Univerzita Pardubice, KAlch

Protonační rovnováhy léčiv faktorovou analýzou a nelineární regresí absorbanční responzní plochy

Autoři: Ing. Sylva Bordovská

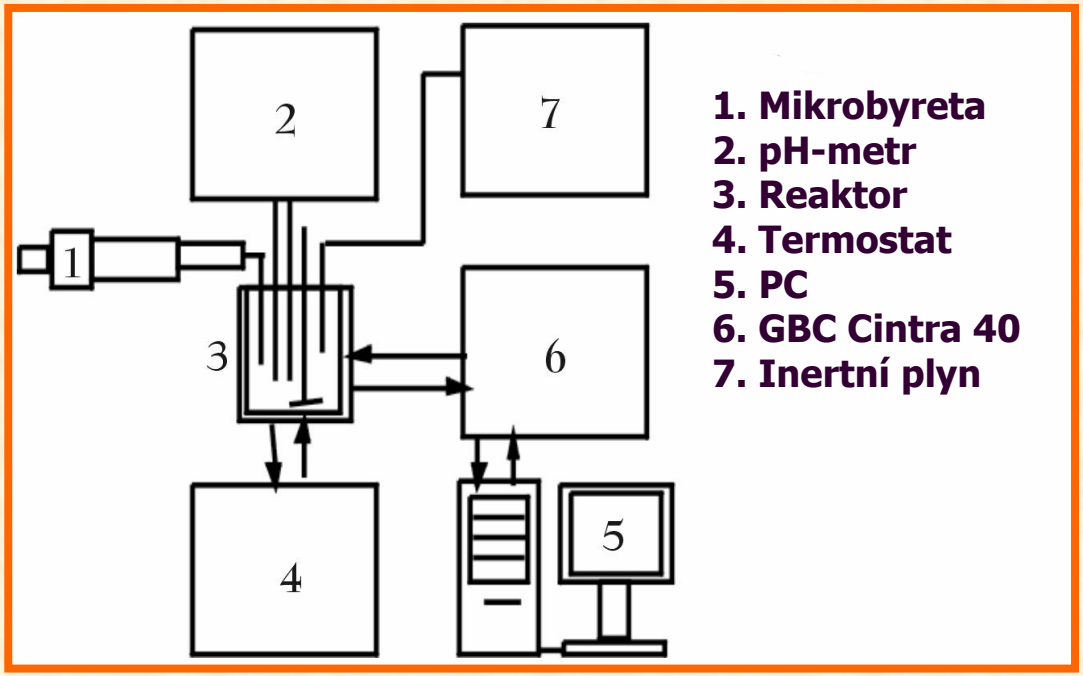
Prof. RNDr. Milan Meloun DrSc.

Technické zabezpečení experimentu

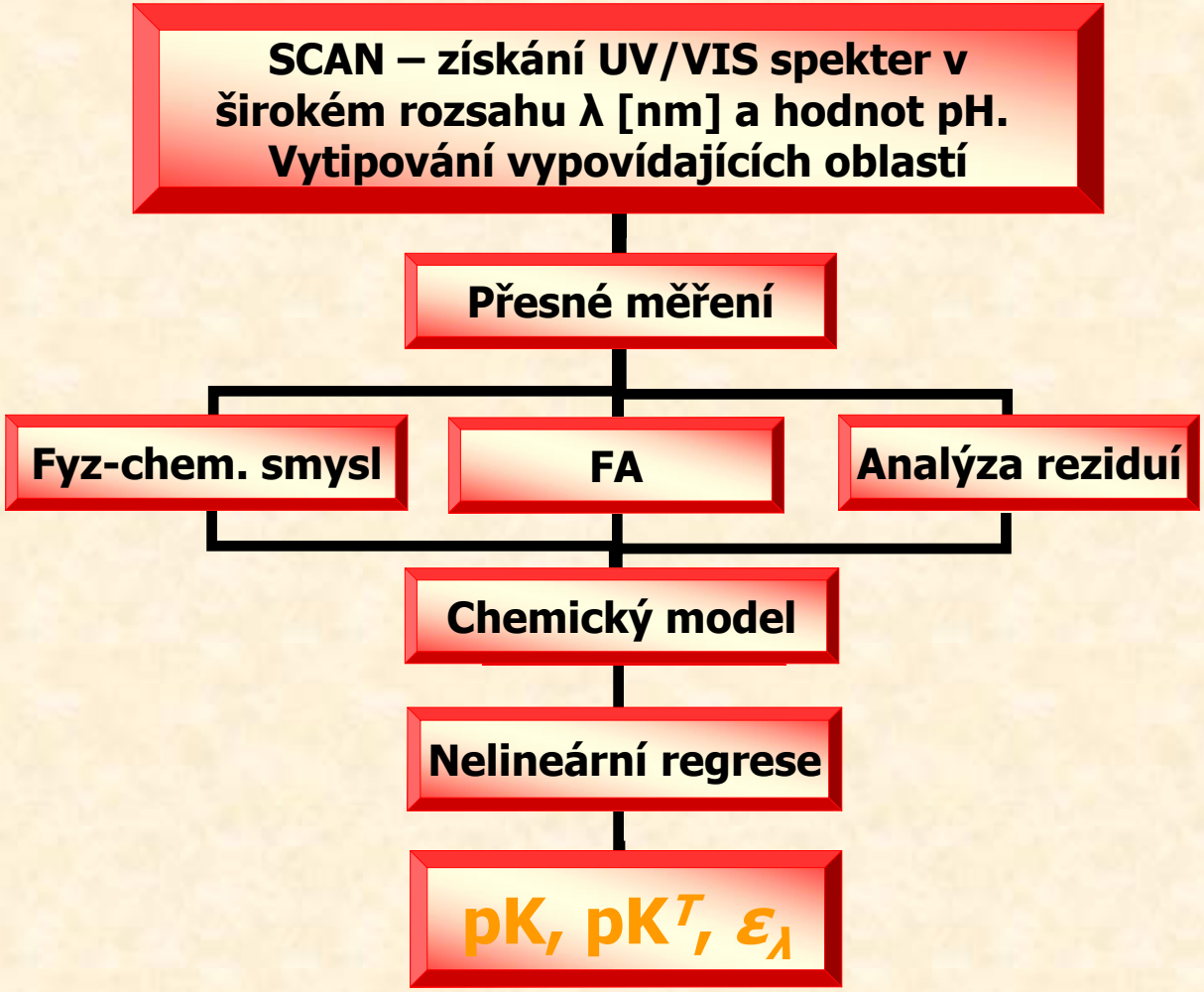
Přístroje
- UV/VIS spektrofotometr GBC Cintra 40
- pH metr Radelkis OP-271
- Termostat
- Mikrobyrety

