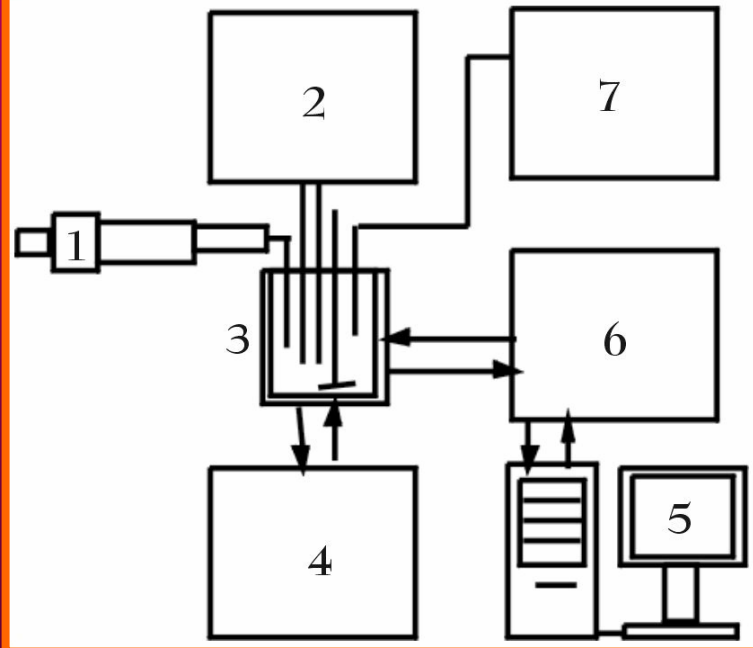


Technické zabezpečení experimentu

Přístroje
- UV/VIS spektrofotometr GBC Cintra 40
- pH metr Radelkis OP-271
- Termostat
- Mikrobyrety

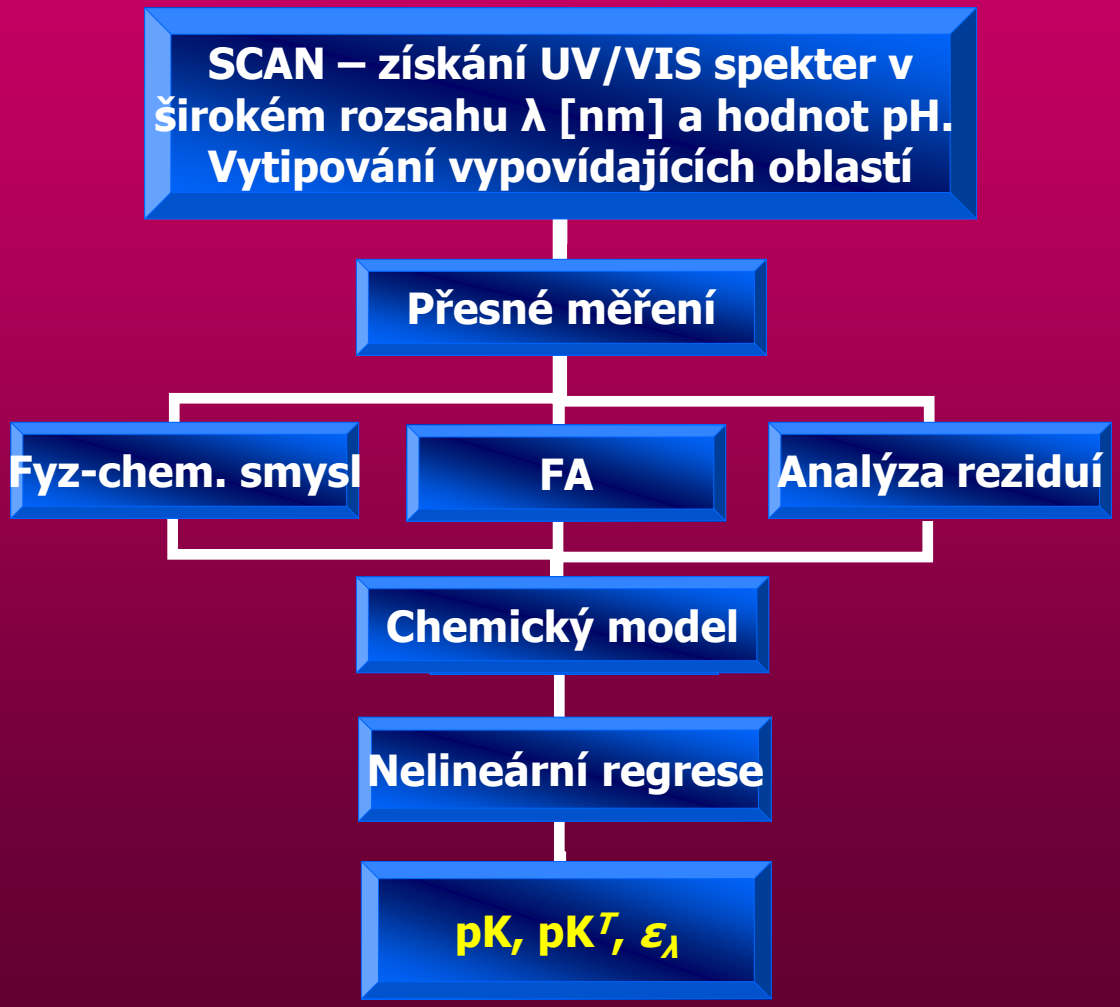
Chemikálie
- 1M HCl
- 1M KOH
- Standartní pH pufry
- Pufry

