

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Jana Žecová**

Vedoucí/školitel/ka práce: PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce:

Oponent/ka práce: Doc. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.

Název práce:

**Zlúčeniny kombinujúce fragment pyrazínamidu a 4-aminobenzoovej kyseliny
ako potenciálne antituberkulotiká**

Rozsah práce: počet stran: 80, počet obrázků: 0, počet tabulek: 7, počet citací: 75

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Studentka se ve své práci zaměřila na syntézu derivátů pyrazinamidu jako potenciálních antituberkulotik. V úvodní rešeršní části se proto zabývá tuberkulózou a její léčbou a podává ucelený přehled používaných a zkoumaných antituberkulotik. Součástí teoretické části je také zajímavá definice vztahů mezi strukturou a účinkem ve skupině pyrazinamidových derivátů připravených touto výzkumnou skupinou dříve. Následuje experimentální část, kde studentka prezentuje nejprve metody syntézy a následně charakterizaci připravených látek a jejich biologické hodnocení na antibakteriální, antifungální a antimykobakteriální aktivitu a cytotoxicitu na lidských buněčných liniích. Z tohoto pohledu práce představuje velmi ucelený pohled na biologickou aktivitu připravených látek. V diskusi jsou následně rozebírány výsledky jednotlivých biologických aktivit, kde bylo dosaženo relativně selektivního antimykobakteriálního účinku bez účinnosti na bakterie nebo houby a také v některých případech se významně nižší toxicitou proti lidským HepG2 buňkám. Práci pak hodnotím celkově jako velmi vydařenou a doporučuji ji k obhajobě.

Dotazy a připomínky:

- str. 7 - upřesněte prosím zkratku NMR ve slovenštině.
- str. 8 - zkratce RpsA zřejmě ve slovenštině chybí to "A" na konci. V textu pak na str. 19 je tento protein definován jako S1 a ne jako SA. Je v tomto rozdíl nebo jsou to synonyma?
- str. 14 - píšete, že jak pretomanid tak delamanid jsou již schválené FDA k použití od roku 2012. Je to pravda?

- jaká je přesná struktura látek pod zkratkou POA a HPOA? Pokud je POA karboxylová kyselina, jak všude píšete, tak kde pak dochází k protonaci na HPOA? Dochází zde k protonaci na pyrazinovém dusíku?
- str. 27 - ve struktuře tetrahydrolistové kyseliny je jedna dvojná vazba navíc.
- kapitola na str. 32 by měla mít zřejmě číslo 3.8. a ne 3.7.1., které má již kapitola předchozí.
- str. 35 - opravte výraz "substituce halogenidovou skupinou".
- jakým způsobem byl sušen toluen a aceton? Na str. 39 píšete jen, že byly vysušeny "riadne"
- na str. 42 nahoře píšete, že po přidání acylchloridu kyseliny začal vypadávat produkt. Znamená to, že produkt byl nerozpustný v acetonu? Nemohlo dojít spíše k vysrážení hydrochloridu pyridinu jako vedlejšího produktu reakce?
- str. 42 - myslíte si, že je nutné při oddestilování pyridinu (t.v. 115 °C) použít azeotropní směs s toluenem, která vře jen o pár stupňů níže (t.v. azeotropu 110 °C)? Přínos snížení t.v. o 5 °C v případě použití vakuové destilace je mírně řečeno diskutabilní.
- proč u látky JZ-JZ13 byla použita esterifikace pomocí oxalychloridu a ne pomocí kys. sírové jako u ostatních látek?
- proč se v rámci testování antimykobakteriální účinnosti netestovali kontroly RIF a CPX i pro další kmeny?
- k zápisu literárních odkazů mám výtku jen k nejednotnému a nestandardnímu používání/nepoužívání zkratek časopisů.

Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 22.5.2018

.....
podpis oponentky / oponenta