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

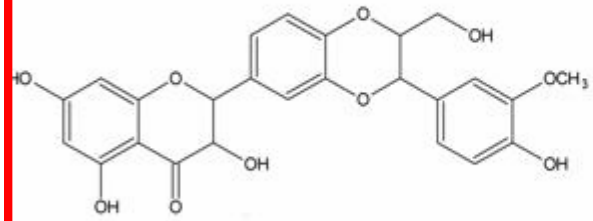
Programy
- SQUAD(84)
- SPECFIT/32
- ADSTAT 1.25
- S-Plus
- MS EXCEL 2002
- Microcal Origin



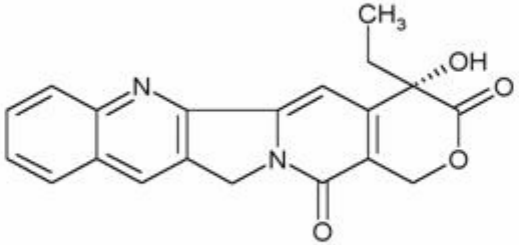
Strategie experimentu



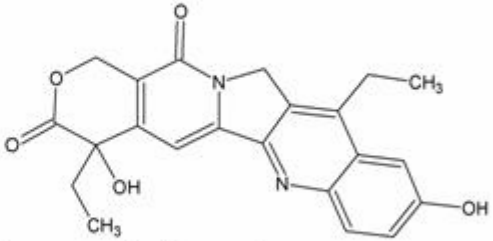
1) Silybin



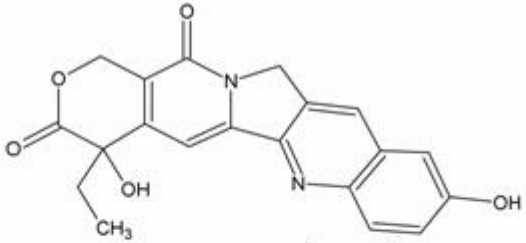
2) Camptothecin



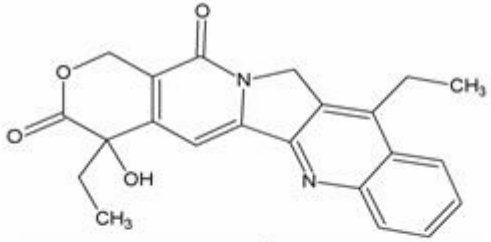
3) 7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin

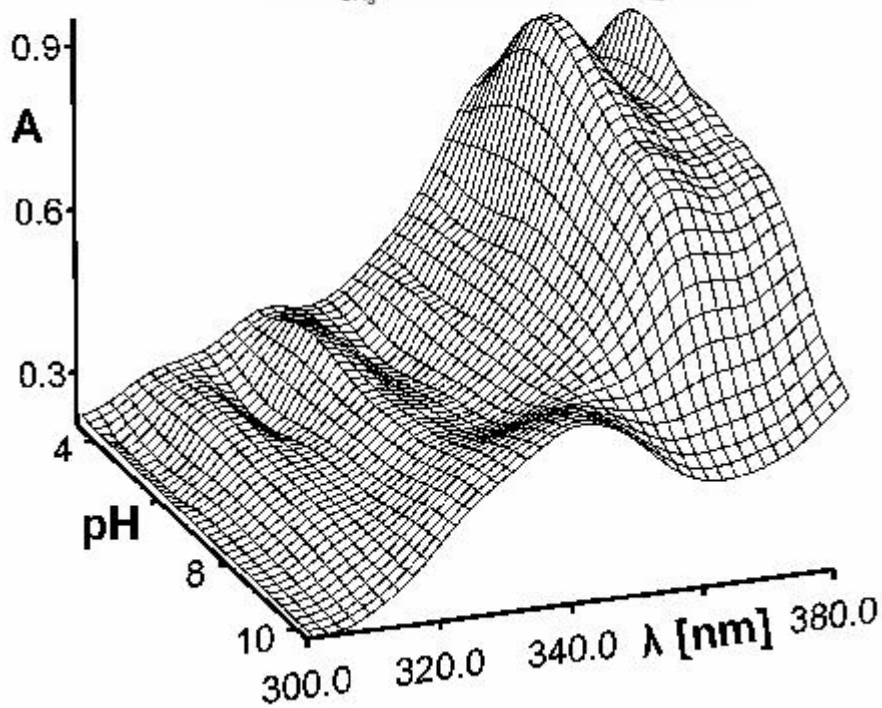


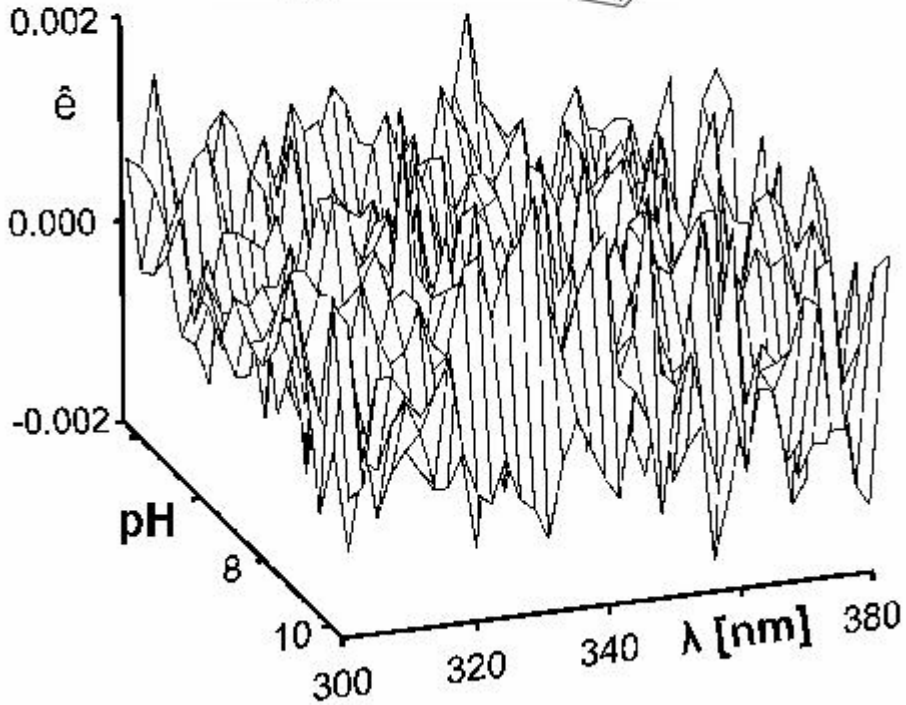
4) 10-Hydroxycamptothecin



5) 7-Ethylcamptothecin



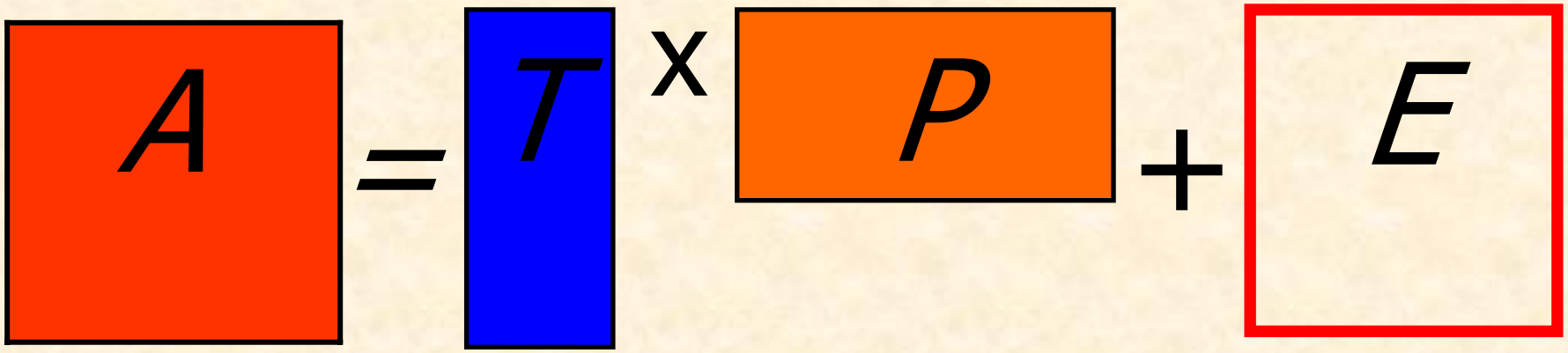




Faktorová analýza - FA

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

Kankareho metoda	**Metoda χ2- kriteria**	Reziduální variace	**Malinowského F-test**
Metoda reálné chyby	Metoda sm.odch. vlastních čísel	Metoda log. vlastních čísel	***Bartlettův test izotropie***
Metoda extrahované chyby	***Metoda průměru vlastních čísel***	Metoda zabudované chyby	
Metoda průměrné chyby	***Metoda Exnerovy funkce***	Faktorová indikátorová funkce	

Tučně – spolehlivé metody, *kurzíva* – selhávající metody

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**

Kankareho metoda

Vychází z druhého momentu M analyzované absorpční matice *A*.