Programy
- SQUAD(84)
- SPECFIT/32
- ADSTAT 1.25
- S-Plus
- MS EXCEL 2002
- Microcal Origin
- SigmaPlot 8.0



1. Mikrobyreta
2. pH-metr
3. Reaktor
4. Termostat
5. PC
6. GBC Cintra 40
7. Inertní plyn

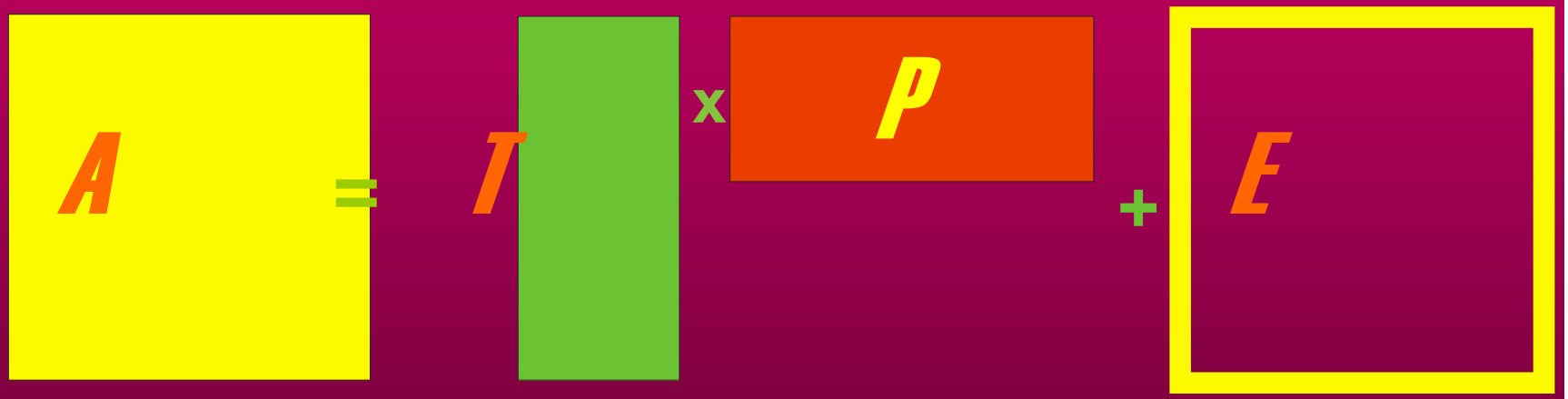
Strategie experimentu



Faktorová analýza - FA

Rozklad zdrojové matice

Matice A o rozměrech $n \times m$, kde $A = TP^T + E$, kde T má rozměr $n \times k$ a P rozměr $k \times m$.



Výpočet matic T a P se provádí z kovarianční matice Z, kde $Z = A^T A$.

Matice latentních proměnných lze vypočítat ze vztahu: $T^T = (P^T P)^{-1} P^T A^T$

Krátký cyklus

Rekonstrukce datové matice použitím prvních k nejvýznamějších latentních proměnných.

