Oponentský posudek doktorské disertační práce Mgr. Lukáše Palka

Téma: Deriváty pyrazinamidu jako potenciální antituberkulotika

Předložená disertační práce Mgr. Lukáše Palka byla vypracovaná na Katedře farmaceutické chemie a kontroly léčiv FaF UK v Hradci Králové a je pokračováním systematického výzkumu studia antimykobakteriálně a antimykoticky účinných sloučenin. Tato tématiku je v současné době vysoce aktuální vzhledem k nárůstu onemocnění v těchto indikačních skupinách a hlavně vznikem rezistence na běžné v současnosti dostupná a používaná léčiva. Z těchto důvodů projekce a syntéza nových sloučenin s předpokládanými výhodnějšími vlastnostmi ve vztahu účinnost/bezpečnost je žádoucí.

Disertační práce je zpracována formou zobecnění současných poznatků terapie infekčního onemocnění tuberkulózy (TBC) a dosažených výsledků prezentovaných v publikacích autora. V úvodní části disertant se komplexně zabývá problematikou TBC, její patologii a nárůstem onemocnění i závažným problémem vzniku rezistence (MDR-TBC a XDR-TBC). Osobitní část je věnována popisu hlavního patogenu TBC *Mycobacterium tuberculosis* na úrovni současných poznatků vědy. Přehledně je zpracována současná farmakoterapie TBC a rozdělení aktuálních léčiv používaných v terapii dle doporučení WHO a IUATLD na principu struktury a mechanizmu účinku. V rámci jednotlivých chemických struktur v závěru jsou naznačeny i možnosti dalšího směrování výzkumu a vývoji nových vysoko účinných léčiv.

Směrování výzkumu nových léčiv tohoto závažného terapeutického problému ukazuje přehled potenciálních léčiv, které jsou ve fázi klinického nebo preklinického hodnocení. Z uvedeného je zřejmé, že syntéza nových struktur aktivních proti mykobaktériím s specifickým mechanizmem účinku je aktuální. Samostatná pozornost je zaměřena na analogy pyrazinamidu.

Vlastní cíl disertační práce, která je souborem publikací v recenzovaných časopisech je zaměřen na syntézu originálních biologicky aktivních sloučenin, vypracování syntetických postupů a separačních metod, strukturální charakteristiku sloučenin a hodnocení antimykobakteriální resp. antifungální aktivity. Z důvodu studia pirazinamidových derivátů jsou diskutovány farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti a z pohledu chemického reaktivita herocyklického skeletu pyrazinamidu.

Syntéza je zaměřena do několika oblastí:

- syntézy polohových izomerů chloropyrazinkarboxylových kyselin, jeko výchozích meziproduktů syntézy substituovaných pyrazinkarbonitrilů nebo karboxamidů
- syntézy derivátů odvozených od pyrazin-2,5dikarbonitrilů
- syntéza N-substituovaných pyrazin-2-karboxamidů

Celkově bylo připraveno několik ucelených sérií sloučenin, které se hodnotili na antimykobakteriální a antifungální aktivitu. . Struktura sloučenin byla potvrzena spektrálnými údaji (^{1}H a ^{13}C NMR, IČ),), hmotnostní spektroskopii a elementární analýzou. Některé z připravených sloučenin vykazují významnou antimykobakteriální aktivitu, která je perspektivou pro další výzkum v této oblasti.

Řešená problematika je studována na velmi dobré metodické úrovni a rozsáhlé literární údaje svědčí o znalosti autora z oblasti syntézy jako i současného stavu a perspektivy v oblasti terapie TBC.

Závěr je věnován přehledu publikovaných prací, účastí na konferencích doma i v zahraničí a je doložen souborem prací in extenso. Ze 4 původních prací 3 jsou uveřejněna v mezinárodních časopisech s IF, prošla recenzním řízením, což zaručuje jejich kvalitu.

Disertační práce je napsána zcela srozumitelně, jasně a závěry jsou dobře formulovány. Její obsah, forma a dosažené výsledky přesvědčivě potvrzují správnost zvolených metod a postupů, které odpovídají současným trendům vývoje v této skupině léčiv. Na základě těchto výsledků je v budoucnu možno dále upřesňovat vztahy mezi strukturou a aktivitou antimykobakteriálně účinných sloučenin a cíleně orientovat syntézu na účinné deriváty.

V práci se vyskytují drobné chyby, které jsou většinou formálního charakteru. Na autora disertace mám otázky:

- Na základě jakých poznatků je výběr substituentů na aromatickém resp. pyrazinovém skeletu
- Proč se nevyskytuje vyšší alkoxysubstituent
- Jaký je nejbližší cíl modifikace struktury pyrazinamidu

Závěr:

Na základě dosažených výsledků konstatuji, že předložená disertační práce má charakter originální práce jak z hlediska aktuálnosti studované problematiky tak i z hlediska metodiky vědecké práce a splňuje požadavky kladené na disertační práce.

Na základě tohoto hodnocení doporučuji , aby disertační práce Mgr. Lukáše Palka byla přijata k obhajobě, jako podklad pro udělení akademického titulu „ doktor“.

Brno 1. 4. 2009

Prof. RNDr. Jozef Csöllei, CSc.
Ústav chemických léčiv
Farmaceutická fakulta
VFU Brno