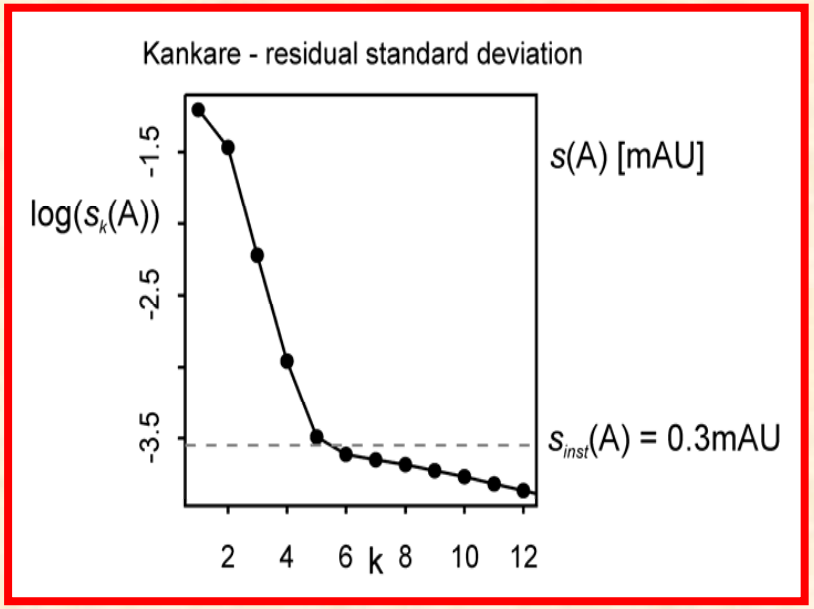
$$\mathbf{M} = \frac{1}{n_w} A^T A$$

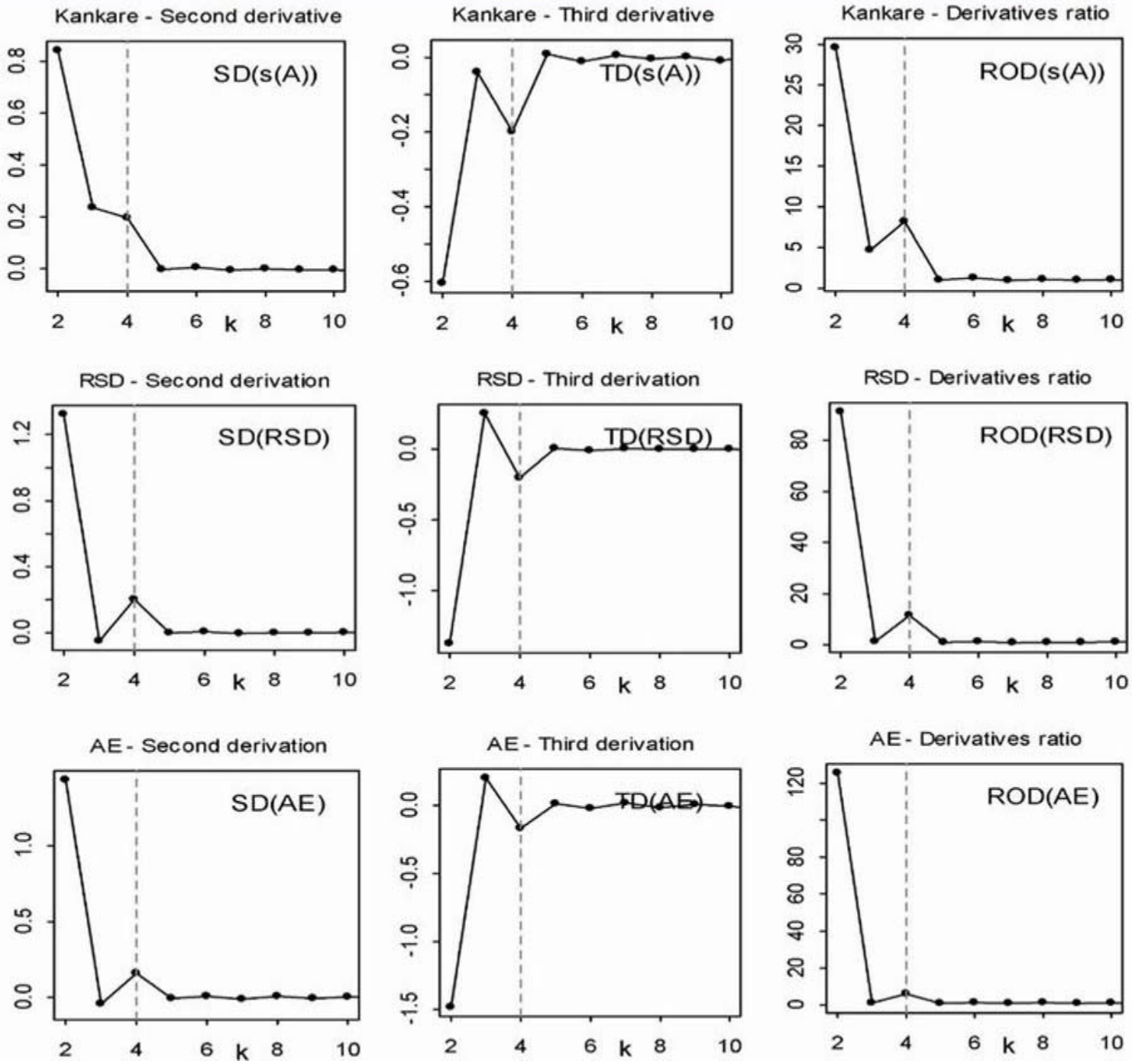
Předpoklad: Prvky matice jsou zatíženy experimentálním šumem jehož úroveň je dána $s_{inst}(A)$.