$A^{pred} = T P^T$

Metody faktorové analýzy určující počet latentních proměnných

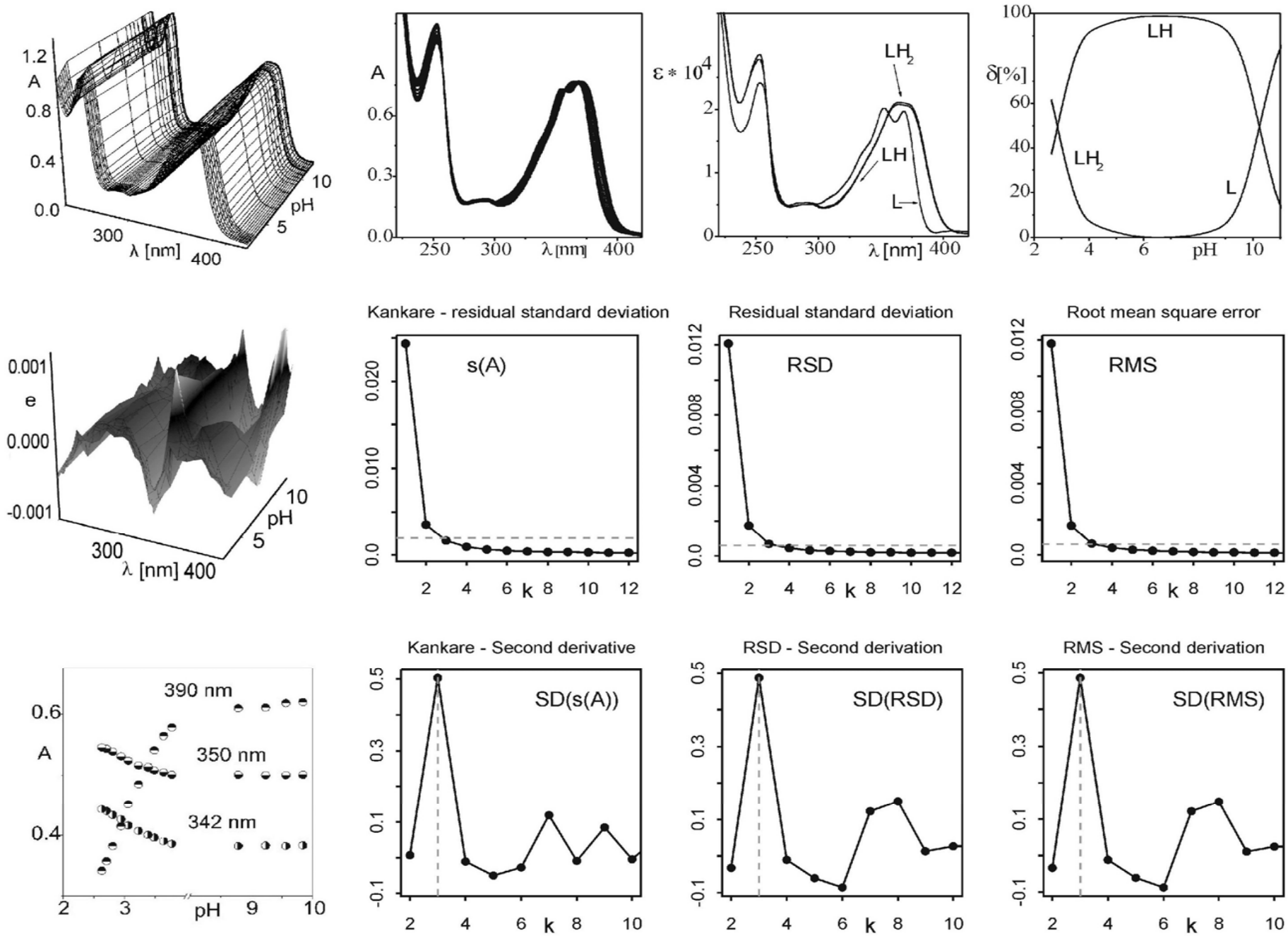
Precizní metody		Aproximativní metody	
Kankareho metoda	*Metoda* X^2- kriteria	Metoda Exnerovy funkce	Reziduální variace
Metoda reálné chyby	Metoda smod. vlastních čísel	Metoda log. vlastních čísel	Malinowského F-test
Metoda extrahované chyby		Metoda zabudované chyby	Bartlettův test izotropie
Metoda průměrné chyby		Faktorová indikátorová funkce	RESO

