

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Oponent/ka: **prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2016

Autor/ka práce: Lucie Svobodová

Název práce:

Takrin-benzothiazolové deriváty v léčbě Alzheimerovy choroby

Rozsah práce: počet stran: 58, počet grafů: 0, počet obrázků: 14,

počet tabulek: 1, počet citací: 51, počet příloh: 0

Práce je: experimentální

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

Případné poznámky k hodnocení: Název DP neodpovídá cílům, zaměření ani dosaženým výsledkům diplomové práce, v této souvislosti hovořit o "léčbě" AD je zcela nevhodné. Dále by bylo vhodné uvést, že DP byla vypracována jako pokračování spolupráce, a to buďto s katedrou toxikologie FVZ UO (předpokládám na základě poděkování Dr. Šepsové), nebo s FN v Hradci Králové?

Dotazy a připomínky: Práce je sepsána téměř bez překlepů a chyb (výjimkou jsou pouze str. 6 "benzothiazolovou farmakofoř", str. 14 obr. acetylcholin pouze v podobě kationtu, totéž obr. 3 str. 15, obr. 8 rivastigmin je chirální sloučenina, ve vzorci není vyznačeno; str. 23 "benzothiazol" vs. "benzathiazol" a chybný název látky č. 14, str. 39 - v názvu má být oktan). Vážnější připomínky mám k teoretické části - postrádám např. informaci o další zajímavé teorii vzniku AD (R.F. Itzhaki et al. / Microbes and Alzheimer's Disease), postrádám doplňující informace o historii a biologické aktivitě sloučenin 7-methoxytakrinu, či 6-chlortakrinu.

K praktické části bych chtěl uvést, že někdy méně je více, konkrétně namísto 21 sloučeniny, by pro účely DP stačilo připravit 1 sérii sloučenin (7 látek), avšak s kompletním analytickým hodnocením (tzn. včetně chybějících IČ spekter a výsledků CHN analýzy). Doporučoval bych uvedení m.h. u připravených sloučenin. U představených 21 sloučenin ve formě hydrochloridů jsou uváděny hodnoty t.t. někdy až v rozmezí téměř 10 stupňů, navíc ve 3 homologických řadách uvedené hodnoty t.t. nekorelují, což vede k podezření o nedostatečné čistotě, či vysušení finálních produktů, popř. lze diskutovat, zda se nejedná o baze, dichloridy atd.

Podrobovat biologickým testům sloučeniny, které nejsou analyticky dostatečně popsány, není z metodologického hlediska správné. Vypovídací hodnota dosažených výsledků inhibice esterasy je sporná.

V tabulce 1 by mělo být do 2. sloupce doplněno "počet uhlíků".

Diskuse v rozsahu pouze na 1 stránku snižuje hodnotu dosažených výsledků, postrádám zde např. vysvětlení důvodů chybějících analytických dat a nekorelujících hodnot t.t.

K předložené DP mám tyto dotazy:

1. Budete se pokoušet získat další informace směřující k potvrzení identity, popř. čistoty finálních sloučenin? Jaké metody můžete použít?
2. Jak jste se přesvědčila, že se Vám podařilo připravit finální sloučeniny v podobě hydrochloridů?
3. Budete retestovat (po důkladném analytickém zhodnocení) nejúčinnější sloučeninu č. 15 na inhibici enzymů?
4. Diplomantka absolvovala úspěšně zkoušku z farmaceutické chemie, může se kriticky vyjádřit k designu/projektování zadaných cílových struktur? Např. lze využít nějaké běžně používané přístupy k vývoji nových léčiv - např. molekulární docking, Lipinského pravidlo pěti, atd.
5. Návrh - minimálně sloučeniny typu ethylendiaminu otestovat na biologickou aktivitu např. proti M. tuberculosis, popř. na další dostupné biologické testy.

Na závěr je třeba konstatovat, že diplomantka zadaný úkol splnila. Některé moje výtky mohou směřovat spíše k zadání DP, resp. k nezkušenosti konzultantky. Celkem 21 připravených sloučenin svědčí o velkém úsilí a množství odvedené experimentální práce Lucie Svobodové.

Celkové hodnocení: velmi dobře, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 25. 5. 2016

.....
podpis oponentky / oponenta