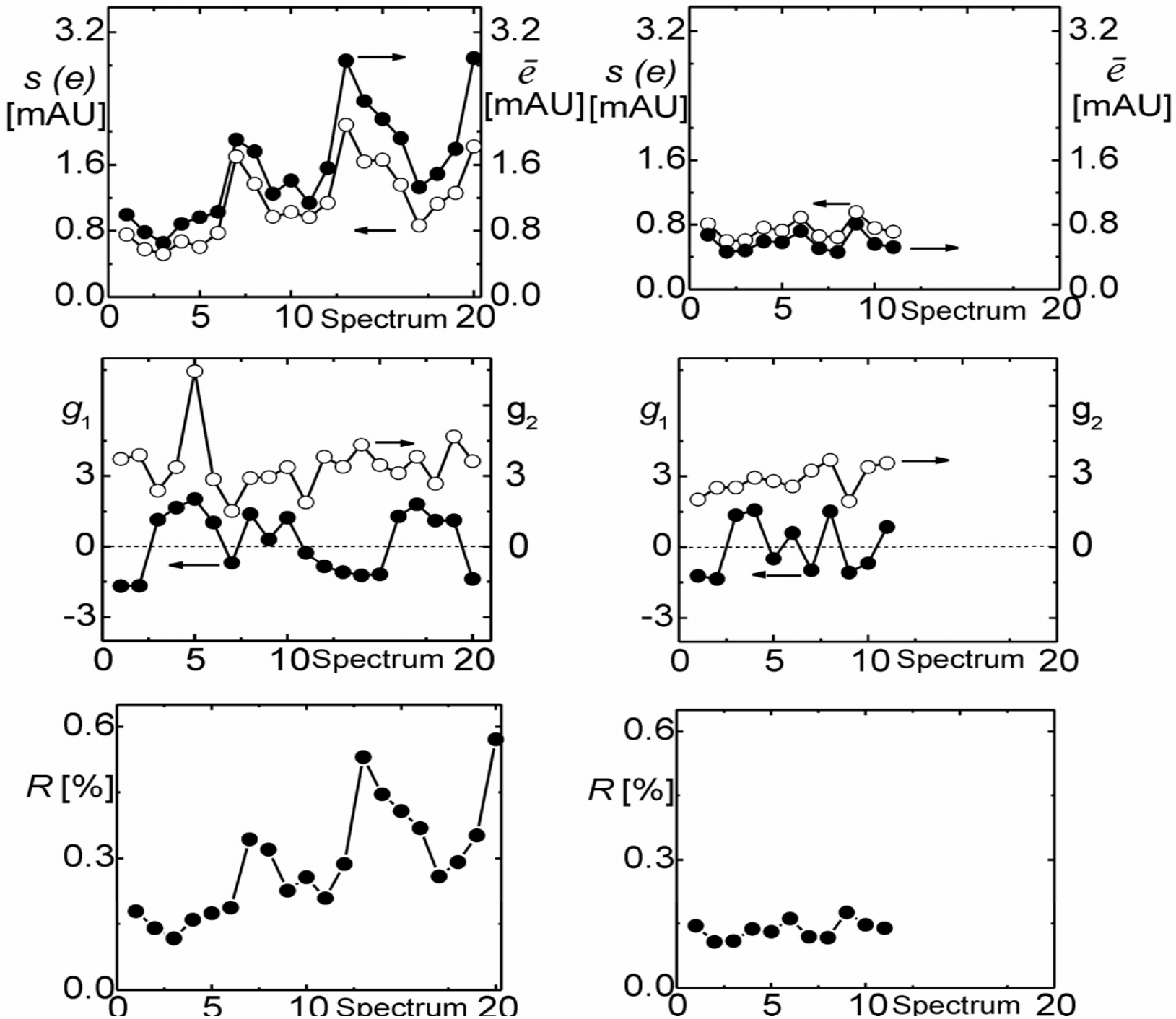
Zbytková reziduálová chyba $s_k(A)$

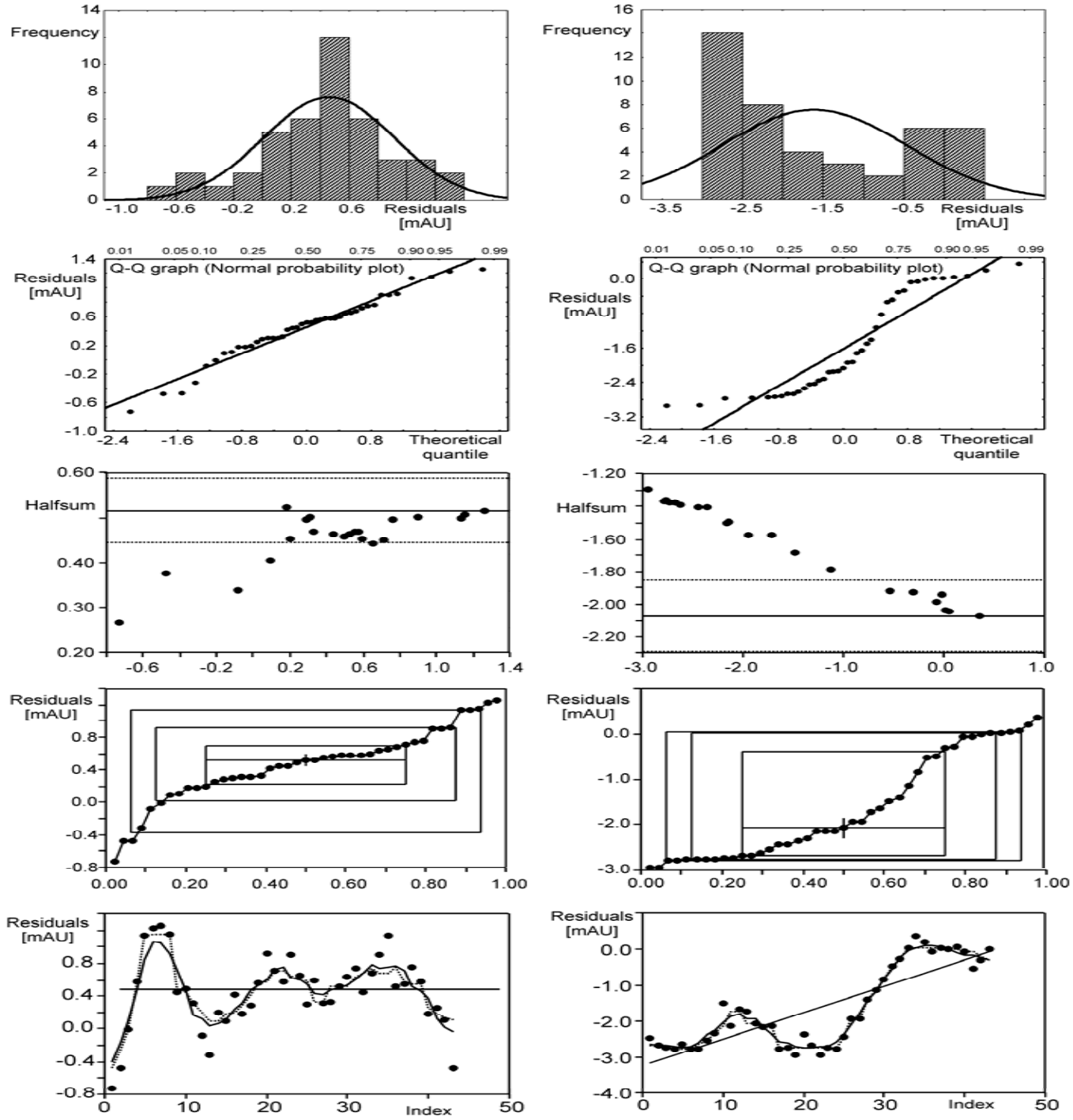
$$s_k(A) = \sqrt{\frac{tr(\mathbf{M}) - \sum_{a=1}^{k} r_a}{n - k}}$$