Spolehlivé metody: zeleně označené Selhávající metody: červeně označené

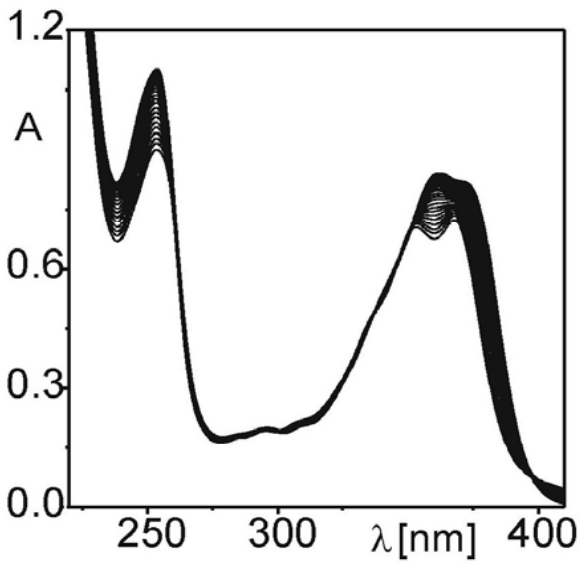
Kritéria pro určení počtu latentních proměnných:

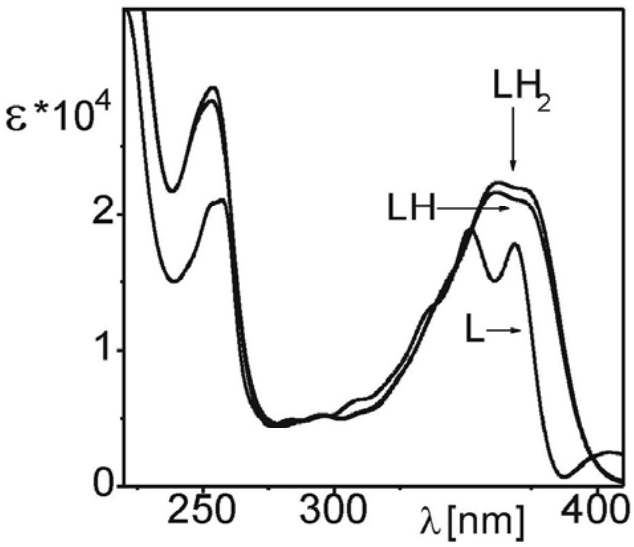
1) Bod zlomu křivky
2) Precizní metody – reziduálová směrodatná odchylka
3) Aproximativní metody – testační kritéria
4) Druhá derivace, třetí derivace, poměr derivací

