

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

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2022

Autor/ka práce: **Martina Hoppová**
Vedoucí práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.
Konzultant/ka: Dr. Rafael Peláez Lamamie de Clairac Arroyo
Oponent/ka: Doc. Pharm.Dr. Miroslav Miletín, Ph.D.
Název práce: **Synthesis of new antimitotic agents**

Rozsah práce: 58 stran, 17 obrázků, 8 tabulek, 46 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | velmi dobrá |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | výborné |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | výborná |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | velmi dobrá |
| i) Splnění cílů práce: | velmi dobré |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | výborná |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Posluchačka Martina Hoppová vypracovala diplomovou práci s názvem „Synthesis of new antimitotic agents“. Práce je členěna v zásadě obvyklým způsobem, obsahuje všechny požadované kapitoly. Po seznamu zkratk a abstraktu práci zahajuje poměrně obsáhlý úvod, kde se uchazečka zabývá principy a mechanismy mitózy, jejich významu pro vznik a rozvoj nádorových onemocnění a aktuálně používanými typy terapeutik, včetně mechanismů, na které tyto látky působí. Kromě toho je v úvodu diskutováno možné využití alkylfosfolipidů, tedy sloučenin, jejichž příprava byla předmětem diplomové práce. Následuje kapitola charakterizující cíl diplomové práce. Další je metodická část, kde jsou diskutovány syntetické metody a možné přístupy, které jsou využívány v rámci experimentů, prováděných v diplomové práci.

V experimentální části jsou na začátku specifikovány použité přístroje a chemikálie. Její hlavní část pak představují postupy přípravy jednotlivých meziproductů a finálních sloučenin a výsledky charakterizace připravených látek. Zahrnuto je i testování biologické aktivity.

Kapitola diskuse rozebírá úspěšné i neúspěšné experimenty, v závěru jsou stručně shrnuty výsledky diplomové práce. Text je zakončen seznamem použité literatury.

Práce je významným přínosem k řešení problematiky.

Pokud se týče zpracování, diplomová práce je psána pečlivě, bez jazykových chyb, jen s několika málo překlepy nebo formálními chybami, např. str. 3, 3. řádek A-tubulin místo □-tubulin; str. 29 řádek 1 reserch; str. 51 „...based on...“ je subsriptem.

Dotazy a připomínky:

Str. 17: vzorec cisplatiny sice není špatně, ale z formálního hlediska by bylo lepší jiné zobrazení zázeb, protože nejsou rovnocenné.

Str. 18: mechanismus účinku topotekanu a doxorubicinu je komplexnější, než prostá inhibice topoisomerasy, jak ještě působí?

Str. 19: cílená terapie zahrnuje kromě inhibitorů kináz a prostých monoklonálních protilátek i cílené doručení některých nesespecifických silných cytotoxinů, např. i ze skupiny kamptothecinu, o jaký typ terapeutik se jedná?

Str. 28, vzorce dole: sulfonamidová skupina je zobrazena různými způsoby, bylo by vhodné jednotné zobrazení lépe podle vzorce látky 15.

Str. 29, Tabulka 2: v tabulce 2 ani jejím popisu nejsou uvedeny jednotky pro hodnoty IC50.

Str. 32, postup 6.1: vznikající HCl není přesně kyselina chlorovodíková, ale plynný chlorovodík (hydrogen chloride), kyselina chlorovodíková je roztok chlorovodíku ve vodě. V dané fázi v reakci voda přítomna není.

Str. 35: ve schématu je jako reagens KBr, v textu je uveden sodium bromide, co je správně?

Str. 41, postup 7.4: „...the smallest possible amount of triethyl phosphite...“ by bylo vhodné blíže specifikovat a to i v obecném postupu alespoň rozmezím. Dále by bylo vhodné uvést teplotu, na jakou byla reakční směs zmrazena za účelem precipitace produktu.

Str. 43, postup 7.5: analogicky viz výše pokud se týče množství použitého rozpouštědla.

Str. 45, postup 7.6: podobně jako v předchozích obecných postupech, ani zde není uvedeno množství použitého rozpouštědla (dichlormethanu) v poměru k uvedeným ekvivalentům reagensů.

Str. 46 a 48: produkty S11 a S15 jsou popsány jako hnědé pevné látky. Dle struktury je nepravděpodobné, že by tyto látky byly hnědé (analogická sloučenina S13 je bílá), jde tedy pravděpodobně o zbytky nečistot?

Str. 50: tabulka 4: označení testovaných látek neodpovídá přesně jejich označení v textu, byť si ho lze domyslet (S6 vs. 6, etc.).

Str. 53, 2.odstavec: tvrzení „...I can confirm that only diethyl phosphonates (S6) were active in submicromolar concentration and it was independent of the length of the alkyl chain as well even or odd number of carbons...“ je možná příliš zobecňující a odvážné, jelikož byla testována pouze jedna látka tohoto typu. Citovanou diplomovou prací kolegyně Noelia Fernandez Cebalos jsem neměl k dispozici.

Až na uvedené připomínky je práce na výborné úrovni, diplomantce se podařilo významně přispět k výzkumu v dané oblasti a práce zcela vyhovuje požadavkům, kladeným na kvalifikační práce tohoto typu, proto ji doporučuji k obhajobě.

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

25. května 2022

podpis oponenta/ky