Za hodnost matice je pokládána ta hodnota, kdy platí $s_k(A) = s_{inst}(A)$, přičemž hodnosti matice je roven počet latentních proměnných.

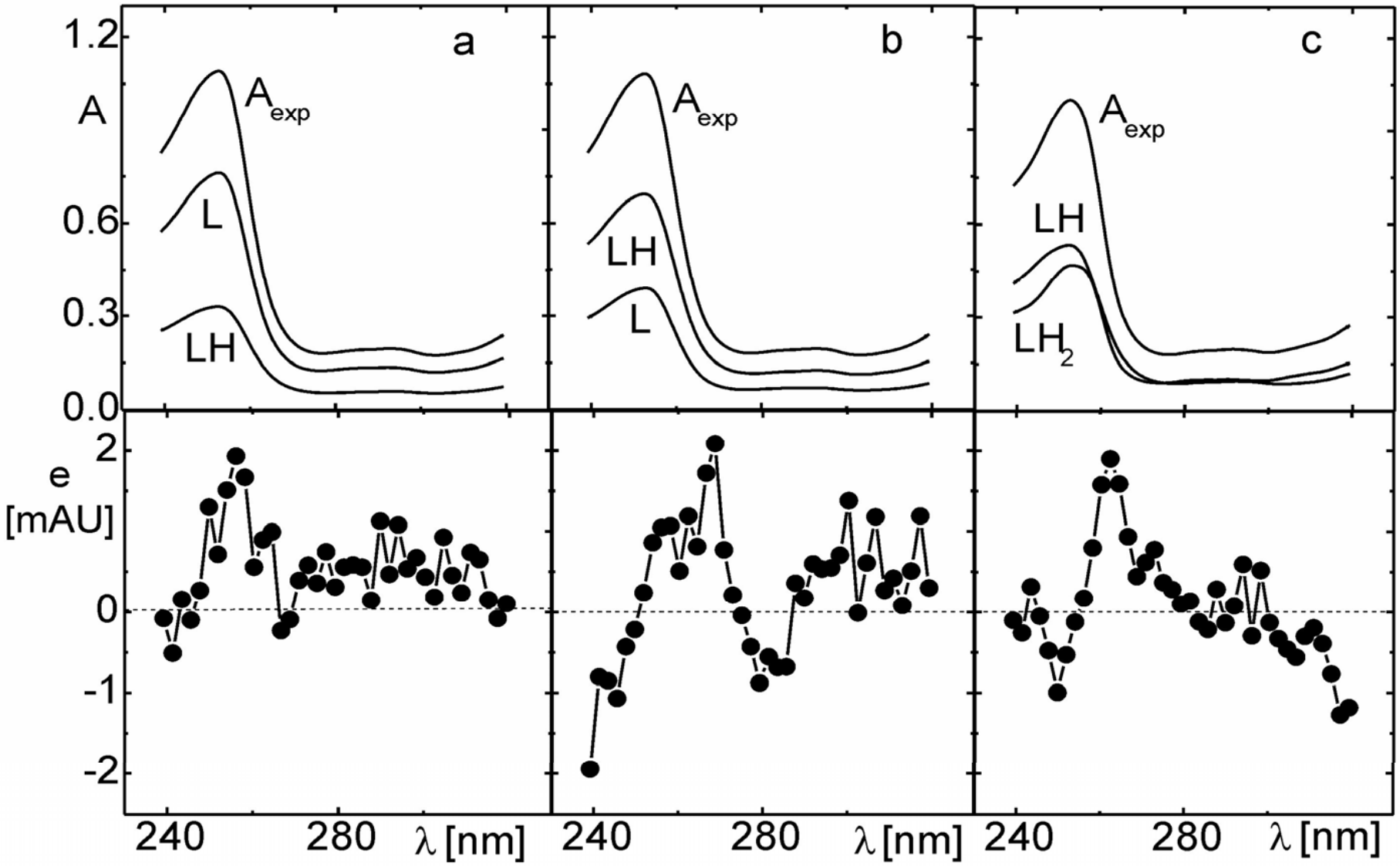



Kankare - Second derivative
SD(s(A))
Kankare - Third derivative
TD(s(A))
Kankare - Derivatives ratio
ROD(s(A))
RSD - Second derivation
SD(RSD)
RSD - Third derivation
TD(RSD)
RSD - Derivatives ratio
ROD(RSD)
AE - Second derivation
SD(AE)
AE - Third derivation
TD(AE)
AE - Derivatives ratio
ROD(AE)
k