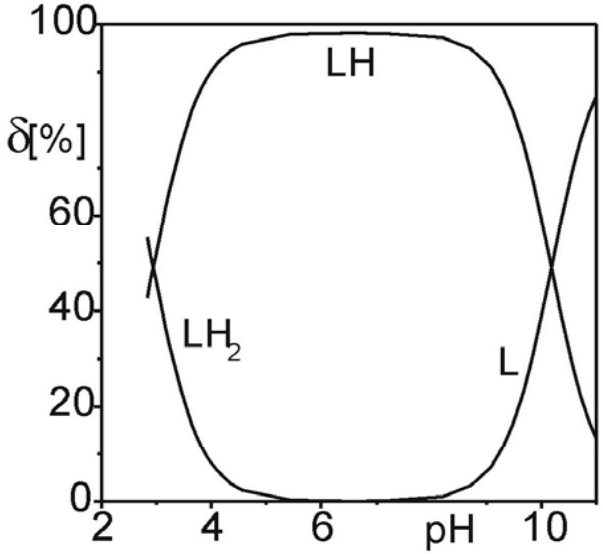
Camptothecin, *k* = 3

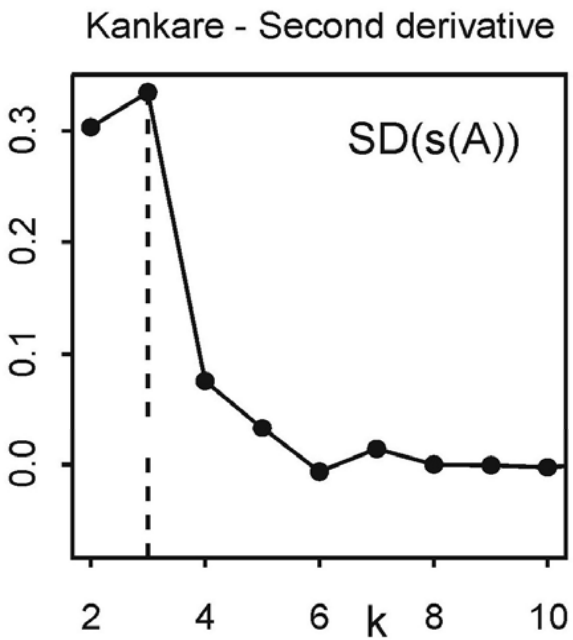


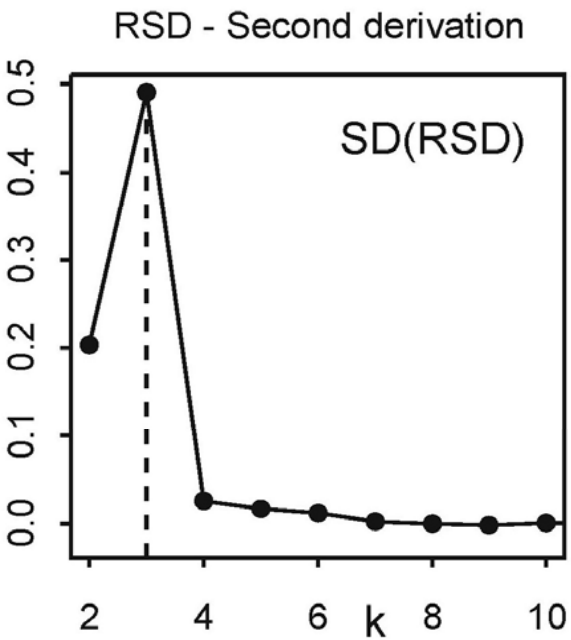
7-ethylcamptothecin, *k* = 3

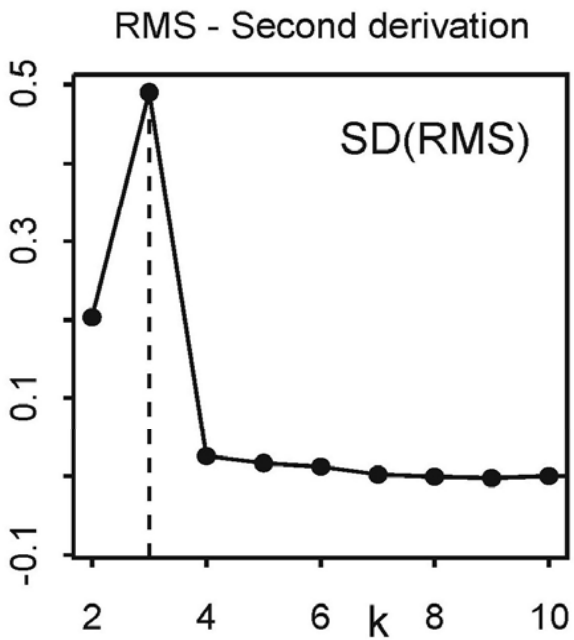




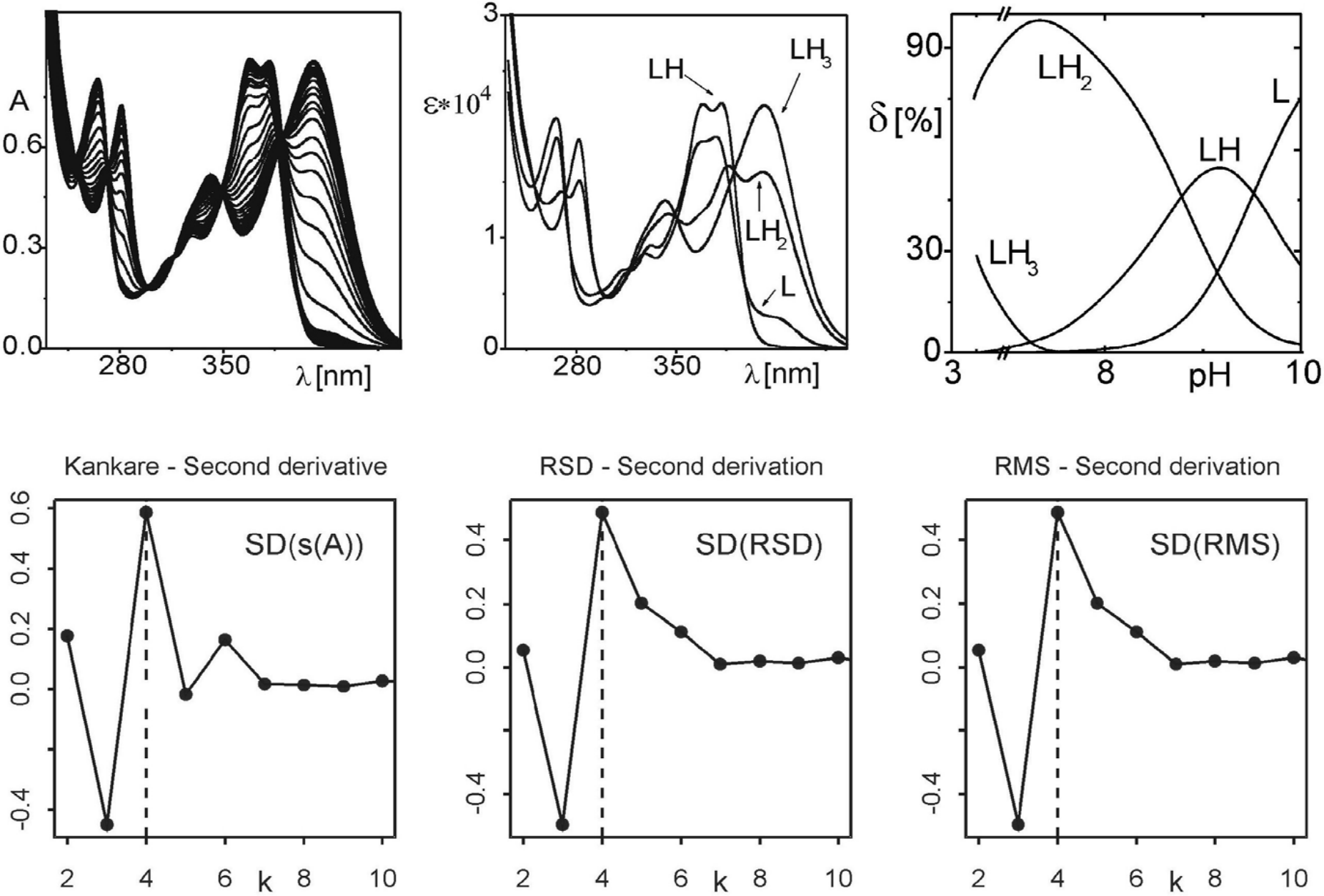




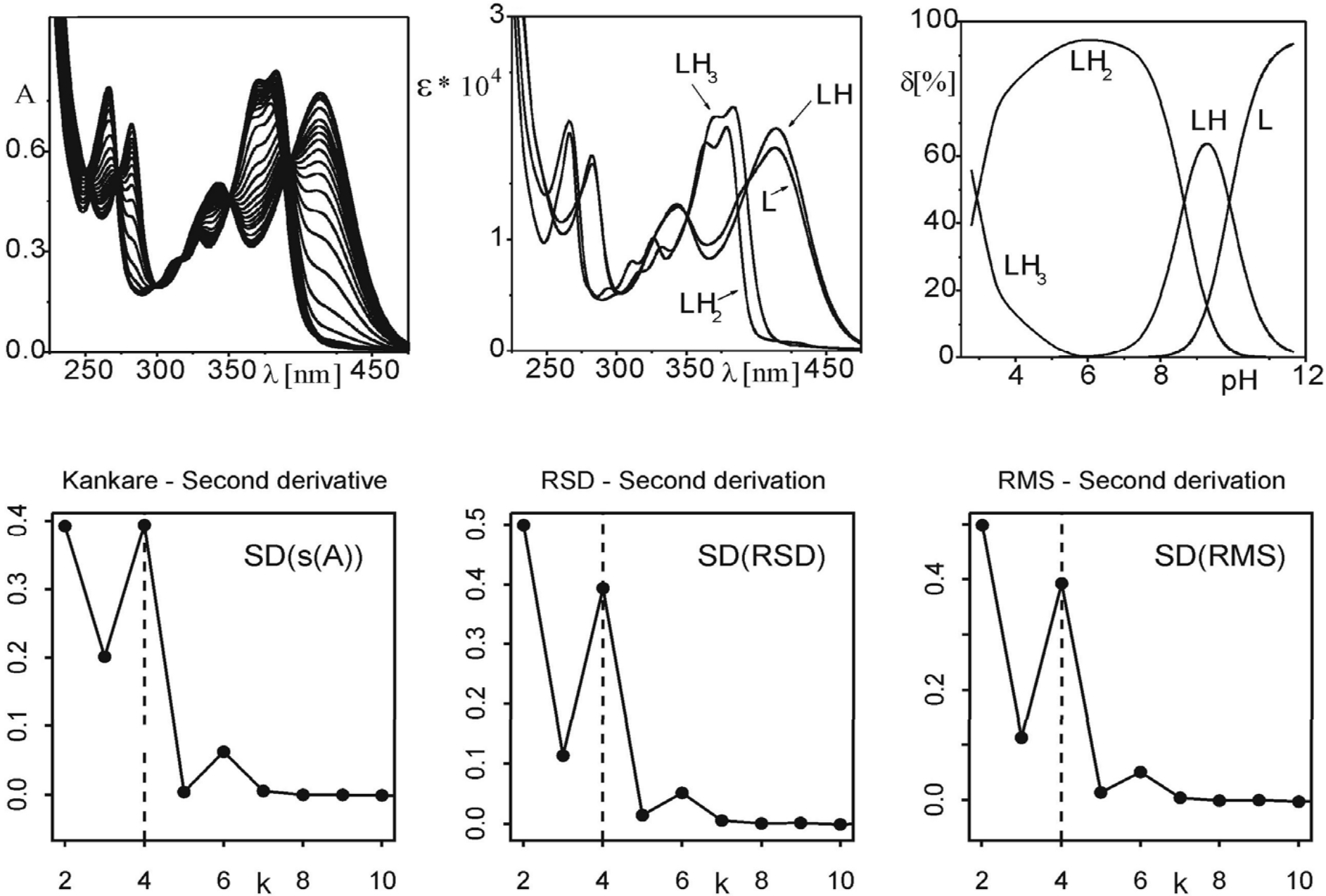




7-ethyl-10-hydroxycamptothecin, *k* = 4



10-hydroxycamptothecin, *k* = 4



Hledání chemického modelu

Hledání protonačních rovnováh				
q , *r*	log β_{qr}	log β_{qr}	log β_{qr}	log β_{qr}
