

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

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Petr Šlechta**

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

Konzultant/ka práce: MSc. Ghada Basem Bouz, Ph.D.

Rok obhajoby: 2020

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

Název práce:

DERIVÁTY KOMBINUJÍCÍ FRAGMENT PYRAZINAMIDU A 4-AMINOSALICYLOVÉ KYSELINY JAKO ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ SLOUČENINY

Rozsah práce: počet stran: 74, počet obrázků: 10, počet tabulek: 3, počet citací: 67

Práce je: experimentální

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Diplomová práce studenta je z oboru chemické syntézy nových derivátů pyrazinamidu kombinujících v jedné molekule také fragment dalšího antituberkulotika, para-aminosalicylové kyseliny (PAS). Student se v úvodní rešeršní části zabývá popisem tuberkulózy jako onemocnění - je popsán původce, patofyziologie a rezistence. Dále je zde zahrnut velmi zdařilý přehled v současné době používaných antituberkulotik, včetně nejnovějších derivátů. U jednotlivých látek je čtivým způsobem popsán mechanismus působení, farmakokinetika, i možnosti vzniku rezistence. Dále se student věnuje i používaným nebo experimentálním látkám využívajících princip "multiple target", vzhledem k tomu, že toto je i cílem jeho vlastní práce.

Experimentální práce se skládala z jedné reakce (amidace PAS deseti různými heterocyklickými kyselinami za využití aktivátoru karbonyldiimidazolu), pomocí níž student vytvořil sérii deseti látek. Tyto látky byly poté odeslány na biologické hodnocení antimykobakteriální, antibakteriální, antifungální aktivity a cytotoxicity. Z hlediska chemického se proto jedná o relativně rutinní záležitost, která ale vede k sérii látek, na níž chtěl student demonstrovat nové vztahy mezi strukturou a účinkem. Toto také student poměrně hezky diskutuje na konci své práce a v závěru doporučuje i možné další obměny, které by v budoucnu mohly vést ke zvýšení účinku. Práce obsahuje minimální počet překlepů a chyb. Kontrola podobnosti odhalila minimální počet podobných dokumentů s malou mírou závažností.

Dotazy a připomínky:

- Který ze zmíněných mechanismů účinku pyrazinamidu považujete za nejpravděpodobnější a o kterém je zřejmě nejvíce pochybností?
- Můžete naznačit mechanismus aktivace ethionamidu? Zejména cesta na 2-ethyl-4-aminopyridin není příliš zřejmá.
- Můžete uvést, jaké byly výsledky antibakteriálních aktivit u hybridních molekul již publikovaných (kap. 3.7.), pokud byly na tuto aktivitu studovány?
- U vámi připravených látek uvažujete o tom, že budou působit jako celá molekula nebo po hydrolýze na jednotlivé komponenty?
- Kapitulu 4.2 bych viděl spíše jako součást diskuse než jako část experimentální části, která má být čistě popisem prováděných experimentů.
- Experimentální část se běžně píše v pasivu a minulém čase a ne v 1.osobě množného čísla přítomného času jak je psáno v syntetické části..
- V diskusi zmiňujete výtěžky reakcí 18-92%. Lze vysledovat nějakou závislost u těchto výtěžků?
- Pro porovnání výsledků aktivit a cytotoxicity by bylo vhodné používat stejné jednotky, tzn. převést také $\mu\text{g/ml}$ na μmol . Můžete porovnat výsledky aktivních sloučenin s jejich toxicitou?

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

V Hradci Králové dne 25.5.2020

.....
podpis oponentky / oponenta