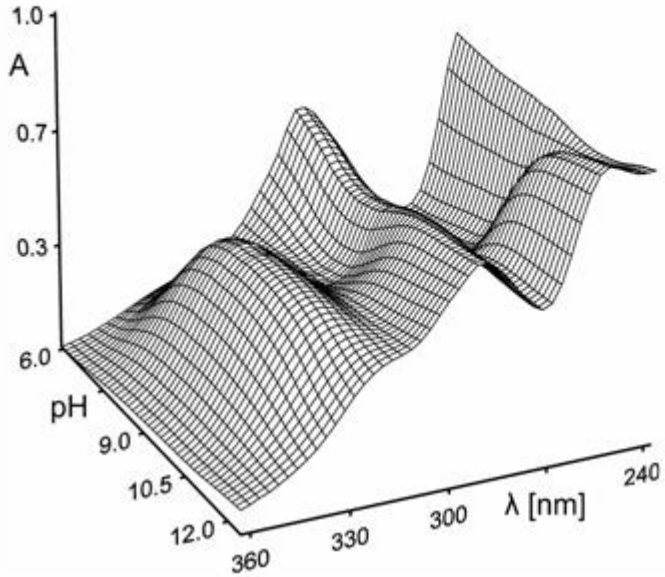

3.2
s (e)
[mAU]
1.6
0.8
0.0
0
5
10
Spectrum
20
ē
[mAU]
g1
g2
3
0
-3
R [%]
0.6
0.3

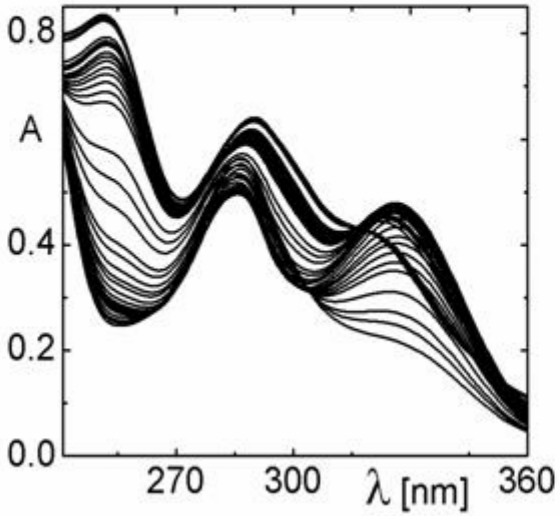

Frequency
Residuals [mAU]
Q-Q graph (Normal probability plot)
Theoretical quantile
Halfsum
Index