1 1	9.12(1)	9.52(2)		
1 2	12.07(13)	18.30(4)		
1 3		21.35(6)		
2 2			23.10(1)	
2 4			40.06(3)	
2 6			47.30(8)	
$s_k(A)$ [mAU] , *k*	0.56, 4	0.56, 4	0.56, 4	
s(A) [mAU]	1.86	0.81	2.78	
R-faktor [%]	0.35	0.15	0.50	
Model je	zamítnut	přijat	zamítnut	zamítnut

(v závorce směrodatná odchylka posledních platných číslic)

Přehled pK léčiv: (v závorce směrodatná odchylka posledních platných číslic) .

		25°C	37°C	Predikce programem MARVIN	Predikce programem PALLAS
Camptothecin	$pK^T_{a,1}$	3.06(3)	3.15(3)	3.07	4.17
	$pK^T_{a,2}$	10.21(4)	10.25(17)	8.63	10.64
7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin	$pK^T_{a,1}$	3.12(3)	2.71(4)	3.92	5.66
	$pK^T_{a,2}$	8.89(3)	8.71(5)	8.24	9.06
	$pK^T_{a,3}$	9.76(4)	9.83(4)	9.12	10.65
10-Hydroxycamptothecin	$pK^T_{a,1}$	3.05(10)	2.63(12)	3.17	4.56
	$pK^T_{a,2}$	8.95(2)	8.90(2)	8.41	8.88
	$pK^T_{a,3}$	9.87(9)	9.99(4)	9.14	10.64
7-Ethylcamptothecin	$pK^T_{a,1}$	2.99(2)	3.24(93)	3.86	5.27
	$pK^T_{a,2}$	9.91(5)	10.73(5)	8.44	10.65

Děkuji za pozornost