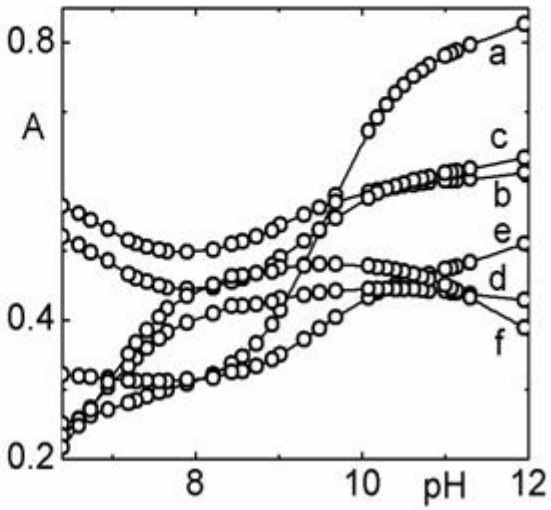
Dekonvoluce spekter



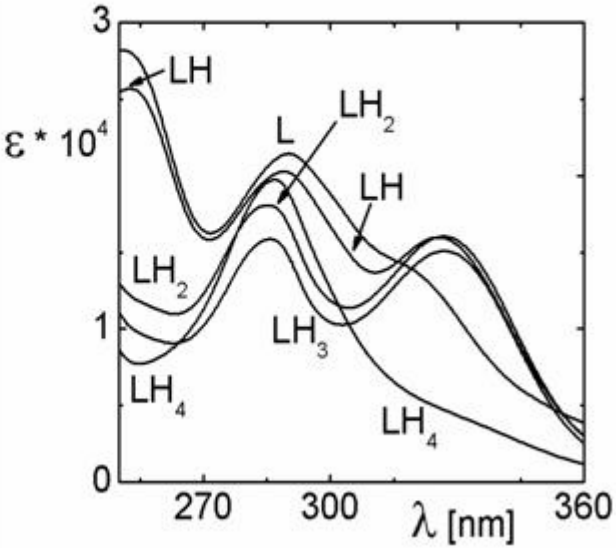
INPUT

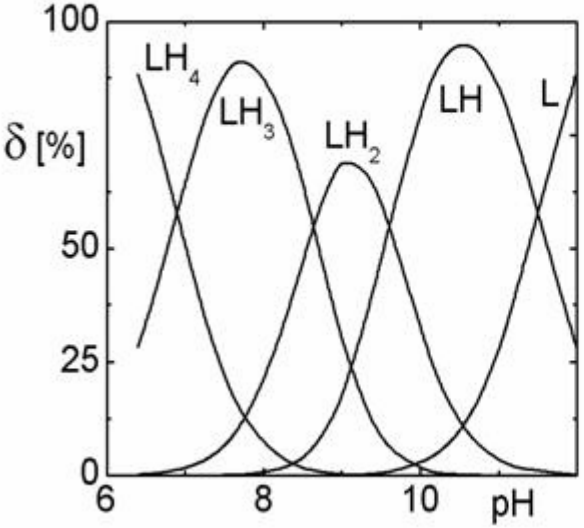




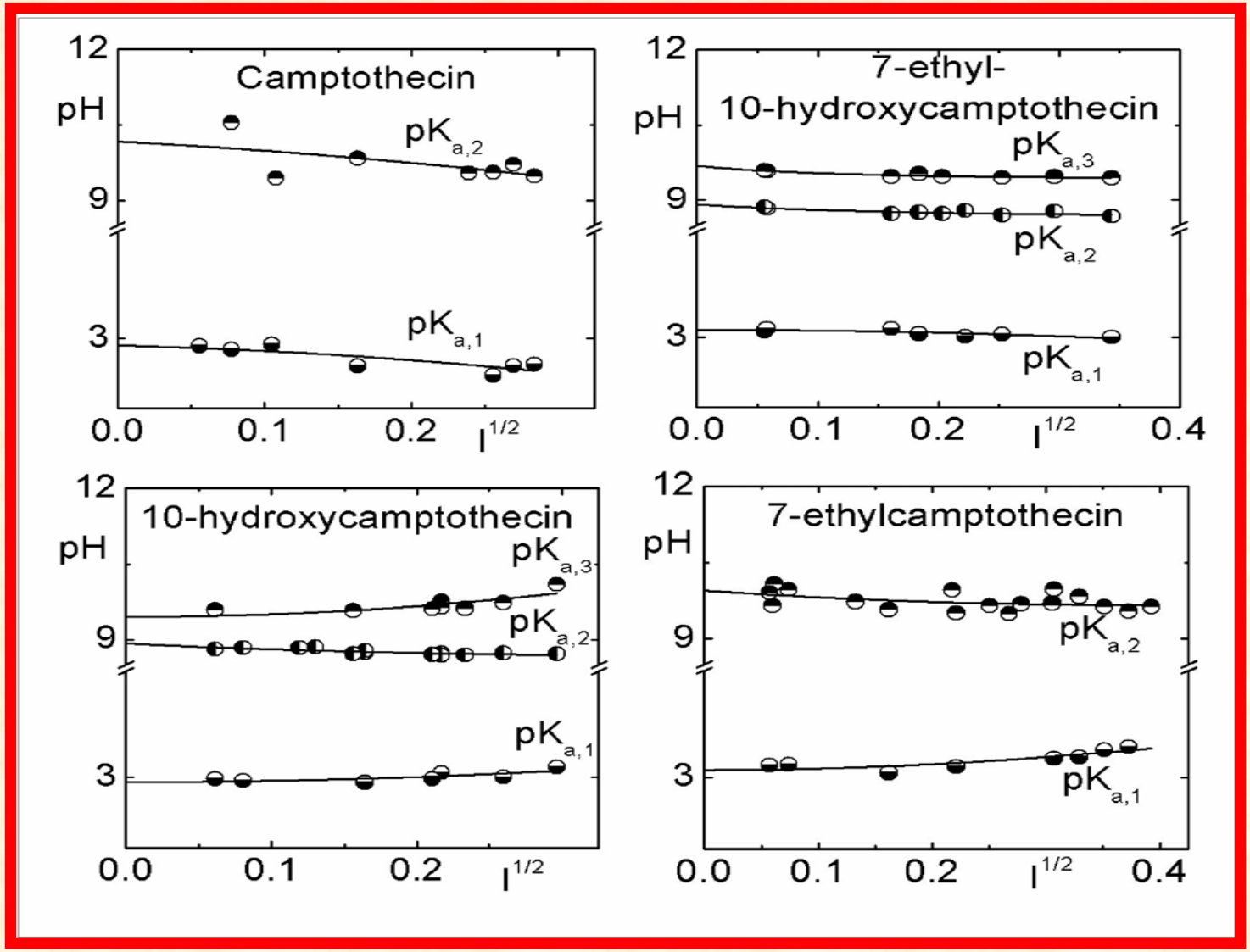


OUTPUT





pK_a při různých iontových silách Debye-Hückelovým vztahem



Závěr

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

		SPECFIT/32		SQUAD(84)	
		Value at 25°C	Value at 37°C	Value at 25°C	Value at 37°C
Camptothecine	$pK^T_{a,1}$	2.90(7)	3.02(8)	2.83(9)	2.92(8)
	$pK^T_{a,2}$	10.18(30)	10.23(8)	10.11(36)	10.43(3)
7-Ethyl-10-hydroxycamptothecine	$pK^T_{a,1}$	3.11(2)	2.46(6)	3.04(5)	2.30(6)
	$pK^T_{a,2}$	8.91(4)	8.74(3)	8.90(3)	8.84(3)
	$pK^T_{a,3}$	9.70(3)	9.47(8)	9.71(5)	9.53(10)
10-Hydroxycamptothecine	$pK^T_{a,1}$	2.93(4)	2.84(5)	2.92(4)	2.77(5)
	$pK^T_{a,2}$	8.93(2)	8.92(2)	8.93(3)	8.90(2)
	$pK^T_{a,3}$	9.45(10)	9.98(4)	9.46(9)	10.02(7)
7-Ethylcamptothecine	$pK^T_{a,1}$	3.10(4)	3.30(16)	2.94(3)	3.26(22)
	$pK^T_{a,2}$	9.94(9)	10.98(18)	9.73(9)	10.96(18)
Silybin	$pK^T_{a,1}$	6.99(4)	6.84(4)	7.00(4)	6.86(5)
	$pK^T_{a,2}$	8.77(11)	8.76(3)	8.77(11)	8.77(3)
	$pK^T_{a,3}$	9.57(8)	9.62(1)	9.57(8)	9.62(1)
	$pK^T_{a,4}$	11.66(3)	11.37(1)	11.66(3)	11.38(1)

Děkuji za pozornost